

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Calquence 100 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 100 mg acalabrutinib.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule (capsule).

Gele capsule, blauwe kap, harde capsule maat 1 (20 mm), met het opschrift "ACA 100 mg" in zwarte inkt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Calquence als monotherapie of in combinatie met obinutuzumab is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met niet eerder behandelde chronische lymfatische leukemie (CLL).

Calquence als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) die ten minste één andere therapie hebben gehad.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met dit geneesmiddel moet worden gestart en plaatsvinden onder toezicht van een arts die ervaring heeft met het gebruik van geneesmiddelen tegen kanker.

Dosering

De aanbevolen dosering is 100 mg acalabrutinib tweemaal daags (equivalent aan een totale dagelijkse dosis van 200 mg). Raadpleeg de productinformatie van obinutuzumab voor informatie over de aanbevolen dosering obinutuzumab.

Het dosisinterval is ongeveer 12 uur.

De behandeling met Calquence moet worden voortgezet tot ziekteprogressie of tot onaanvaardbare toxiciteit.

Dosisaanpassingen

Bijwerkingen

Aanbevolen dosisaanpassingen van Calquence vanwege bijwerkingen van graad ≥ 3 staan vermeld in tabel 1.

Tabel 1. Aanbevolen dosisaanpassingen vanwege bijwerkingen*

Bijwerking	Optreden van de bijwerking	Dosisaanpassing (Startdosis = 100 mg om de 12 uur ongeveer)
Trombocytopenie graad 3 met bloeding, trombocytopenie graad 4 of neutropenie graad 4 die langer duurt dan 7 dagen Niet-hematologische toxiciteiten graad 3 of hoger	Eerste en tweede keer	Onderbreek Calquence Zodra de toxiciteit is afgenomen tot graad 1 of de uitgangswaarde, kan Calquence hervat worden met 100 mg om de 12 uur ongeveer
	Derde keer	Onderbreek Calquence Zodra de toxiciteit is afgenomen tot graad 1 of de uitgangswaarde, kan Calquence hervat worden met een lagere frequentie van 100 mg eenmaal daags
	Vierde keer	Stop met Calquence

*Bijwerkingen beoordeeld aan de hand van de *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE) versie 4.03.

Interacties

Aanbevelingen wat betreft het gebruik van Calquence met CYP3A-remmers of -inductoren en maagzuurremmers staan in tabel 2 (zie rubriek 4.5).

Tabel 2. Gebruik met CYP3A-remmers of -inductoren en maagzuurremmers

	Gelijktijdig toegediend geneesmiddel	Aanbevolen Calquence gebruik
CYP3A-remmers	Sterke CYP3A-remmer	Vermijd gelijktijdig gebruik. Onderbreek Calquence als deze remmers kortdurend worden gebruikt (zoals middelen tegen infecties voor maximaal zeven dagen).
	Matige CYP3A-remmer	Geen dosisaanpassing. Monitor patiënten zorgvuldig op bijwerkingen indien ze matige CYP3A-remmers gebruiken.
	Lichte CYP3A-remmer	Geen dosisaanpassing.
CYP3A-inductoren	Sterke CYP3A-inductor	Vermijd gelijktijdig gebruik.

Maagzuurremmers	Protonpompremmers	Vermijd gelijktijdig gebruik.
	H2-receptorantagonisten	Neem Calquence 2 uur voor (of 10 uur na) een H2-receptorantagonist.
	Maagzuurremmers	Het interval tussen het innemen van de geneesmiddelen moet ten minste 2 uur zijn.

Gemiste dosis

Als een patiënt een dosis Calquence mist en er meer dan drie uur zijn verstreken, moet de patiënt geïnstrueerd worden om de volgende dosis op het gebruikelijke geplande tijdstip in te nemen. Er mag geen dubbele dosis Calquence worden genomen om een gemiste dosis in te halen.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Voor oudere patiënten (leeftijd \geq 65 jaar) is geen dosisaanpassing vereist (zie rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie

Er zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met nierinsufficiëntie. Patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie werden behandeld in klinische onderzoeken met Calquence. Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie (meer dan 30 ml/min creatinineklaring). Hydratatie moeten worden gehandhaafd en de serumcreatininespiegel moet periodiek worden gecontroleerd. Calquence dient alleen aan patiënten met ernstige nierinsufficiëntie ($<$ 30 ml/min creatinineklaring) toegediend te worden als het voordeel opweegt tegen het risico en deze patiënten dienen nauwlettend gemonitord te worden op tekenen van toxiciteit. Er zijn geen gegevens over patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of patiënten die dialyse ondergaan (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh A, Child-Pugh B, of totaalbilirubine tussen 1,5-3 keer de bovengrens van normaal [ULN] en eventuele ASAT-waarde). Patiënten met matige leverinsufficiëntie moeten echter nauwgezet worden gemonitord op tekenen van toxiciteit. Het is niet aanbevolen om Calquence te gebruiken bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh C of totaalbilirubine $>$ 3 keer de ULN en elke ASAT-waarde) (zie rubriek 5.2).

Ernstige hartziekte

Patiënten met een ernstige cardiovasculaire ziekte werden uitgesloten van klinische onderzoeken met Calquence.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Calquence bij kinderen of adolescenten in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Calquence is voor oraal gebruik. De capsules moeten in hun geheel met water doorgeslikt worden, elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip, met of zonder voedsel (zie rubriek 4.5). De capsules mogen niet worden gekauwd, opgelost of geopend, want dit kan de absorptie van het geneesmiddel in het lichaam beïnvloeden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hemorragie

Ernstige hemorragische voorvallen waaronder bloeding in het centrale zenuwstelsel en gastro-intestinale bloeding, sommige met fatale afloop, zijn opgetreden bij patiënten met hematologische maligniteiten behandeld met Calquence als monotherapie en in combinatie met obinutuzumab. Deze voorvallen zijn opgetreden bij patiënten met en zonder trombocytopenie. In het algemeen waren de bloedingsvoorvallen minder ernstige voorvallen zoals blauwe plekken en petechiën (zie rubriek 4.8).

Het mechanisme van de bloedingsvoorvallen is onduidelijk.

Patiënten die antitrombotische middelen gebruiken, kunnen een verhoogd risico hebben op hemorragie. Wees voorzichtig met antitrombotische middelen en overweeg aanvullende monitoring op tekenen van bloeding wanneer gelijktijdig gebruik medisch noodzakelijk is. Warfarine of andere vitamine K-antagonisten dienen niet gelijktijdig met Calquence toegediend te worden.

Overweeg de baten-risicoverhouding van het tijdelijk stopzetten van Calquence gedurende ten minste 3 dagen voor en na een operatie.

Infecties

Ernstige infecties (bacteriële, virale of schimmelinfecties), waaronder fatale voorvallen, zijn opgetreden bij patiënten met hematologische maligniteiten die werden behandeld met Calquence als monotherapie en in combinatie met obinutuzumab. Deze infecties traden voornamelijk op in de afwezigheid van neutropenie van graad 3 of 4, waarbij neutropenische infectie werd gemeld bij 1,9% van alle patiënten. Infecties door reactivering van het hepatitis B-virus (HBV), herpes zoster-virus (HZV), aspergillose en progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) zijn opgetreden (zie rubriek 4.8).

Virale reactivering

Gevalen van reactivering van hepatitis B zijn gemeld bij patiënten die Calquence kregen. De hepatitis B-virus (HBV) status moet worden vastgesteld voordat begonnen wordt met de behandeling met Calquence. Indien patiënten een positieve hepatitis B-serologie hebben, dient een deskundige op het gebied van leverziekte te worden geraadpleegd voordat begonnen wordt met de behandeling en moet de patiënt worden gemonitord en behandeld volgens de lokale medische normen ter preventie van reactivering van hepatitis B.

Er zijn gevallen van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML), waaronder fatale gevallen, gemeld na gebruik van Calquence binnen de context van een eerdere of gelijktijdige immunosuppressieve therapie. Artsen dienen PML te overwegen bij de differentiële diagnose bij patiënten met nieuwe of verslechterende neurologische of cognitieve klachten of verschijnselen of nieuwe of verslechterende

klachten of verschijnselen betreffende het gedrag. Als PML wordt vermoed, dienen vervolgens geschikte diagnostische onderzoeken te worden uitgevoerd en de behandeling met Calquence moet worden uitgesteld tot PML is uitgesloten. Als er enige twijfel bestaat, dienen doorverwijzing naar een neuroloog en passende diagnostische maatregelen voor PML, waaronder een MRI-scan bij voorkeur met contrastmiddel, testen van cerebrospinaal vocht (CSF) op JC-viraal DNA en herhaalde neurologische beoordelingen, te worden overwogen.

Overweeg profylaxe volgens de zorgstandaard bij patiënten met een grotere kans op opportunistische infecties. Monitor patiënten op klachten en verschijnselen van infectie en behandel op medisch passende wijze.

Cytopenieën

Tijdens de behandeling optredende cytopenieën van graad 3 of 4, waaronder neutropenie, anemie en trombocytopenie, zijn waargenomen bij patiënten met hematologische maligniteiten behandeld met Calquence als monotherapie en in combinatie met obinutuzumab. Monitor het volledige bloedbeeld zoals medisch geïndiceerd (zie rubriek 4.8).

Tweede primaire maligniteiten

Tweede primaire maligniteiten, waaronder huid- en niet-huidkanker, traden op bij patiënten met hematologische maligniteiten behandeld met Calquence als monotherapie en in combinatie met obinutuzumab. Huidkanker werd vaak gemeld. Monitor patiënten op het optreden van huidkanker en adviseer bescherming tegen blootstelling aan zonlicht (zie rubriek 4.8).

Atriumfibrilleren

Atriumfibrilleren/-flutter trad op bij patiënten met hematologische maligniteiten behandeld met Calquence als monotherapie en in combinatie met obinutuzumab. Monitor op symptomen (bijv. hartkloppingen, duizeligheid, syncope, pijn op de borst, dyspneu) van atriumfibrilleren en atriumflutter en maak een ECG als dit medisch geïndiceerd is (zie rubriek 4.2 en 4.5). Bij patiënten die atriumfibrilleren ontwikkelen tijdens behandeling met Calquence, dient een grondige beoordeling van het risico op trombo-embolische aandoeningen te worden uitgevoerd. Bij patiënten met een hoog risico op trombo-embolische aandoeningen, dient een strak gecontroleerde behandeling met antistollingsmiddelen en alternatieve behandelingsmogelijkheden voor Calquence te worden overwogen.

Overige geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening van sterke CYP3A-remmers met Calquence kan leiden tot verhoogde blootstelling aan acalabrutinib en dus een hoger risico op toxiciteit. Daarentegen kan gelijktijdige toediening van CYP3A-inductoren leiden tot een verlaagde blootstelling aan acalabrutinib en daarmee tot een risico op verminderde werkzaamheid. Gelijktijdige behandeling met sterke CYP3A-remmers dient vermeden te worden. Als deze remmers kortdurend gebruikt zullen worden (zoals middelen tegen infecties voor maximaal zeven dagen), dient de behandeling met Calquence onderbroken te worden. Patiënten moeten nauwgezet worden gemonitord op tekenen van toxiciteit als een matige CYP3A-remmer gebruikt wordt (zie rubriek 4.2 en 4.5). Gelijktijdig gebruik met sterke CYP3A4-inductoren dient te worden vermeden vanwege het risico van een gebrek aan werkzaamheid.

Calquence bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Acalabrutinib en zijn actieve metaboliet worden voornamelijk gemetaboliseerd door cytochroom-P450-enzym 3A4 (CYP3A4) en beide stoffen zijn substraten voor P-gp en borstkankerresistent eiwit (BCRP).

Werkzame stoffen die de plasmaconcentraties van acalabrutinib kunnen verhogen

CYP3A/P-gp-remmers

Gelijktijdige toediening van een sterke CYP3A/P-gp-remmer (200 mg itraconazol eenmaal daags gedurende 5 dagen) verhoogde de C_{max} en AUC van acalabrutinib respectievelijk 3,9 maal en 5,0 maal bij gezonde proefpersonen (N=17).

Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A/P-gp-remmers dient vermeden te worden. Als sterke CYP3A/P-gp-remmers (bijv. ketoconazol, conivaptan, clarithromycine, indinavir, itraconazol, ritonavir, telaprevir, posaconazol, voriconazol) kortdurend worden gebruikt, dient de behandeling met Calquence onderbroken te worden (zie rubriek 4.2).

Gelijktijdige toediening van matige CYP3A-remmers (400 mg fluconazol als een enkele dosis of 200 mg isavuconazol als herhaalde dosis gedurende 5 dagen) verhoogde de C_{max} en AUC van acalabrutinib 1,4 tot 2 maal bij gezonde proefpersonen, terwijl het de C_{max} en AUC van de actieve metaboliet ACP-5862 0,65 tot 0,88 maal verlaagde ten opzichte van toediening van acalabrutinib alleen. Er is geen aanpassing van de dosis nodig bij gelijktijdige toediening met matige CYP3A-remmers. Monitor de patiënten nauwlettend op bijwerkingen (zie rubriek 4.2).

Werkzame stoffen die de plasmaconcentraties van acalabrutinib kunnen verlagen

CYP3A-inductoren

Gelijktijdige toediening van een sterke CYP3A-inductor (600 mg rifampicine eenmaal daags gedurende 9 dagen) verminderde de C_{max} en AUC van acalabrutinib met respectievelijk 68% en 77% bij gezonde proefpersonen (N=24).

Gelijktijdig gebruik van sterke inductoren van de CYP3A-activiteit (bijv. fenytoïne, rifampicine, carbamazepine) dient vermeden te worden. Gelijktijdig gebruik van sint-janskruid, wat de plasmaconcentraties van acalabrutinib onvoorspelbaar kan verlagen, dient vermeden te worden.

Maagzuurremmende geneesmiddelen

De oplosbaarheid van acalabrutinib neemt af bij een toenemende pH. Gelijktijdige toediening van acalabrutinib met een maagzuurremmer (1 g calciumcarbonaat) verminderde de AUC van acalabrutinib met 53% bij gezonde proefpersonen. Gelijktijdige toediening met een protonpompremmer (omeprazol 40 mg gedurende 5 dagen) verminderde de AUC van acalabrutinib met 43%.

Als behandeling met een zuurremmend middel nodig is, overweeg dan een maagzuurremmer (bijv. calciumcarbonaat) of een H₂-receptorantagonist (bijv. ranitidine of famotidine). Voor gebruik met maagzuurremmers dient het interval tussen de inname van de geneesmiddelen ten minste 2 uur te zijn (zie rubriek 4.2). Voor gebruik met H₂-receptorantagonisten dient Calquence 2 uur voorafgaand aan (of 10 uur na) een H₂-receptorantagonist ingenomen te worden.

Vanwege het langdurige effect van protonpompremmers wordt de interactie tussen protonpompremmers en Calquence mogelijk niet weggenomen door de doses te scheiden en daarom dient gelijktijdig gebruik vermeden te worden. (zie rubriek 4.2).

Werkzame stoffen waarvan de plasmaconcentraties kunnen veranderen door Calquence

CYP3A-substraten

Op basis van *in-vitro*-gegevens, kan niet worden uitgesloten dat acalabrutinib een remmer is van CYP3A4 op intestinaal niveau en daardoor mogelijk de blootstelling aan CYP3A4-substraten, gevoelig voor CYP3A-darmmetabolisme, kan vergroten. Voorzichtigheid moet in acht worden genomen bij gelijktijdige toediening van acalabrutinib met CYP3A4-substraten met een nauw therapeutisch bereik (bijv. cyclosporine, ergotamine, pimozide) die oraal toegediend worden.

Effect van acalabrutinib op CYP1A2-substraten

In-vitro-onderzoeken duiden erop dat acalabrutinib CYP1A2 induceert. Gelijktijdige toediening van acalabrutinib met CYP1A2-substraten (bijv. theofylline, cafeïne) kan hun blootstelling verlagen.

Effecten van acalabrutinib en zijn actieve metabooliet, ACP-5862, op geneesmiddeltransportsystemen

Acalabrutinib kan leiden tot een verhoogde blootstelling aan gelijktijdig toegediende BCRP-substraten (bijv. methotrexaat) door remming van intestinale BCRP (zie rubriek 5.2). Om de potentie van een interactie in het gastro-intestinale kanaal te minimaliseren, dienen orale BCRP-substraten met een nauw therapeutisch bereik, zoals methotrexaat, minimaal 6 uur vóór of na acalabrutinib ingenomen te worden.

ACP-5862 kan leiden tot een verhoogde blootstelling aan gelijktijdig toegediende MATE1-substraten (bijv. metformine) door remming van MATE1 (zie rubriek 5.2). Patiënten die gelijktijdig toegediende geneesmiddelen gebruiken met dispositie afhankelijk van MATE1 (bijv. metformine) moeten worden gemonitord op symptomen van veranderde verdraagbaarheid door verhoogde blootstelling van de gelijktijdig met Calquence toegediende medicatie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten worden geadviseerd een zwangerschap te voorkomen tijdens het gebruik van Calquence.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van acalabrutinib bij zwangere vrouwen. Resultaten uit dieronderzoeken suggereren een risico voor de foetus als gevolg van blootstelling aan acalabrutinib tijdens de zwangerschap. Dystokie (moeilijke of langdurige bevalling) werd waargenomen bij ratten en de toediening aan drachtige konijnen is geassocieerd met verminderde foetale groei (zie rubriek 5.3).

Calquence mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met acalabrutinib noodzakelijk maakt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of acalabrutinib in de moedermelk wordt uitgescheiden. Er zijn geen gegevens over het effect van acalabrutinib op zuigelingen of op de melkproductie. Acalabrutinib en zijn actieve metaboliet waren aanwezig in de moedermelk van zogende ratten. Het kan niet worden uitgesloten dat er een risico bestaat voor zuigelingen die borstvoeding krijgen. Moeders die borstvoeding geven worden geadviseerd om geen borstvoeding te geven tijdens het gebruik van Calquence en gedurende 2 dagen na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van Calquence op de menselijke vruchtbaarheid. In een niet-klinisch onderzoek met acalabrutinib bij mannelijke en vrouwelijke ratten zijn geen nadelige effecten op de vruchtbaarheidsparameters waargenomen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Calquence heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Tijdens behandeling met acalabrutinib werden echter vermoeidheid en duizeligheid gemeld en patiënten die deze symptomen hebben, moet worden aangeraden niet te rijden of machines te bedienen totdat de symptomen afnemen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bij de 1040 patiënten behandeld met Calquence als monotherapie, waren de meest voorkomende ($\geq 20\%$) bijwerkingen van het geneesmiddel van elke graad gemeld bij patiënten infectie (66,7%), hoofdpijn (37,8%), diarree (36,7%), blauwe plekken (34,1%), musculoskeletale pijn (33,1%), misselijkheid (21,7%), vermoeidheid (21,3%), hoesten (21%) en rash (20,3%). De meest voorkomende ($\geq 5\%$) bijwerkingen van graad ≥ 3 waren infectie (17,6%), leukopenie (14,3%), neutropenie (14,2%) en anemie (7,8%).

Bij de 223 patiënten behandeld met Calquence als combinatietherapie, waren de meest voorkomende ($\geq 20\%$) bijwerkingen van elke graad gemeld door patiënten infecties (74%), musculoskeletale pijn (44,8%), diarree (43,9%), hoofdpijn (43%), leukopenie (31,8%), neutropenie (31,8%), hoesten (30,5%), vermoeidheid (30,5%), artralgie (26,9%), misselijkheid (26,9%), duizeligheid (23,8%) en constipatie (20,2%). De meest voorkomende ($\geq 5\%$) bijwerkingen van graad ≥ 3 waren leukopenie (30%), neutropenie (30%), infectie (21,5%), trombocytopenie (9%) en anemie (5,8%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen (ADR's) zijn geïdentificeerd in klinische onderzoeken met patiënten die Calquence kregen als behandeling voor hematologische maligniteiten. De mediane duur van behandeling met Calquence in de samengevoegde gegevensset was 26,2 maanden.

Bijwerkingen worden vermeld volgens systeem/orgaanklasse (SOC) in MedDRA. Binnen elke systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen gesorteerd op frequentie, met de vaakst voorkomende reacties als eerste. Daarnaast wordt de overeenkomende frequentie categorie voor elke bijwerking als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep, worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 3. Bijwerkingen* van patiënten met hematologische maligniteiten behandeld met acalabrutinib als monotherapie (n=1040)

Systeem/orgaan-klasse volgens MedDRA	MedDRA-term	Totale frequentie (alle CTCAE-graden)	Frequentie van CTCAE-graad $\geq 3^{\dagger}$
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infecties van de bovenste luchtwegen	Zeer vaak (22%)	0,8%
	Sinusitis	Zeer vaak (10,7%)	0,3%
	Pneumonie	Vaak (8,7%)	5,1%
	Urinerweginfectie	Vaak (8,5%)	1,5%
	Nasofaryngitis	Vaak (7,4%)	0%
	Bronchitis	Vaak (7,6%)	0,3%
	Herpesvirusinfecties [†]	Vaak (5,9%)	0,7%
	Aspergillusinfecties [†]	Soms (0,5%)	0,4%
	Hepatitis B-reactivatie	Soms (0,1%)	0,1%
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd	Tweede primaire maligniteit [†]	Zeer vaak (12,2%)	4,1%
	Niet-melanome huidmaligniteit [†]	Vaak (6,6%)	0,5%
	SPM behalve niet-melanome huid [†]	Vaak (6,5%)	3,8%
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Neutropenie [†]	Zeer vaak (15,7%)	14,2%
	Anemie [†]	Zeer vaak (13,8%)	7,8%
	Trombocytopenie [†]	Vaak (8,9%)	4,8%
	Lymfocytose	Soms (0,3%)	0,2%
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Tumorlyssyndroom [‡]	Soms (0,5%)	0,4%
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Zeer vaak (37,8%)	1,1%
	Duizeligheid	Zeer vaak (13,4%)	0,2%
Hartaandoeningen	Atriumfibrilleren/flutter [†]	Vaak (4,4%)	1,3%
Bloedvataandoeningen	Blauwe plekken [†]	Zeer vaak (34,1%)	0%
	Contusie	Zeer vaak (21,7%)	0%
	Petechiën	Zeer vaak (10,7%)	0%
	Ecchymosen	Vaak (6,3%)	0%
	Hemorragie/hematoom [†]	Zeer vaak (12,6%)	1,8%
Gastro-intestinale hemorragie	Vaak (2,3%)	0,6%	
Intracraniële hemorragie	Vaak (1%)	0,5%	

	Hypertensie [†]	Vaak (7,6%)	3,5%
	Epistaxis	Vaak (7%)	0,3%
Maag- en darmstelselaandoeningen	Diarree	Zeer vaak (36,7%)	2,6%
	Misselijkheid	Zeer vaak (21,7%)	1,2%
	Constipatie	Zeer vaak (14,5%)	0,1%
	Braken	Zeer vaak (13,3%)	0,9%
	Buikpijn [†]	Zeer vaak (12,5%)	1%
	Huid- en onderhuidaandoeningen	Rash [†]	Zeer vaak (20,3%)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Musculoskeletale pijn [†]	Zeer vaak (33,1%)	1,5%
	Artralgie	Zeer vaak (19,1%)	0,7%
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid	Zeer vaak (21,3%)	1,7%
	Astenie	Vaak (5,3%)	0,8%
Onderzoeken[¶] (Bevindingen op basis van testresultaten)	Hemoglobine verlaagd [§]	Zeer vaak (42,6%)	10,1%
	Absoluut aantal neutrofielen verlaagd [§]	Zeer vaak (41,8%)	20,7%
	Verlaagd aantal bloedplaatjes [§]	Zeer vaak (31,1%)	6,9%

*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) versie 4.03.

[†]Omvat meerdere bijwerkingstermen.

[‡]Eén geval van geneesmiddel-geïnduceerd tumorlysisyndroom werd waargenomen in de acalabrutinib-arm in de ASCEND-studie.

[§]Vertegenwoordigt de incidentie van laboratoriumbevindingen, niet van gemelde bijwerkingen.

[¶]Gepresenteerd als waarden van CTCAE-graad.

Tabel 4. Bijwerkingen* van patiënten met hematologische maligniteiten behandeld met acalabrutinib combinatietherapie (n=223)

Systeem/orgaan-klasse volgens MedDRA	MedDRA term	Totale frequentie (alle CTCAE-graden)	Frequentie van CTCAE-graad ≥ 3 [†]
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infecties van de bovenste luchtwegen	Zeer vaak (31,4%)	1,8%
	Sinusitis	Zeer vaak (15,2%)	0,4%
	Nasofaryngitis	Zeer vaak (13,5%)	0,4%
	Urineweginfectie	Zeer vaak (13%)	0,9%
	Pneumonie	Zeer vaak (10,8%)	5,4%
	Bronchitis	Vaak (9,9%)	0%

	Herpesvirusinfecties [†]	Vaak (6,7%)	1,3%
	Progressieve multifocale leuko-encefalopathie	Soms (0,4%)	0,4%
	Hepatitis B-reactivatie	Soms (0,9%)	0,1%
	Aspergillusinfecties [†]	Zeer zelden (0%)	0%
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd	Tweede primaire maligniteit [†]	Zeer vaak (13%)	4,0%
	Niet-melanome huidmaligniteit [†]	Vaak (7,6%)	0,4%
	SPM behalve niet-melanome huid [†]	Vaak (6,3%)	3,6%
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Neutropenie [†]	Zeer vaak (31,8%)	30%
	Trombocytopenie [†]	Zeer vaak (13,9%)	9%
	Anemie [†]	Zeer vaak (11,7%)	5,8%
	Lymfocytose	Soms (0,4%)	0,4%
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Tumorlyssyndroom [±]	Soms (1,8%)	1,3%
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn	Zeer vaak (43%)	0,9%
	Duizeligheid	Zeer vaak (23,8%)	0%
Hartaandoeningen	Atriumfibrilleren/flutter [†]	Vaak (3,1%)	0,9%
Bloedvat-aandoeningen	Blauwe plekken [†]	Zeer vaak (38,6%)	0%
	Contusie	Zeer vaak (27,4%)	0%
	Petechiën	Zeer vaak (11,2%)	0%
	Ecchymosen	Vaak (3,1%)	0%
	Hemorragie/hematoom [†]	Zeer vaak (17,5%)	1,3%
	Gastro-intestinale hemorragie	Vaak (3,6%)	0,9%
	Intracraniale hemorragie	Soms (0,9%)	0%
	Hypertensie [†]	Zeer vaak (13,5%)	3,6%
	Epistaxis	Vaak (8,5%)	0%
Maag- en darmstelsel-aandoeningen	Diarree	Zeer vaak (43,9%)	4,5%
	Misselijkheid	Zeer vaak (26,9%)	0%
	Constipatie	Zeer vaak (20,2%)	0%
	Braken	Zeer vaak (19,3%)	0,9%
	Buikpijn [†]	Zeer vaak (14,8%)	1,3%
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Rash [†]	Zeer vaak (30,9%)	1,8%
	Musculoskeletale pijn [†]	Zeer vaak (44,8%)	2,2%

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Artralgie	Zeer vaak (26,9%)	1,3%
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid	Zeer vaak (30,5%)	1,8%
	Asthenie	Vaak (7,6%)	0,4%
Onderzoeken[¶] (Bevindingen op basis van testresultaten)	Absoluut aantal neutrofielen verlaagd [§]	Zeer vaak (57,4%)	35%
	Verlaagd aantal bloedplaatjes [§]	Zeer vaak (46,2%)	10,8%
	Hemoglobine verlaagd [§]	Zeer vaak (43,9%)	9%

*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) versie 4.03.

†Omvat meerdere bijwerkingstermen.

±Eén geval van geneesmiddel-geïnduceerd tumorlysisyndroom werd waargenomen in de acalabrutinib-arm in de ASCEND-studie.

§Vertegenwoordigt de incidentie van laboratoriumbevindingen, niet van gemelde bijwerkingen.

¶Gepresenteerd als waarden van CTCAE-graad.

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Stoppen en dosisverlagingen wegens bijwerkingen

Stoppen vanwege bijwerkingen werd gemeld bij 9,3 % van de 1.040 patiënten behandeld met Calquence als monotherapie. De belangrijkste bijwerkingen die hiertoe hebben geleid waren onder andere longontsteking, trombocytopenie en diarree. Dosisverlaging als gevolg van bijwerkingen werden gemeld bij 4,2% van de patiënten. De belangrijkste bijwerkingen die tot dosisverlaging hebben geleid, waren onder andere reactivering van hepatitis B, sepsis en diarree.

Stoppen vanwege bijwerkingen werd gemeld bij 10,8 % van de 223 patiënten behandeld met Calquence combinatietherapie. De belangrijkste bijwerkingen die hiertoe hebben geleid waren onder andere longontsteking, trombocytopenie en diarree. Dosisverlaging als gevolg van bijwerkingen werden gemeld bij 6,7% van de patiënten. De belangrijkste bijwerkingen die tot dosisverlaging hebben geleid, waren onder andere neutropenie, diarree en braken.

Ouderen

Van de 1.040 patiënten in klinische onderzoeken met Calquence als monotherapie was 41% ouder dan 65 jaar en jonger dan 75 jaar en 22% 75 jaar of ouder. Er werden geen klinisch relevante verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen tussen patiënten \geq 65 jaar en patiënten jonger dan 65 jaar.

Van de 223 patiënten in klinische onderzoeken met Calquence in combinatie met obinutuzumab, was 47% ouder dan 65 jaar en jonger dan 75 jaar en 26% 75 jaar of ouder. Er werden geen klinisch relevante verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen tussen patiënten \geq 65 jaar en patiënten jonger dan 65 jaar.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke behandeling voor een overdosis acalabrutinib en symptomen van een overdosis zijn niet vastgesteld. In geval van overdosering moeten patiënten nauwlettend gemonitord worden op klachten en verschijnselen van bijwerkingen en moet er gepaste symptomatische behandeling ingesteld worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, proteïnekinaseremmer, ATC-code: L01EL02.

Werkingsmechanisme

Acalabrutinib is een selectieve remmer van Bruton's tyrosinekinase (BTK). BTK is een signaleringsmolecuul van de B-cel-antigenreceptor-(BCR) en cytokinereceptorroutes. In B-cellen resulteert BTK-signalering in overleving en proliferatie van B-cellen en is het nodig voor cellulaire adhesie, transport en chemotaxis.

Acalabrutinib en zijn actieve metabooliet, ACP-5862, vormen een covalente verbinding met een cysteine residu in de BTK-actieve plek, wat tot onherstelbare inactivering van BTK leidt met minimale 'off-target'-interacties.

Farmacodynamische effecten

Bij patiënten met B-celmaligniteiten gedoseerd met acalabrutinib 100 mg tweemaal daags, hield de mediane steady-state BTK-bezetting van $\geq 95\%$ in perifere bloed 12 uur aan, wat leidt tot inactivering van BTK gedurende het aanbevolen dosisinterval.

Cardiale elektrofysiologie

Het effect van acalabrutinib op het QTc-interval werd beoordeeld bij 46 gezonde mannelijke en vrouwelijke proefpersonen in een gerandomiseerd, dubbelblind grondig QT-onderzoek met placebo en positieve controles. Bij een suprathérapeutische dosis, 4 keer de maximaal aanbevolen dosis, verlengde Calquence het QT-/QTc-interval niet in een klinisch relevante mate (bijv. niet groter dan of gelijk aan 10 ms) (zie rubriek 4.4, 4.8 en 5.3).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Patiënten met niet eerder behandelde CLL

De veiligheid en werkzaamheid van Calquence bij eerder onbehandelde CLL zijn beoordeeld in een gerandomiseerd, multicentrisch, open-label fase 3-onderzoek (ELEVATE-TN) bij 535 patiënten. De patiënten kregen Calquence plus obinutuzumab, Calquence als monotherapie of obinutuzumab plus chloorambucil. Patiënten van 65 jaar of ouder of tussen 18 en 65 jaar met comorbiditeit, werden geïncludeerd in ELEVATE-TN, 27,9% van de patiënten had een CrCl van < 60 ml/min. Van de patiënten die < 65 jaar waren, had 16,1% een mediane CIRS-G-score van 8. In het onderzoek mochten patiënten antitrombotische middelen gebruiken. Patiënten die antistollingstherapie nodig hadden met warfarine of equivalente vitamine K-antagonisten werden uitgesloten.

De patiënten werden gerandomiseerd in een 1:1:1 verhouding in 3 groepen om behandeld te worden met

- Calquence plus obinutuzumab (Calquence+G): Calquence 100 mg werd tweemaal daags toegediend, te beginnen bij cyclus 1, dag 1 tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. Obinutuzumab werd toegediend vanaf cyclus 2, dag 1 voor maximaal 6 behandelingscycli. Obinutuzumab 1.000 mg werd toegediend op dag 1 en 2 (100 mg op dag 1 en 900 mg op dag 2), 8 en 15 van cyclus 2 gevolgd door 1.000 mg op dag 1 van cyclus 3 tot 7. Elke cyclus had een duur van 28 dagen.
- Calquence als monotherapie: Calquence 100 mg werd tweemaal daags toegediend tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.
- Obinutuzumab plus chloorambucil (GClb): Obinutuzumab en chloorambucil werden toegediend gedurende maximaal 6 behandelingscycli. Obinutuzumab 1.000 mg werd toegediend op dag 1 en 2 (100 mg op dag 1 en 900 mg op dag 2), 8 en 15 van cyclus 1 gevolgd door 1.000 mg op dag 1 van cyclus 2 tot 6. Chloorambucil 0,5 mg/kg werd toegediend op dag 1 en 15 van cyclus 1 tot 6. Elke cyclus had een duur van 28 dagen.

De patiënten werden gestratificeerd volgens 17p deletie-mutatiestatus (aanwezigheid versus afwezigheid), ECOG-prestatiestatus (0 of 1 versus 2) en geografische regio (Noord-Amerika en West-Europa versus overige). Na bevestigde ziekteprogressie, stapten 45 patiënten gerandomiseerd naar de groep met GClb over naar Calquence als monotherapie. Tabel 5 geeft een samenvatting van de demografische baseline en ziektekenmerken van de onderzoekspopulatie.

Tabel 5. Baseline kenmerken van de patiënt bij (ELEVATE-TN-) patiënten met niet eerder behandelde CLL

Kenmerken	Calquence plus obinutuzumab N=179	Calquence als monotherapie N=179	Obinutuzumab plus chloorambucil N=177
Leeftijd, jaren; mediaan (bereik)	70 (41-88)	70 (44-87)	71 (46-91)
Mannelijk; %	62	62	59,9
Blank; %	91,6	95	93,2
ECOG-prestatiestatus 0-1; %	94,4	92,2	94,4
Mediane tijd na diagnose (maanden)	30,5	24,4	30,7
Hoge tumorlast met knobbels \geq 5 cm; %	25,7	38	31,1
Cytogenetica/FISH-categorie; %			
17p deletie	9,5	8,9	9
11q deletie	17,3	17,3	18,6
TP53-mutatie	11,7	10,6	11,9
Niet gemuteerde IGHV	57,5	66,5	65,5
Complex karyotype (\geq 3 afwijkingen)	16,2	17,3	18,1
Rai-stadium; %			
0	1,7	0	0,6
I	30,2	26,8	28,2
II	20,1	24,6	27,1
III	26,8	27,9	22,6
IV	21,2	20,7	21,5

Het primaire eindpunt was progressievrije overleving (PFS) van de Calquence+G-arm versus de GClb-arm zoals beoordeeld door een onafhankelijke toetsingscommissie (IRC) volgens de *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia (IWCLL) 2008 criteria* met opname van de uitleg van behandelingsgerelateerde lymfocytose (Cheson 2012). Met een mediane opvolging van 28,3 maanden, duidde PFS door IRC op een 90% statistisch significante vermindering in het risico op ziekteprogressie of

overlijden voor niet eerder behandelde patiënten met CLL in de Calquence+G-arm vergeleken met de GClb-arm. De werkzaamheidsresultaten zijn weergegeven in tabel 6.

Tabel 6. Werkzaamheidsresultaten per beoordeling door IRC bij (ELEVATE-TN-) patiënten met CLL

	Calquence plus obinutuzumab N=179	Calquence als monotherapie N=179	Obinutuzumab plus chloorambucil N=177
Progressievrije overleving*			
Aantal voorvallen (%)	14 (7,8)	26 (14,5)	93 (52,5)
PD, n (%)	9 (5)	20 (11,2)	82 (46,3)
Overlijden (%)	5 (2,8)	6 (3,4)	11 (6,2)
Mediaan (95%-BI), maanden	NB	NB (34,2, NB)	22,6 (20,2, 27,6)
HR [†] (95%-BI)	0,10 (0,06, 0,17)	0,20 (0,13, 0,30)	-
P-waarde	<0,0001	<0,0001	-
Schatting na 24 maanden, % (95%-BI),	92,7 (87,4, 95,8)	87,3 (80,9, 91,7)	46,7 (38,5, 54,6)
Algehele overleving^a			
Overlijden (%)	9 (5)	11 (6,1)	17 (9,6)
Hazardratio (95%-BI) [†]	0,47 (0,21, 1,06)	0,60 (0,28, 1,27)	-
Beste totale responspercentage* (CR + CRi + nPR + PR)			
ORR, n (%) (95%-BI)	168 (93,9) (89,3, 96,5)	153 (85,5) (79,6, 89,9)	139 (78,5) (71,9, 83,9)
P-waarde	<0,0001	0,0763	-
CR, n (%)	23 (12,8)	1 (0,6)	8 (4,5)
CRi, n (%)	1 (0,6)	0	0
nPR, n (%)	1 (0,6)	2 (1,1)	3 (1,7)
PR, n (%)	143 (79,9)	150 (83,8)	128 (72,3)

BI=betrouwbaarheidsinterval; HR=hazardratio; NB=niet bereikt; CR=complete respons; CRi=complete respons met onvolledig herstel bloedcellen; nPR=nodulaire gedeeltelijke respons; PR=gedeeltelijke respons.

*Per IRC-beoordeling

[†]Op basis van gestratificeerd 'Cox Proportional Hazards'-model

^a Mediane OS niet bereikt voor beide groepen.

De PFS-resultaten voor Calquence met of zonder obinutuzumab waren consistent bij alle subgroepen, waaronder hoog-risico kenmerken. In de hoog-risico CLL-populatie (17p deletie, 11q deletie, TP53-mutatie of niet gemuteerde IGHV), waren de PFS HR's van Calquence met of zonder obinutuzumab vergeleken met obinutuzumab plus chloorambucil respectievelijk 0,08 [95%-BI (0,04, 0,15)] en 0,13 [95%-BI (0,08, 0,21)].

Tabel 7. Subgroepanalyse van PFS (ELEVATE-TN-studie)

	Calquence als monotherapie			Calquence+G		
	N	Hazard-ratio	95%-BI	N	Hazard-ratio	95%-BI
Alle proefpersonen	179	0,20	(0,13, 0,30)	179	0,10	(0,06, 0,17)
17P del						
Ja	19	0,20	(0,06, 0,64)	21	0,13	(0,04, 0,46)
Nee	160	0,20	(0,12, 0,31)	158	0,09	(0,05, 0,17)
TP53-mutatie						
Ja	19	0,15	(0,05, 0,46)	21	0,04	(0,01, 0,22)
Nee	160	0,20	(0,12, 0,32)	158	0,11	(0,06, 0,20)
17P del en/of TP53-mutatie						
Ja	23	0,23	(0,09, 0,61)	25	0,10	(0,03, 0,34)
Nee	156	0,19	(0,11, 0,31)	154	0,10	(0,05, 0,18)
IGHV-mutatie						
Gemuteerd	58	0,69	(0,31, 1,56)	74	0,15	(0,04, 0,52)
Niet-gemuteerd	119	0,11	(0,07, 0,19)	103	0,08	(0,04, 0,16)
11q del						
Ja	31	0,07	(0,02, 0,22)	31	0,09	(0,03, 0,26)
Nee	148	0,26	(0,16, 0,41)	148	0,10	(0,05, 0,20)
Complex karyotype						
Ja	31	0,10	(0,03, 0,33)	29	0,09	(0,03, 0,29)
Nee	117	0,27	(0,16, 0,46)	126	0,11	(0,05, 0,21)

Met betrekking tot langetermijngegevens was de mediane opvolging 58,2 maanden voor de Calquence+G-arm, 58,1 maanden voor de Calquence-arm en 58,2 maanden voor de GClb-arm. De mediane PFS beoordeeld door de onderzoeker voor Calquence+G en Calquence-monotherapie werd niet bereikt en was 27,8 maanden in de GClb-arm. Op het moment van de meest recente data cut-off waren in totaal 72 patiënten (40,7%) die oorspronkelijk waren gerandomiseerd naar de GClb-arm overgegaan op Calquence-monotherapie. Met in totaal 76 sterfgevallen was de mediane algehele overleving in geen enkele arm bereikt: 18 (10,1%) in de Calquence+G-arm, 30 (16,8%) in de Calquence-monotherapie-arm en 28 (15,8%) in de GClb-arm.

Tabel 8. Werkzaamheidsresultaten per beoordeling door INV bij (ELEVATE-TN-) patiënten met CLL

	Calquence plus obinutuzumab N=179	Calquence als monotherapie N=179	Obinutuzumab plus chloorambucil N=177
Progressievrije overleving			
Aantal voorvallen (%)	27 (15,1)	50 (27,9)	124 (70,1)
PD, n (%)	14 (7,8)	30 (16,8)	112 (63,3)
Overlijden (%)	13 (7,3)	20 (11,2)	12 (6,8)
Mediaan (95%-BI), maanden*	NB	NB (66,5, NB)	27,8 (22,6, 33,2)
HR [†] (95%-BI)	0,11 (0,07, 0,16)	0,21 (0,15, 0,30)	-

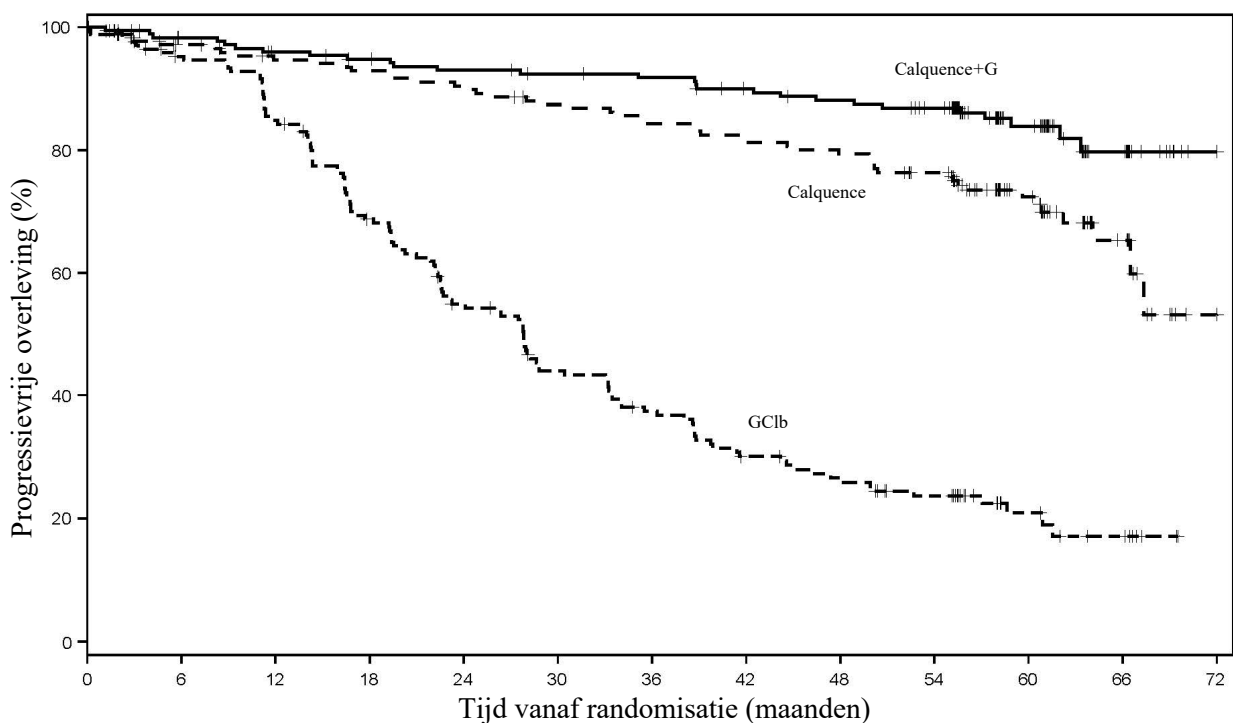
	Calquence plus obinutuzumab N=179	Calquence als monotherapie N=179	Obinutuzumab plus chloorambucil N=177
Algehele overleving			
Overlijden (%)	18 (10,1)	30 (16,8)	28 (15,8)
Hazardratio (95%-BI) [†]	0,55 (0,30, 0,99)	0,98 (0,58, 1,64)	-

BI=betrouwbaarheidsinterval; HR=hazardratio; NB=niet bereikt

* 95%-betrouwbaarheidsinterval gebaseerd op Kaplan-Meier-schatting.

†Schatting op basis van gestratificeerd 'Cox Proportional Hazards'-model voor een hazardratio (95%-BI) gestratificeerd volgens 17p deletie-status (ja vs. nee)

Afbeelding 1. Kaplan-Meier-curve van door INV beoordeelde PFS bij (ELEVATE-TN-) patiënten met CLL (ITT-populatie)



Maand	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	70
Calquence	179	167	163	158	156	155	153	150	149	146	142	141	137	135	133	130	129	124	120	93	63	39	22	6	1
Calquence+G	179	175	170	168	164	163	160	157	156	156	153	152	151	146	144	141	140	138	133	99	65	39	27	7	1
GClb	177	163	156	153	139	125	110	100	86	82	67	66	56	49	44	40	38	31	30	20	13	8	7	2	0

Patiënten met CLL die ten minste één eerdere behandeling hebben ondergaan

De veiligheid en werkzaamheid van Calquence bij recidiverende of refractaire CLL zijn beoordeeld in een gerandomiseerde, multicentrische, open-label fase 3-studie (ASCEND) bij 310 patiënten die ten minste één eerdere behandeling hebben gekregen exclusief BCL-2-remmers of B-celreceptorremmers. Patiënten kregen Calquence als monotherapie of de keuze van de onderzoeker, hetzij idelalisib plus rituximab hetzij bendamustine plus rituximab. In het onderzoek mochten patiënten antitrombotische middelen gebruiken. De patiënten die antistollingstherapie nodig hadden met warfarine of equivalente vitamine K-antagonisten werden uitgesloten.

De patiënten werden 1:1 gerandomiseerd naar een van de volgende behandelingen:

- Calquence 100 mg tweemaal daags tot ziekteprogressie of tot onaanvaardbare toxiciteit, of

- Keuze van de onderzoeker:
 - Idelalisib 150 mg tweemaal daags in combinatie met rituximab 375 mg/m² IV op dag 1 van de eerste cyclus, gevolgd door 500 mg/m² IV elke twee weken voor 4 doses en daarna elke vier weken voor 3 doses voor een totaal van 8 infusies
 - Bendamustine 70 mg/m² (dag 1 en 2 van iedere 28-daagse cyclus) in combinatie met rituximab (375 mg/m²/500 mg/m²) op dag 1 van elke 28-daagse cyclus gedurende maximaal 6 cycli

De patiënten werden gestratificeerd volgens 17p deletie-mutatiestatus (aanwezigheid of afwezigheid), ECOG-prestatiestatus (0 of 1 versus 2) en het aantal eerdere behandelingen (1 tot 3 versus ≥ 4). Na bevestigde ziekteprogressie, stapten 35 patiënten gerandomiseerd naar keuze van de onderzoeker van idelalisib plus rituximab of bendamustine plus rituximab over op Calquence. Tabel 9 geeft een samenvatting van de demografische baseline en ziektekenmerken van de onderzoekspopulatie.

Tabel 9. Baseline kenmerken van de patiënt bij (ASCEND-) patiënten met CLL

Kenmerken	Calquence als monotherapie N=155	Keuze van de onderzoeker tussen idelalisib + rituximab of bendamustine + rituximab N=155
Leeftijd, jaren; mediaan (bereik)	68 (32-89)	67 (34-90)
Mannelijk; %	69,7	64,5
Blank; %	93,5	91,0
ECOG-prestatiestatus; %		
0	37,4	35,5
1	50,3	51,0
2	12,3	13,5
Mediane tijd na diagnose (maanden)	85,3	79,0
Hoge tumorlast met knobbels ≥ 5 cm; %	49,0	48,4
Mediaan aantal eerdere CLL-behandelingen (bereik)	1 (1-8)	2 (1-10)
Aantal eerdere CLL-behandelingen; %		
1	52,9	43,2
2	25,8	29,7
3	11,0	15,5
≥ 4	10,3	11,6
Cytogenetica/FISH-categorie; %		
17p deletie	18,1	13,5
11q deletie	25,2	28,4
TP53-mutatie	25,2	21,9
Niet gemuteerde IGHV	76,1	80,6
Complex karyotype (≥ 3 afwijkingen)	32,3	29,7
Rai-stadium; %		
0	1,3	2,6
I	25,2	20,6
II	31,6	34,8
III	13,5	11,6
IV	28,4	29,7

Het primaire eindpunt was PFS zoals beoordeeld door de IRC IWCLL 2008 criteria met opname van de uitleg voor behandelingsgerelateerde lymfocytose (Cheson 2012). Bij een mediane opvolging van 16,1 maanden, wees de PFS op een 69% statistisch significante vermindering van het risico op overlijden of progressie bij patiënten in de Calquence-arm. Werkzaamheidsresultaten zijn weergegeven in tabel 10. De Kaplan-Meier-curve voor PFS wordt getoond in afbeelding 2.

Tabel 10. Werkzaamheidsresultaten per beoordeling door IRC bij (ASCEND-) patiënten met CLL

	Calquence als monotherapie N=155	Keuze van de onderzoeker tussen idelalisib + rituximab of bendamustine + rituximab N=155
Progressievrije overleving		
Aantal voorvallen (%)	27 (17,4)	68 (43,9)
PD, n (%)	19 (12,3)	59 (38,1)
Overlijden (%)	8 (5,2)	9 (5,8)
Mediaan (95%-BI), maanden	NB	16,5 (14,0, 17,1)
HR [†] (95%-BI)	0,31 (0,20, 0,49)	
P-waarde	< 0,0001	
Schatting na 15 maanden, % (95%-BI)	82,6 (75,0, 88,1)	54,9 (45,4, 63,5)
Algehele overleving^a		
Overlijden (%)	15 (9,7)	18 (11,6)
Hazardratio (95%-BI) [†]	0,84 (0,42, 1,66)	-
Beste totale responspercentage* (CR + CRi + nPR + PR)**		
ORR, n (%) (95%-BI)	126 (81,3) (74,4, 86,6)	117 (75,5) (68,1, 81,6)
P-waarde	0,2248	-
CR, n (%)	0	2 (1,3)
PR, n (%)	126 (81,3)	115 (74,2)
Responsduur (DoR)		
Mediaan (95%-BI), maanden	NB	13,6 (11,9, NB)

BI=betrouwbaarheidsinterval; HR=hazardratio; NB=niet bereikt; CR=complete respons; CRi=complete respons met onvolledig herstel bloedcellen; nPR=nodulaire gedeeltelijke respons; PR=gedeeltelijke respons; PD=progressieve ziekte

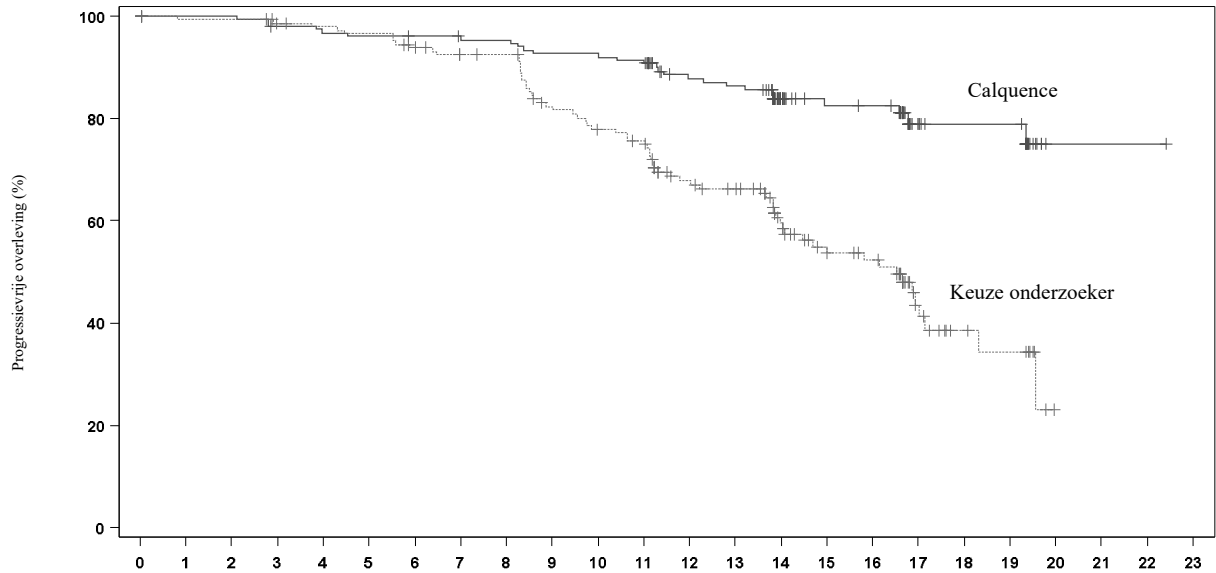
*Per beoordeling door de IRC

^a Mediane OS niet bereikt voor beide armen. P<0,6089 voor OS.

**CRi en nPR hebben waarde 0.

[†]Op basis van gestratificeerd 'Cox Proportional Hazards'-model

Abbeelding 2. Kaplan-Meier-curve van door IRC beoordeelde PFS bij (ASCEND-) patiënten met CLL (ITT-populatie)



Tijd vanaf randomisatie (maanden)

Maand	Aantal patiënten dat risico loopt																							
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Calquence	155	153	153	149	147	146	145	143	143	139	139	137	118	116	73	61	60	25	21	21	1	1	1	0
Keuze onderzoeker	155	150	150	146	144	142	136	130	129	112	105	101	82	77	56	44	39	18	10	8	0			

De PFS-resultaten voor Calquence waren consistent bij alle subgroepen, inclusief hoog-risico factoren. In de hoog-risico CLL-populatie (17p deletie, 11q deletie, TP53-mutatie en niet gemuteerde IGHV) was de PFS HR 0,27 [95%-BI (0,17, 0,44)].

Tabel 11. Subgroepanalyse van door IRC beoordeelde PFS (ASCEND-onderzoek)

	Calquence als monotherapie		
	N	Hazardratio	95%-BI
Alle proefpersonen	155	0,30	(0,19, 0,48)
17P del			
Ja	28	0,21	(0,07, 0,68)
Nee	127	0,33	(0,21, 0,54)
TP53-mutatie			
Ja	39	0,24	(0,11, 0,56)
Nee	113	0,33	(0,20, 0,57)
17P del of TP53-mutatie			
Ja	45	0,21	(0,09, 0,48)
Nee	108	0,36	(0,21, 0,61)
IGHV-mutatie			
Gemuteerd	33	0,32	(0,11, 0,94)
Niet-gemuteerd	118	0,32	(0,19, 0,52)
11q del			
Ja	39	0,28	(0,11, 0,70)
Nee	116	0,31	(0,19, 0,53)

	Calquence als monotherapie		
	N	Hazardratio	95%-BI
Complex karyotype			
Ja	50	0,32	(0,16, 0,63)
Nee	97	0,23	(0,12, 0,44)

Bij de finale analyse, met een mediane follow-up van 46,5 maanden voor Calquence en 45,3 maanden voor de IR/BR, werd een vermindering van 72% van het risico op door de onderzoeker beoordeelde ziekteprogressie of overlijden waargenomen voor patiënten in de Calquence-arm. De mediane door de onderzoeker beoordeelde PFS werd niet bereikt met Calquence en was 16,8 maanden met IR/BR. Werkzaamheidsresultaten per beoordeling van de onderzoeker (*Investigator Assessments*, INV) zijn weergegeven in Tabel 12. De Kaplan-Meier-curve voor INV-beoordeelde PFS wordt weergegeven in afbeelding 3.

Tabel 12. Werkzaamheidsresultaten na finale analyse per beoordeling door de INV bij (ASCEND-) patiënten met CLL

	Calquence als monotherapie N=155	Keuze van de onderzoeker van idelalisib + rituximab of bendamustine + rituximab N=155
Progressievrije overleving*		
Aantal voorvallen (%)	62 (40,0)	119 (76,8)
PD, n (%)	43 (27,7)	102 (65,8)
Overlijden (%)	19 (12,3)	17 (11,0)
Mediaan (95%-BI), maanden	NB	16,8 (14,1, 22,5)
HR [†] (95%-BI)	0,28 (0,20, 0,38)	
Algehele overleving^a		
Overlijden (%)	41 (26,5)	54 (34,8)
Hazardratio (95%-BI) [†]	0,69 (0,46, 1,04)	-

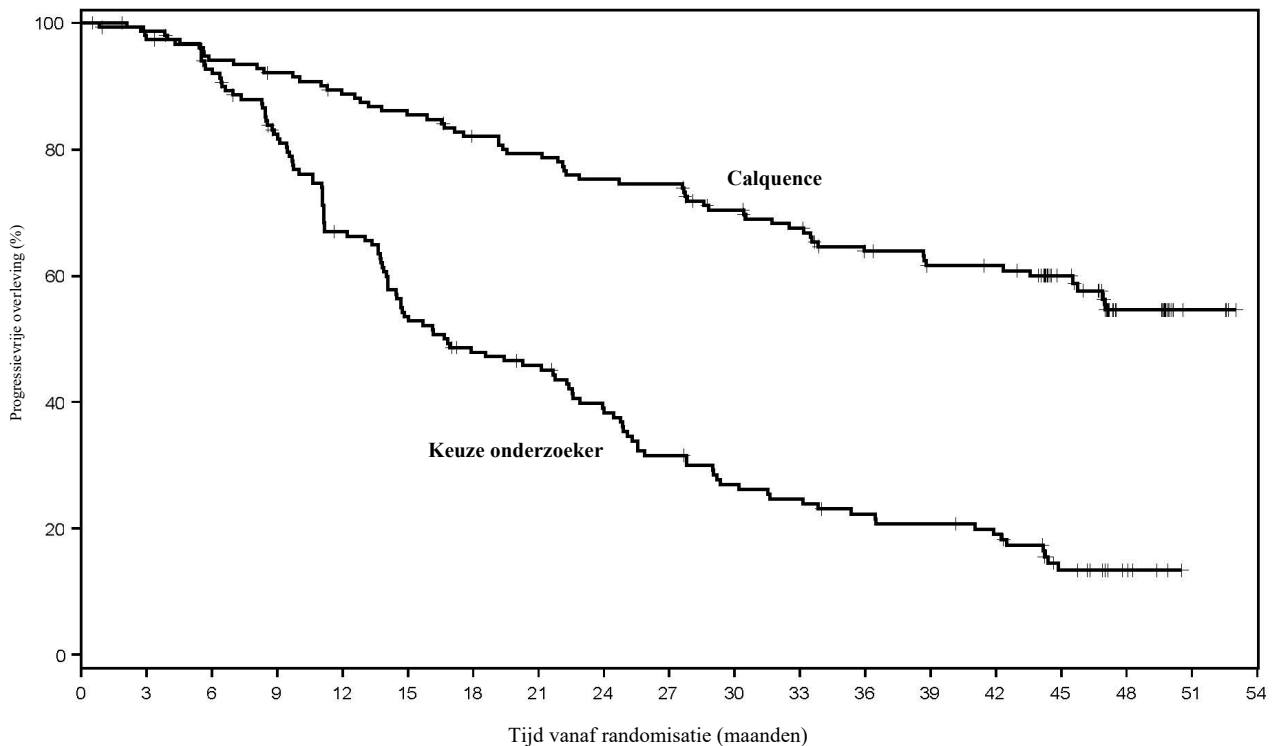
BI=betrouwbaarheidsinterval; HR=hazardratio; NB=niet bereikt; PD=progressieve ziekte

*Per beoordeling door de INV

^a Mediane OS niet bereikt voor beide groepen. P=0,0783 voor OS.

[†]Op basis van gestratificeerd 'Cox Proportional Hazards'-model

Abbeelding 3. Kaplan-Meier curve van INV-beoordeelde PFS van de finale analyse bij (ASCEND-) patiënten met CLL



Maand	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54
Calquence	155	151	143	139	133	128	121	117	111	110	100	94	85	80	79	52	21	4	0
Keuze Onderzoeker	155	147	138	118	95	76	66	62	52	42	35	32	28	26	23	12	5	0	

De door de onderzoeker beoordeelde PFS-resultaten voor Calquence waren bij de finale analyse consistent bij alle subgroepen, inclusief hoog-risico factoren, en waren consistent met de primaire analyse.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Calquence in alle subgroepen van pediatrische patiënten met CLL (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van acalabrutinib en zijn actieve metaboliet, ACP-5862, werd bestudeerd bij gezonde proefpersonen en bij patiënten met B-celmaligniteiten. Acalabrutinib toont dosis-proportionaliteit en zowel acalabrutinib als ACP-5862 tonen een bijna lineaire farmacokinetiek over een dosisbereik van 75 tot 250 mg. Farmacokinetische populatiemodellering suggereert dat de farmacokinetiek van acalabrutinib en ACP-5862 vergelijkbaar is voor patiënten met verschillende B-celmaligniteiten. Bij de aanbevolen dosis van 100 mg tweemaal daags bij patiënten met B-celmaligniteiten (waaronder CLL), waren de geometrisch gemiddelde steady-state dagelijkse ‘gebied onder de plasmaconcentratie in de loop van de tijd’-curve (AUC_{24u}) en maximale plasmaconcentratie (C_{max}) voor acalabrutinib respectievelijk 1679 ng•u/ml en 438 ng/ml, en voor ACP-5862 respectievelijk 4166 ng•u/ml en 446 ng/ml.

Absorptie

De tijd tot piekplasmaconcentraties (T_{max}) was 0,5-1,5 uur voor acalabrutinib, en 1,0 uur voor ACP-5862. De absolute biologische beschikbaarheid van Calquence was 25%.

Het effect van voedsel op acalabrutinib

Bij gezonde proefpersonen had toediening van een enkele dosis van 75 mg acalabrutinib met een vetrijke, calorierijke maaltijd (ongeveer 918 calorieën, 59 gram koolhydraten, 59 gram vet en 39 gram eiwit) geen invloed op de gemiddelde AUC vergeleken met dosering in nuchtere toestand. De resulterende C_{max} nam af met 69% en de T_{max} was 1-2 uur vertraagd.

Distributie

De omkeerbare binding aan humane plasma-eiwitten bedroeg 99,4% voor acalabrutinib en 98,8% voor ACP-5862. De gemiddelde bloed-naar-plasma ratio *in vitro* was 0,8 voor acalabrutinib en 0,7 voor ACP-5862. Het gemiddelde steady-state distributievolume (V_{ss}) was ongeveer 34 l voor acalabrutinib.

Biotransformatie/metabolisme

In vitro wordt acalabrutinib voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A-enzymen en in geringe mate door glutathionconjugatie en amidehydrolyse. ACP-5862 werd geïdentificeerd als de belangrijkste metaboliet in plasma, die verder voornamelijk werd gemetaboliseerd door CYP3A-gemedieerde oxidatie, met een geometrisch gemiddelde blootstelling (AUC) die ongeveer 2 tot 3 keer hoger was dan de blootstelling van acalabrutinib. ACP-5862 is ongeveer 50% minder krachtig dan acalabrutinib wat betreft BTK-remming.

In-vitro-onderzoeken duiden erop dat acalabrutinib CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 of UGT2B7 niet remt in klinisch relevante concentraties en dat het niet waarschijnlijk is dat de klaring van substraten van deze CYP's wordt beïnvloed.

In-vitro-onderzoeken duiden erop dat ACP-5862 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5, UGT1A1 of UGT2B7 niet remt in klinisch relevante concentraties en dat het niet waarschijnlijk is dat de klaring van substraten van deze CYP's wordt beïnvloed.

Interacties met transporteiwitten

In-vitro-onderzoeken duiden erop dat acalabrutinib en ACP-5862 P-gp- en BCRP-substraten zijn. Het is echter onwaarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van BCRP-remmers leidt tot klinisch relevante geneesmiddeleninteracties. Gelijktijdige toediening met een OATP1B1/1B3-remmer (600 mg rifampicine, enkele dosis) leidde tot een toename van de acalabrutinib C_{max} en AUC van respectievelijk 1,2 maal en 1,4 maal (N=24, gezonde proefpersonen), wat niet klinisch relevant is.

Acalabrutinib en ACP-5862 remmen P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 en MATE2-K niet in klinisch relevante concentraties. Acalabrutinib kan intestinale BCRP remmen, terwijl ACP-5862 MATE1 mogelijk kan remmen in klinisch relevante concentraties (zie rubriek 4.5). Acalabrutinib remt MATE1 niet, terwijl ACP-5862 BCRP niet remt in klinisch relevante concentraties.

Eliminatie

Na een eenmalige orale dosis van 100 mg acalabrutinib, was de terminale eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) van acalabrutinib 1 tot 2 uur. De $t_{1/2}$ van de actieve metaboliet, ACP-5862, was ongeveer 7 uur.

De gemiddelde schijnbare orale klaring (CL/F) was 134 l/uur voor acalabrutinib en 22 l/uur voor ACP-5862 bij patiënten met B-celmaligniteiten.

Na toediening van een enkele dosis van 100 mg radioactief gelabelde [^{14}C]-acalabrutinib bij gezonde proefpersonen, werd 84% van de dosis teruggevonden in de feces en 12% in de urine, met minder dan 2% van de dosis uitgescheiden als onveranderde acalabrutinib.

Speciale patiëntengroepen

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse hadden leeftijd (> 18 jaar), geslacht, ras (blank, Afro-Amerikaans) en lichaamsgewicht geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van acalabrutinib en zijn actieve metaboliet, ACP-5862.

Pediatri sche patiënten

Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd met Calquence bij patiënten jonger dan 18 jaar.

Nierinsufficiëntie

Acalabrutinib ondergaat een minimale renale eliminatie. Er is geen farmacokinetisch onderzoek bij patiënten met een nierfunctiestoornis uitgevoerd.

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse, is er geen klinisch relevant farmacokinetisch verschil waargenomen tussen 408 proefpersonen met lichte nierinsufficiëntie (eGFR tussen 60 en 89 ml/min/1,73m² zoals geschat door MDRD) en 109 proefpersonen met matige nierinsufficiëntie (eGFR tussen 30 en 59 ml/min/1,73m²) ten opzichte van 192 proefpersonen met normale nierfunctie (eGFR groter dan of gelijk aan 90 ml/min/1,73m²). De farmacokinetiek van acalabrutinib is niet gekarakteriseerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (eGFR minder dan 29 ml/min/1,73m²) of nierinsufficiëntie waarvoor dialyse nodig is. Patiënten met creatinineniveaus boven 2,5 maal de ULN van de instelling werden niet opgenomen in de klinische onderzoeken (zie rubriek 4.2).

Leverinsufficiëntie

Acalabrutinib wordt gemetaboliseerd in de lever. In speciale onderzoeken naar leverinsufficiëntie was de blootstelling aan acalabrutinib (AUC), in vergelijking met proefpersonen met een normale leverfunctie (n=6), 1,9 keer, 1,5 keer en 5,3 keer hoger bij proefpersonen met respectievelijk lichte (n=6) (Child-Pugh A), matige (n=6) (Child-Pugh B) of ernstige (n=8) (Child-Pugh C) leverinsufficiëntie. Proefpersonen in de groep met matige leverinsufficiëntie werden echter niet significant beïnvloed in markers relevant voor de eliminatiecapaciteit van geneesmiddelen, zodat het effect van matige leverinsufficiëntie waarschijnlijk is onderschat in dit onderzoek. Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse, is er geen klinisch relevant verschil waargenomen tussen patiënten met lichte (n=79) of matige (n=6) leverinsufficiëntie (totaalbilirubine tussen 1,5 tot 3 keer ULN en elke ASAT-waarde) ten opzichte van proefpersonen met een normale (n=613) leverfunctie (totaalbilirubine en ASAT-waarde binnen ULN) (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogeniciteit

Er zijn geen carcinogeniciteitsonderzoeken uitgevoerd met acalabrutinib.

Genotoxiciteit/mutageniciteit/fototoxiciteit

Acalabrutinib was niet mutageen bij een bacteriële omgekeerde mutatie-assay, bij een *in vitro* uitgevoerde chromosoom aberratie-assay of bij een *in vivo* uitgevoerd micronucleus-assay met muisbeenmerg.

Op basis van *in-vitro* fototoxiciteitstesten met behulp van een 3T3-cel lijn wordt aangenomen dat acalabrutinib een laag risico heeft op fototoxiciteit bij de mens.

Herhaalde-dosistoxiciteit

Bij ratten werden microscopische bevindingen van minimale en lichte ernst waargenomen in de alvleesklier (hemorragie/pigment/ontsteking/fibrose in eilandjes) bij alle dosisniveaus. Niet-nadelige bevindingen van minimale tot lichte ernst in de nieren (buisbasofilie, buisregeneratie en ontsteking) zijn waargenomen in onderzoeken van maximaal 6 maanden met een *No Observed Adverse Effect Level* (NOAEL) van 30 mg/kg/dag bij ratten. De gemiddelde blootstellingen (AUC) bij de NOAEL bij mannelijke en vrouwelijke ratten komen overeen met respectievelijk 0,6x en 1x de klinische blootstelling bij de aanbevolen dosis van 100 mg tweemaal daags. De *Lowest Adverse Observed Effect Level* (LOAEL) waarbij omkeerbare nier- (matige buisdegeneratie) en lever- (individuele hepatocyt necrose) bevindingen werden waargenomen in het onderzoek naar chronische toxiciteit bij de rat was 100 mg/kg/dag en leverde een blootstellingsmarge 4,2 keer hoger dan de klinische blootstelling bij de aanbevolen dosis van 100 mg tweemaal daags op. In onderzoeken van 9 maanden bij honden, was de NOAEL 10 mg/kg/dag, hetgeen overeenkomt met een AUC van 3 keer de klinische blootstelling bij de aanbevolen klinische dosis. Minimale buisdegeneratie in de nier, lichte dalingen in miltgewicht en minimale tot lichte dalingen van voorbijgaande aard van rode celmassa en verhogingen van ALAT en alkalinefosfatase werden waargenomen bij 30 mg/kg/dag (9 keer de klinische AUC) bij honden. Harttoxiciteiten bij ratten (myocardiale bloeding, ontsteking en necrose) en honden (perivasculaire/vaatontsteking) werden alleen waargenomen bij dieren die stierven tijdens onderzoeken bij doses hoger dan de maximaal getolereerde dosis (MTD). De blootstelling in ratten en honden met hartbevindingen was respectievelijk ten minste 6,8 keer en 25 keer de klinische AUC. Omkeerbaarheid voor de hartbevindingen kon niet worden beoordeeld omdat deze bevindingen alleen werden waargenomen bij doses hoger dan de MTD.

Reproductietoxicologie

Er werden geen effecten op de vruchtbaarheid waargenomen bij mannelijke of vrouwelijke ratten bij blootstellingen aan respectievelijk 10 of 9 keer de klinische AUC bij de aanbevolen dosis.

Er werden geen effecten op embryo-foetale ontwikkeling en overleving waargenomen bij drachtige ratten, bij blootstellingen aan ongeveer 9 keer de AUC bij patiënten in de aanbevolen dosis van 100 mg tweemaal daags. In twee reproductieve onderzoeken bij ratten werd dystokie (langere/moeilijke bevalling) waargenomen bij blootstellingen aan > 2,3 keer de klinische blootstelling bij 100 mg tweemaal daags. De aanwezigheid van acalabrutinib en zijn actieve metabooliet werd bevestigd in foetaal ratplasma. Acalabrutinib en zijn actieve metabooliet werden uitgescheiden in de moedermelk van ratten.

In een embryo-foetaal onderzoek bij drachtige konijnen, verminderde het foetale lichaamsgewicht en werd vertraagde ossificatie waargenomen bij blootstellingsniveaus die maternale toxiciteit produceerden die 2,4 keer hoger waren dan de menselijke AUC bij de aanbevolen dosis.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule

Microkristallijne cellulose
Colloïdaal watervrij silica
Gedeeltelijk voorverstijfseld maïszetmeel
Magnesiumstearaat (E470b)
Natriumzetmeelglycollaat

Omhulsel van de capsule

Gelatine
Titanaandioxide (E171)
IJzeroxide geel (E172)
Indigokarmijn (E132)

Drukinkt

Schellak
IJzeroxide zwart (E172)
Propyleenglycol (E1520)
Ammoniumhydroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/Aluminium blisterverpakkingen met zon/maan-symbolen met 6 of 8 harde capsules. Dozen van 56 of 60 capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1479/001
EU/1/20/1479/002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 november 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Calquence 100 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg acalabrutinib (als acalabrutinib maleaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Oranje, 7,5 x 13 mm, ovale, aan beide zijden bolle (biconvexe) tablet, met het opschrift "ACA 100" aan één zijde en een blanco zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Calquence als monotherapie of in combinatie met obinutuzumab is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met niet eerder behandelde chronische lymfatische leukemie (CLL).

Calquence als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) die ten minste één andere therapie hebben gehad.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met dit geneesmiddel moet worden gestart en plaatsvinden onder toezicht van een arts die ervaring heeft met het gebruik van geneesmiddelen tegen kanker.

Dosering

De aanbevolen dosering is 100 mg acalabrutinib tweemaal daags (equivalent aan een totale dagelijkse dosis van 200 mg). Raadpleeg de productinformatie van obinutuzumab voor informatie over de aanbevolen dosering obinutuzumab.

Het dosisinterval is ongeveer 12 uur.

De behandeling met Calquence moet worden voortgezet tot ziekteprogressie of tot onaanvaardbare toxiciteit.

Dosisaanpassingen

Bijwerkingen

Aanbevolen dosisaanpassingen van Calquence vanwege bijwerkingen van graad ≥ 3 staan vermeld in tabel 1.

Tabel 1. Aanbevolen dosisaanpassingen vanwege bijwerkingen*

Bijwerking	Optreden van de bijwerking	Dosisaanpassing (Startdosis = 100 mg om de 12 uur ongeveer)
Trombocytopenie graad 3 met bloeding, trombocytopenie graad 4 of neutropenie graad 4 die langer duurt dan 7 dagen Niet-hematologische toxiciteiten graad 3 of hoger	Eerste en tweede keer	Onderbreek Calquence Zodra de toxiciteit is afgenomen tot graad 1 of de uitgangswaarde, kan Calquence hervat worden met 100 mg om de 12 uur ongeveer
	Derde keer	Onderbreek Calquence Zodra de toxiciteit is afgenomen tot graad 1 of de uitgangswaarde, kan Calquence hervat worden met een lagere frequentie van 100 mg eenmaal daags
	Vierde keer	Stop met Calquence

*Bijwerkingen beoordeeld aan de hand van de *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE) versie 4.03.

Interacties

Aanbevelingen wat betreft het gebruik van Calquence met CYP3A-remmers of -inductoren staan in tabel 2 (zie rubriek 4.5).

Tabel 2. Gebruik met CYP3A-remmers of -inductoren

	Gelijktijdig toegediend geneesmiddel	Aanbevolen Calquence gebruik
CYP3A-remmers	Sterke CYP3A-remmer	Vermijd gelijktijdig gebruik. Onderbreek Calquence als deze remmers kortdurend worden gebruikt (zoals middelen tegen infecties voor maximaal zeven dagen).
	Matige CYP3A-remmer	Geen dosisaanpassing. Monitor patiënten zorgvuldig op bijwerkingen indien ze matige CYP3A-remmers gebruiken.
	Lichte CYP3A-remmer	Geen dosisaanpassing.
CYP3A-inductoren	Sterke CYP3A-inductor	Vermijd gelijktijdig gebruik.

Acalabrutinib tabletten kunnen gelijktijdig worden toegediend met maagzuurremmende middelen (protonpompremmers, H₂-receptorantagonisten, maagzuurremmers), in tegenstelling tot acalabrutinib capsules die minder goed opgenomen worden als ze samen met zuurremmende middelen worden gegeven (zie rubriek 4.5).

Gemiste dosis

Als een patiënt een dosis Calquence mist en er meer dan drie uur zijn verstreken, moet de patiënt geïnstrueerd worden om de volgende dosis op het gebruikelijke geplande tijdstip in te nemen. Er mag geen dubbele dosis Calquence worden genomen om een gemiste dosis in te halen.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Voor oudere patiënten (leeftijd \geq 65 jaar) is geen dosisaanpassing vereist (zie rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie

Er zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met nierinsufficiëntie. Patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie werden behandeld in klinische onderzoeken met Calquence. Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie (meer dan 30 ml/min creatinineklaring). Hydratatie moeten worden gehandhaafd en de serumcreatininespiegel moet periodiek worden gecontroleerd. Calquence dient alleen aan patiënten met ernstige nierinsufficiëntie ($<$ 30 ml/min creatinineklaring) toegediend te worden als het voordeel opweegt tegen het risico en deze patiënten dienen nauwlettend gemonitord te worden op tekenen van toxiciteit. Er zijn geen gegevens over patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of patiënten die dialyse ondergaan (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh A, Child-Pugh B, of totaalbilirubine tussen 1,5-3 keer de bovengrens van normaal [ULN] en eventuele ASAT-waarde). Patiënten met matige leverinsufficiëntie moeten echter nauwgezet worden gemonitord op tekenen van toxiciteit. Het is niet aanbevolen om Calquence te gebruiken bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh C of totaalbilirubine $>$ 3 keer de ULN en elke ASAT-waarde) (zie rubriek 5.2).

Ernstige hartziekte

Patiënten met een ernstige cardiovasculaire ziekte werden uitgesloten van klinische onderzoeken met Calquence.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Calquence bij kinderen of adolescenten in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Calquence is voor oraal gebruik. De tabletten moeten in hun geheel met water doorgeslikt worden, elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip, met of zonder voedsel (zie rubriek 4.5). De tabletten mogen niet worden gekauwd, fijngemalen, opgelost of gebroken.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hemorragie

Ernstige hemorragische voorvallen waaronder bloeding in het centrale zenuwstelsel en gastro-intestinale bloeding, sommige met fatale afloop, zijn opgetreden bij patiënten met hematologische maligniteiten behandeld met Calquence als monotherapie en in combinatie met obinutuzumab. Deze voorvallen zijn opgetreden bij patiënten met en zonder trombocytopenie. In het algemeen waren de bloedingsvoorvallen minder ernstige voorvallen zoals blauwe plekken en petechiën (zie rubriek 4.8).

Het mechanisme van de bloedingsvoorvallen is onduidelijk.

Patiënten die antitrombotische middelen gebruiken, kunnen een verhoogd risico hebben op hemorragie. Wees voorzichtig met antitrombotische middelen en overweeg aanvullende monitoring op tekenen van bloeding wanneer gelijktijdig gebruik medisch noodzakelijk is. Warfarine of andere vitamine K-antagonisten dienen niet gelijktijdig met Calquence toegediend te worden.

Overweeg de baten-risicoverhouding van het tijdelijk stopzetten van Calquence gedurende ten minste 3 dagen voor en na een operatie.

Infecties

Ernstige infecties (bacteriële, virale of schimmelinfecties), waaronder fatale voorvallen, zijn opgetreden bij patiënten met hematologische maligniteiten die werden behandeld met Calquence als monotherapie en in combinatie met obinutuzumab. Deze infecties traden voornamelijk op in de afwezigheid van neutropenie van graad 3 of 4, waarbij neutropenische infectie werd gemeld bij 1,9% van alle patiënten. Infecties door reactivering van het hepatitis B-virus (HBV), herpes zoster-virus (HZV), aspergillose en progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) zijn opgetreden (zie rubriek 4.8).

Virale reactivering

Gevalen van reactivering van hepatitis B zijn gemeld bij patiënten die Calquence kregen. De hepatitis B-virus (HBV) status moet worden vastgesteld voordat begonnen wordt met de behandeling met Calquence. Indien patiënten een positieve hepatitis B-serologie hebben, dient een deskundige op het gebied van leverziekte te worden geraadpleegd voordat begonnen wordt met de behandeling en moet de patiënt worden gemonitord en behandeld volgens de lokale medische normen ter preventie van reactivering van hepatitis B.

Er zijn gevallen van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML), waaronder fatale gevallen, gemeld na gebruik van Calquence binnen de context van een eerdere of gelijktijdige immunosuppressieve therapie. Artsen dienen PML te overwegen bij de differentiële diagnose bij patiënten met nieuwe of verslechterende neurologische of cognitieve klachten of verschijnselen of nieuwe of verslechterende klachten of verschijnselen betreffende het gedrag. Als PML wordt vermoed, dienen vervolgens geschikte diagnostische onderzoeken te worden uitgevoerd en de behandeling met Calquence moet worden uitgesteld tot PML is uitgesloten. Als er enige twijfel bestaat, dienen doorverwijzing naar een neuroloog en passende diagnostische maatregelen voor PML, waaronder een MRI-scan bij voorkeur met contrastmiddel, testen van cerebrospinaal vocht (CSF) op JC-viraal DNA en herhaalde neurologische beoordelingen, te worden overwogen.

Overweeg profylaxe volgens de zorgstandaard bij patiënten met een grotere kans op opportunistische infecties. Monitor patiënten op klachten en verschijnselen van infectie en behandel op medisch passende wijze.

Cytopenieën

Tijdens de behandeling optredende cytopenieën van graad 3 of 4, waaronder neutropenie, anemie en trombocytopenie, zijn waargenomen bij patiënten met hematologische maligniteiten behandeld met Calquence als monotherapie en in combinatie met obinutuzumab. Monitor het volledige bloedbeeld zoals medisch geïndiceerd (zie rubriek 4.8).

Tweede primaire maligniteiten

Tweede primaire maligniteiten, waaronder huid- en niet-huidkanker, traden op bij patiënten met hematologische maligniteiten behandeld met Calquence als monotherapie en in combinatie met obinutuzumab. Huidkanker werd vaak gemeld. Monitor patiënten op het optreden van huidkanker en adviseer bescherming tegen blootstelling aan zonlicht (zie rubriek 4.8).

Atriumfibrilleren

Atriumfibrilleren/-flutter trad op bij patiënten met hematologische maligniteiten behandeld met Calquence als monotherapie en in combinatie met obinutuzumab. Monitor op symptomen (bijv. hartkloppingen, duizeligheid, syncope, pijn op de borst, dyspneu) van atriumfibrilleren en atriumflutter en maak een ECG als dit medisch geïndiceerd is (zie rubriek 4.2 en 4.5). Bij patiënten die atriumfibrilleren ontwikkelen tijdens behandeling met Calquence, dient een grondige beoordeling van het risico op trombo-embolische aandoeningen te worden uitgevoerd. Bij patiënten met een hoog risico op trombo-embolische aandoeningen, dient een strak gecontroleerde behandeling met antistollingsmiddelen en alternatieve behandelingsmogelijkheden voor Calquence te worden overwogen.

Overige geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening van sterke CYP3A-remmers met Calquence kan leiden tot verhoogde blootstelling aan acalabrutinib en dus een hoger risico op toxiciteit. Daarentegen kan gelijktijdige toediening van CYP3A-inductoren leiden tot een verlaagde blootstelling aan acalabrutinib en daarmee tot een risico op verminderde werkzaamheid. Gelijktijdige behandeling met sterke CYP3A-remmers dient vermeden te worden. Als deze remmers kortdurend gebruikt zullen worden (zoals middelen tegen infecties voor maximaal zeven dagen), dient de behandeling met Calquence onderbroken te worden. Patiënten moeten nauwgezet worden gemonitord op tekenen van toxiciteit als een matige CYP3A-remmer gebruikt wordt (zie rubriek 4.2 en 4.5). Gelijktijdig gebruik met sterke CYP3A4-inductoren dient te worden vermeden vanwege het risico van een gebrek aan werkzaamheid.

Calquence bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Acalabrutinib en zijn actieve metabooliet worden voornamelijk gemetaboliseerd door cytochroom-P450-enzym 3A4 (CYP3A4) en beide stoffen zijn substraten voor P-gp en borstkankerresistent eiwit (BCRP).

Werkzame stoffen die de plasmaconcentraties van acalabrutinib kunnen verhogen

CYP3A/P-gp-remmers

Gelijktijdige toediening van een sterke CYP3A/P-gp-remmer (200 mg itraconazol eenmaal daags gedurende 5 dagen) verhoogde de C_{max} en AUC van acalabrutinib respectievelijk 3,9 maal en 5,0 maal bij gezonde proefpersonen (N=17).

Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A/P-gp-remmers dient vermeden te worden. Als sterke CYP3A/P-gp-remmers (bijv. ketoconazol, conivaptan, clarithromycine, indinavir, itraconazol, ritonavir, telaprevir, posaconazol, voriconazol) kortdurend worden gebruikt, dient de behandeling met Calquence onderbroken te worden (zie rubriek 4.2).

Gelijktijdige toediening van matige CYP3A-remmers (400 mg fluconazol als een enkele dosis of 200 mg isavuconazol als herhaalde dosis gedurende 5 dagen) verhoogde de C_{max} en AUC van acalabrutinib 1,4 tot 2 maal bij gezonde proefpersonen, terwijl het de C_{max} en AUC van de actieve metaboliet ACP-5862 0,65 tot 0,88 maal verlaagde ten opzichte van toediening van acalabrutinib alleen. Er is geen aanpassing van de dosis nodig bij gelijktijdige toediening met matige CYP3A-remmers. Monitor de patiënten nauwlettend op bijwerkingen (zie rubriek 4.2).

Werkzame stoffen die de plasmaconcentraties van acalabrutinib kunnen verlagen

CYP3A-inductoren

Gelijktijdige toediening van een sterke CYP3A-inductor (600 mg rifampicine eenmaal daags gedurende 9 dagen) verminderde de C_{max} en AUC van acalabrutinib met respectievelijk 68% en 77% bij gezonde proefpersonen (N=24).

Gelijktijdig gebruik van sterke inductoren van de CYP3A-activiteit (bijv. fenytoïne, rifampicine, carbamazepine) dient vermeden te worden. Gelijktijdig gebruik van sint-janskruid, wat de plasmaconcentraties van acalabrutinib onvoorspelbaar kan verlagen, dient vermeden te worden.

Maagzuurremmende geneesmiddelen

Er werden geen klinisch significante verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van acalabrutinib wanneer een tablet van 100 mg acalabrutinib gelijktijdig werd gebruikt met een protonpompremmer (rabeprazol 20 mg tweemaal daags gedurende 3 dagen). Acalabrutinib tabletten kunnen gelijktijdig worden toegediend met maagzuurremmende middelen (protonpompremmers, H₂-receptorantagonisten, maagzuurremmers), in tegenstelling tot acalabrutinib capsules die minder goed opgenomen worden als ze samen met zuurremmende middelen worden gegeven.

Werkzame stoffen waarvan de plasmaconcentraties kunnen veranderen door Calquence

CYP3A-substraten

Op basis van *in-vitro*-gegevens, kan niet worden uitgesloten dat acalabrutinib een remmer is van CYP3A4 op intestinaal niveau en daardoor mogelijk de blootstelling aan CYP3A4-substraten, gevoelig voor CYP3A-darmmetabolisme, kan vergroten. Voorzichtigheid moet in acht worden genomen bij gelijktijdige toediening van acalabrutinib met CYP3A4-substraten met een nauw therapeutisch bereik (bijv. cyclosporine, ergotamine, pimozide) die oraal toegediend worden.

Effect van acalabrutinib op CYP1A2-substraten

In-vitro-onderzoeken duiden erop dat acalabrutinib CYP1A2 induceert. Gelijktijdige toediening van acalabrutinib met CYP1A2-substraten (bijv. theofylline, cafeïne) kan hun blootstelling verlagen.

Effecten van acalabrutinib en zijn actieve metabooliet, ACP-5862, op geneesmiddeltransportsystemen

Acalabrutinib kan leiden tot een verhoogde blootstelling aan gelijktijdig toegediende BCRP-substraten (bijv. methotrexaat) door remming van intestinale BCRP (zie rubriek 5.2). Om de potentie van een interactie in het gastro-intestinale kanaal te minimaliseren, dienen orale BCRP-substraten met een nauw therapeutisch bereik, zoals methotrexaat, minimaal 6 uur vóór of na acalabrutinib ingenomen te worden.

ACP-5862 kan leiden tot een verhoogde blootstelling aan gelijktijdig toegediende MATE1-substraten (bijv. metformine) door remming van MATE1 (zie rubriek 5.2). Patiënten die gelijktijdig toegediende geneesmiddelen gebruiken met dispositie afhankelijk van MATE1 (bijv. metformine) moeten worden gemonitord op symptomen van veranderde verdraagbaarheid door verhoogde blootstelling van de gelijktijdig met Calquence toegediende medicatie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten worden geadviseerd een zwangerschap te voorkomen tijdens het gebruik van Calquence.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van acalabrutinib bij zwangere vrouwen. Resultaten uit dieronderzoeken suggereren een risico voor de foetus als gevolg van blootstelling aan acalabrutinib tijdens de zwangerschap. Dystokie (moeilijke of langdurige bevalling) werd waargenomen bij ratten en de toediening aan drachtige konijnen is geassocieerd met verminderde foetale groei (zie rubriek 5.3). Calquence mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met acalabrutinib noodzakelijk maakt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of acalabrutinib in de moedermelk wordt uitgescheiden. Er zijn geen gegevens over het effect van acalabrutinib op zuigelingen of op de melkproductie. Acalabrutinib en zijn actieve metabooliet waren aanwezig in de moedermelk van zogende ratten. Het kan niet worden uitgesloten dat er een risico bestaat voor zuigelingen die borstvoeding krijgen. Moeders die borstvoeding geven worden geadviseerd om geen borstvoeding te geven tijdens het gebruik van Calquence en gedurende 2 dagen na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van Calquence op de menselijke vruchtbaarheid. In een niet-klinisch onderzoek met acalabrutinib bij mannelijke en vrouwelijke ratten zijn geen nadelige effecten op de vruchtbaarheidsparameters waargenomen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Calquence heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Tijdens behandeling met acalabrutinib werden echter vermoeidheid en duizeligheid gemeld en patiënten die deze symptomen hebben, moet worden aangeraden niet te rijden of machines te bedienen totdat de symptomen afnemen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bij de 1040 patiënten behandeld met Calquence als monotherapie, waren de meest voorkomende ($\geq 20\%$) bijwerkingen van het geneesmiddel van elke graad gemeld bij patiënten infectie (66,7%), hoofdpijn (37,8%), diarree (36,7%), blauwe plekken (34,1%), musculoskeletale pijn (33,1%), misselijkheid (21,7%), vermoeidheid (21,3%), hoesten (21%) en rash (20,3%). De meest voorkomende ($\geq 5\%$) bijwerkingen van graad ≥ 3 waren infectie (17,6%), leukopenie (14,3%), neutropenie (14,2%) en anemie (7,8%).

Bij de 223 patiënten behandeld met Calquence als combinatietherapie, waren de meest voorkomende ($\geq 20\%$) bijwerkingen van elke graad gemeld door patiënten infecties (74%), musculoskeletale pijn (44,8%), diarree (43,9%), hoofdpijn (43%), leukopenie (31,8%), neutropenie (31,8%), hoesten (30,5%), vermoeidheid (30,5%), artralgie (26,9%), misselijkheid (26,9%), duizeligheid (23,8%) en constipatie (20,2%). De meest voorkomende ($\geq 5\%$) bijwerkingen van graad ≥ 3 waren leukopenie (30%), neutropenie (30%), infectie (21,5%), trombocytopenie (9%) en anemie (5,8%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen (ADR's) zijn geïdentificeerd in klinische onderzoeken met patiënten die Calquence kregen als behandeling voor hematologische maligniteiten. De mediane duur van behandeling met Calquence in de samengevoegde gegevensset was 26,2 maanden.

Bijwerkingen worden vermeld volgens systeem/orgaanklasse (SOC) in MedDRA. Binnen elke systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen gesorteerd op frequentie, met de vaakst voorkomende reacties als eerste. Daarnaast wordt de overeenkomende frequentie categorie voor elke bijwerking als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep, worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 3. Bijwerkingen* van patiënten met hematologische maligniteiten behandeld met acalabrutinib als monotherapie (n=1040)

Systeem/orgaan-klasse volgens MedDRA	MedDRA-term	Totale frequentie (alle CTCAE-graden)	Frequentie van CTCAE-graad $\geq 3^{\dagger}$
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infecties van de bovenste luchtwegen	Zeer vaak (22%)	0,8%
	Sinusitis	Zeer vaak (10,7%)	0,3%
	Pneumonie	Vaak (8,7%)	5,1%
	Urineweginfectie	Vaak (8,5%)	1,5%
	Nasofaryngitis	Vaak (7,4%)	0%
	Bronchitis	Vaak (7,6%)	0,3%
	Herpesvirusinfecties [†]	Vaak (5,9%)	0,7%
	Aspergillusinfecties [†]	Soms (0,5%)	0,4%
	Hepatitis B-reactivatie	Soms (0,1%)	0,1%

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd	Tweede primaire maligniteit [†]	Zeer vaak (12,2%)	4,1%
	Niet-melanome huidmaligniteit [†]	Vaak (6,6%)	0,5%
	SPM behalve niet-melanome huid [†]	Vaak (6,5%)	3,8%
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Neutropenie [†]	Zeer vaak (15,7%)	14,2%
	Anemie [†]	Zeer vaak (13,8%)	7,8%
	Trombocytopenie [†]	Vaak (8,9%)	4,8%
	Lymfocytose	Soms (0,3%)	0,2%
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Tumorlyssyndroom [±]	Soms (0,5%)	0,4%
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Zeer vaak (37,8%)	1,1%
	Duizeligheid	Zeer vaak (13,4%)	0,2%
Hartaandoeningen	Atriumfibrilleren/flutter [†]	Vaak (4,4%)	1,3%
Bloedvataandoeningen	Blauwe plekken [†]	Zeer vaak (34,1%)	0%
	Contusie	Zeer vaak (21,7%)	0%
	Petechiën	Zeer vaak (10,7%)	0%
	Ecchymosen	Vaak (6,3%)	0%
	Hemorragie/hematoom [†]	Zeer vaak (12,6%)	1,8%
	Gastro-intestinale hemorragie Intracranieële hemorragie	Vaak (2,3%) Vaak (1%)	0,6% 0,5%
Maag- en darmstelselaandoeningen	Hypertensie [†]	Vaak (7,6%)	3,5%
	Epistaxis	Vaak (7%)	0,3%
	Diarree	Zeer vaak (36,7%)	2,6%
	Misselijkheid	Zeer vaak (21,7%)	1,2%
	Constipatie	Zeer vaak (14,5%)	0,1%
Huid- en onderhuidaandoeningen	Braken	Zeer vaak (13,3%)	0,9%
	Buikpijn [†]	Zeer vaak (12,5%)	1%
Huid- en onderhuidaandoeningen	Rash [†]	Zeer vaak (20,3%)	0,6%
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Musculoskeletale pijn [†]	Zeer vaak (33,1%)	1,5%
	Artralgie	Zeer vaak (19,1%)	0,7%
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid	Zeer vaak (21,3%)	1,7%
	Asthenie	Vaak (5,3%)	0,8%
	Hemoglobine verlaagd [§]	Zeer vaak (42,6%)	10,1%

Onderzoeken[†] (Bevindingen op basis van testresultaten)	Absoluut aantal neutrofielen verlaagd [§]	Zeer vaak (41,8%)	20,7%
	Verlaagd aantal bloedplaatjes [§]	Zeer vaak (31,1%)	6,9%

*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) versie 4.03.

[†]Omvat meerdere bijwerkingstermen.

[‡]Eén geval van geneesmiddel-geïnduceerd tumorlysisyndroom werd waargenomen in de acalabrutinib-arm in de ASCEND-studie.

[§]Vertegenwoordigt de incidentie van laboratoriumbevindingen, niet van gemelde bijwerkingen.

[¶]Gepresenteerd als waarden van CTCAE-graad.

Tabel 4. Bijwerkingen* van patiënten met hematologische maligniteiten behandeld met acalabrutinib combinatietherapie (n=223)

Systeem/orgaan-klasse volgens MedDRA	MedDRA term	Totale frequentie (alle CTCAE-graden)	Frequentie van CTCAE-graad ≥ 3 [†]
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infecties van de bovenste luchtwegen	Zeer vaak (31,4%)	1,8%
	Sinusitis	Zeer vaak (15,2%)	0,4%
	Nasofaryngitis	Zeer vaak (13,5%)	0,4%
	Urineweginfectie	Zeer vaak (13%)	0,9%
	Pneumonie	Zeer vaak (10,8%)	5,4%
	Bronchitis	Vaak (9,9%)	0%
	Herpesvirusinfecties [†]	Vaak (6,7%)	1,3%
	Progressieve multifocale leuko-encefalopathie	Soms (0,4%)	0,4%
	Hepatitis B-reactivatie	Soms (0,9%)	0,1%
	Aspergillusinfecties [†]	Zeer zelden (0%)	0%
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd	Tweede primaire maligniteit [†]	Zeer vaak (13%)	4,0%
	Niet-melanome huidmaligniteit [†]	Vaak (7,6%)	0,4%
	SPM behalve niet-melanome huid [†]	Vaak (6,3%)	3,6%
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Neutropenie [†]	Zeer vaak (31,8%)	30%
	Trombocytopenie [†]	Zeer vaak (13,9%)	9%
	Anemie [†]	Zeer vaak (11,7%)	5,8%
	Lymfocytose	Soms (0,4%)	0,4%
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Tumorlysisyndroom [‡]	Soms (1,8%)	1,3%

Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn	Zeer vaak (43%)	0,9%
	Duizeligheid	Zeer vaak (23,8%)	0%
Hartaandoeningen	Atriumfibrilleren/flutter [†]	Vaak (3,1%)	0,9%
Bloedvat-aandoeningen	Blauwe plekken [†]	Zeer vaak (38,6%)	0%
	Contusie	Zeer vaak (27,4%)	0%
	Petechiën	Zeer vaak (11,2%)	0%
	Ecchymosen	Vaak (3,1%)	0%
	Hemorragie/hematoom [†]	Zeer vaak (17,5%)	1,3%
	Gastro-intestinale hemorragie Intracraniale hemorragie	Vaak (3,6%) Soms (0,9%)	0,9% 0%
	Hypertensie [†]	Zeer vaak (13,5%)	3,6%
	Epistaxis	Vaak (8,5%)	0%
Maag- en darmstelsel-aandoeningen	Diarree	Zeer vaak (43,9%)	4,5%
	Misselijkheid	Zeer vaak (26,9%)	0%
	Constipatie	Zeer vaak (20,2%)	0%
	Braken	Zeer vaak (19,3%)	0,9%
	Buikpijn [†]	Zeer vaak (14,8%)	1,3%
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Rash [†]	Zeer vaak (30,9%)	1,8%
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Musculoskeletale pijn [†]	Zeer vaak (44,8%)	2,2%
	Artralgie	Zeer vaak (26,9%)	1,3%
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid	Zeer vaak (30,5%)	1,8%
	Asthenie	Vaak (7,6%)	0,4%
Onderzoeken[¶] (Bevindingen op basis van testresultaten)	Absoluut aantal neutrofielen verlaagd [§]	Zeer vaak (57,4%)	35%
	Verlaagd aantal bloedplaatjes [§]	Zeer vaak (46,2%)	10,8%
	Hemoglobine verlaagd [§]	Zeer vaak (43,9%)	9%

*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) versie 4.03.

[†]Omvat meerdere bijwerkingstermen.

[±]Eén geval van geneesmiddel-geïnduceerd tumorlysisyndroom werd waargenomen in de acalabrutinib-arm in de ASCEND-studie.

[§]Vertegenwoordigt de incidentie van laboratoriumbevindingen, niet van gemelde bijwerkingen.

[¶]Gepresenteerd als waarden van CTCAE-graad.

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Stoppen en dosisverlaging wegens bijwerkingen

Stoppen vanwege bijwerkingen werd gemeld bij 9,3 % van de 1.040 patiënten behandeld met Calquence als monotherapie. De belangrijkste bijwerkingen die hiertoe hebben geleid waren onder andere

longontsteking, trombocytopenie en diarree. Dosisverlaging als gevolg van bijwerkingen werden gemeld bij 4,2% van de patiënten. De belangrijkste bijwerkingen die tot dosisverlaging hebben geleid, waren onder andere reactivering van hepatitis B, sepsis en diarree.

Stoppen vanwege bijwerkingen werd gemeld bij 10,8 % van de 223 patiënten behandeld met Calquence combinatietherapie. De belangrijkste bijwerkingen die hiertoe hebben geleid waren onder andere longontsteking, trombocytopenie en diarree. Dosisverlaging als gevolg van bijwerkingen werden gemeld bij 6,7% van de patiënten. De belangrijkste bijwerkingen die tot dosisverlaging hebben geleid, waren onder andere neutropenie, diarree en braken.

Ouderen

Van de 1.040 patiënten in klinische onderzoeken met Calquence als monotherapie was 41% ouder dan 65 jaar en jonger dan 75 jaar en 22% 75 jaar of ouder. Er werden geen klinisch relevante verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen tussen patiënten \geq 65 jaar en patiënten jonger dan 65 jaar.

Van de 223 patiënten in klinische onderzoeken met Calquence in combinatie met obinutuzumab, was 47% ouder dan 65 jaar en jonger dan 75 jaar en 26% 75 jaar of ouder. Er werden geen klinisch relevante verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen tussen patiënten \geq 65 jaar en patiënten jonger dan 65 jaar.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke behandeling voor een overdosis acalabrutinib en symptomen van een overdosis zijn niet vastgesteld. In geval van overdosering moeten patiënten nauwlettend gemonitord worden op klachten en verschijnselen van bijwerkingen en moet er gepaste symptomatische behandeling ingesteld worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, proteïnekinaseremmer, ATC-code: L01EL02.

Werkingsmechanisme

Acalabrutinib is een selectieve remmer van Bruton's tyrosinekinase (BTK). BTK is een signaleringsmolecuul van de B-cel-antigenreceptor-(BCR) en cytokinereceptorroutes. In B-cellen resulteert BTK-signalering in overleving en proliferatie van B-cellen en is het nodig voor cellulaire adhesie, transport en chemotaxis.

Acalabrutinib en zijn actieve metabooliet, ACP-5862, vormen een covalente verbinding met een cysteine residu in de BTK-actieve plek, wat tot onherstelbare inactivering van BTK leidt met minimale 'off-target'-interacties.

Farmacodynamische effecten

Bij patiënten met B-celmaligniteiten gedoseerd met acalabrutinib 100 mg tweemaal daags, hield de mediane steady-state BTK-bezetting van $\geq 95\%$ in perifeer bloed 12 uur aan, wat leidt tot inactivering van BTK gedurende het aanbevolen dosisinterval.

Cardiale elektrofysiologie

Het effect van acalabrutinib op het QTc-interval werd beoordeeld bij 46 gezonde mannelijke en vrouwelijke proefpersonen in een gerandomiseerd, dubbelblind grondig QT-onderzoek met placebo en positieve controles. Bij een supratherapeutische dosis, 4 keer de maximaal aanbevolen dosis, verlengde Calquence het QT-/QTc-interval niet in een klinisch relevante mate (bijv. niet groter dan of gelijk aan 10 ms) (zie rubriek 4.4, 4.8 en 5.3).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Patiënten met niet eerder behandelde CLL

De veiligheid en werkzaamheid van Calquence bij eerder onbehandelde CLL zijn beoordeeld in een gerandomiseerd, multicentrisch, open-label fase 3-onderzoek (ELEVATE-TN) bij 535 patiënten. De patiënten kregen Calquence plus obinutuzumab, Calquence als monotherapie of obinutuzumab plus chloorambucil. Patiënten van 65 jaar of ouder of tussen 18 en 65 jaar met comorbiditeit, werden geïncludeerd in ELEVATE-TN, 27,9% van de patiënten had een CrCl van < 60 ml/min. Van de patiënten die < 65 jaar waren, had 16,1% een mediane CIRS-G-score van 8. In het onderzoek mochten patiënten antitrombotische middelen gebruiken. Patiënten die antistollingstherapie nodig hadden met warfarine of equivalente vitamine K-antagonisten werden uitgesloten.

De patiënten werden gerandomiseerd in een 1:1:1 verhouding in 3 groepen om behandeld te worden met

- Calquence plus obinutuzumab (Calquence+G): Calquence 100 mg werd tweemaal daags toegediend, te beginnen bij cyclus 1, dag 1 tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. Obinutuzumab werd toegediend vanaf cyclus 2, dag 1 voor maximaal 6 behandelingscycli. Obinutuzumab 1.000 mg werd toegediend op dag 1 en 2 (100 mg op dag 1 en 900 mg op dag 2), 8 en 15 van cyclus 2 gevolgd door 1.000 mg op dag 1 van cyclus 3 tot 7. Elke cyclus had een duur van 28 dagen.
- Calquence als monotherapie: Calquence 100 mg werd tweemaal daags toegediend tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.
- Obinutuzumab plus chloorambucil (GClb): Obinutuzumab en chloorambucil werden toegediend gedurende maximaal 6 behandelingscycli. Obinutuzumab 1.000 mg werd toegediend op dag 1 en 2 (100 mg op dag 1 en 900 mg op dag 2), 8 en 15 van cyclus 1 gevolgd door 1.000 mg op dag 1 van cyclus 2 tot 6. Chloorambucil 0,5 mg/kg werd toegediend op dag 1 en 15 van cyclus 1 tot 6. Elke cyclus had een duur van 28 dagen.

De patiënten werden gestratificeerd volgens 17p deletie-mutatiestatus (aanwezigheid versus afwezigheid), ECOG-prestatiestatus (0 of 1 versus 2) en geografische regio (Noord-Amerika en West-Europa versus overige). Na bevestigde ziekteprogressie, stapten 45 patiënten gerandomiseerd naar de groep met GClb over naar Calquence als monotherapie. Tabel 5 geeft een samenvatting van de demografische baseline en ziektekenmerken van de onderzoekspopulatie.

Tabel 5. Baseline kenmerken van de patiënt bij (ELEVATE-TN-) patiënten met niet eerder behandelde CLL

Kenmerken	Calquence plus obinutuzumab N=179	Calquence als monotherapie N=179	Obinutuzumab plus chloorambucil N=177
Leeftijd, jaren; mediaan (bereik)	70 (41-88)	70 (44-87)	71 (46-91)
Mannelijk; %	62	62	59,9
Blank; %	91,6	95	93,2
ECOG-prestatiestatus 0-1; %	94,4	92,2	94,4
Mediane tijd na diagnose (maanden)	30,5	24,4	30,7
Hoge tumorlast met knobbels ≥ 5 cm; %	25,7	38	31,1
Cytogenetica/FISH-categorie; %			
17p deletie	9,5	8,9	9
11q deletie	17,3	17,3	18,6
TP53-mutatie	11,7	10,6	11,9
Niet gemuteerde IGHV	57,5	66,5	65,5
Complex karyotype (≥ 3 afwijkingen)	16,2	17,3	18,1
Rai-stadium; %			
0	1,7	0	0,6
I	30,2	26,8	28,2
II	20,1	24,6	27,1
III	26,8	27,9	22,6
IV	21,2	20,7	21,5

Het primaire eindpunt was progressievrije overleving (PFS) van de Calquence+G-arm versus de GClb-arm zoals beoordeeld door een onafhankelijke toetsingscommissie (IRC) volgens de *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia (IWCLL) 2008* criteria met opname van de uitleg van behandelingsgerelateerde lymfocytose (Cheson 2012). Met een mediane opvolging van 28,3 maanden, duidde PFS door IRC op een 90% statistisch significante vermindering in het risico op ziekteprogressie of overlijden voor niet eerder behandelde patiënten met CLL in de Calquence+G-arm vergeleken met de GClb-arm. De werkzaamheidsresultaten zijn weergegeven in tabel 6.

Tabel 6. Werkzaamheidsresultaten per beoordeling door IRC bij (ELEVATE-TN-) patiënten met CLL

	Calquence plus obinutuzumab N=179	Calquence als monotherapie N=179	Obinutuzumab plus chloorambucil N=177
Progressievrije overleving*			
Aantal voorvallen (%)	14 (7,8)	26 (14,5)	93 (52,5)
PD, n (%)	9 (5)	20 (11,2)	82 (46,3)
Overlijden (%)	5 (2,8)	6 (3,4)	11 (6,2)
Mediaan (95%-BI), maanden	NB	NB (34,2, NB)	22,6 (20,2, 27,6)
HR [†] (95%-BI)	0,10 (0,06, 0,17)	0,20 (0,13, 0,30)	-
P-waarde	<0,0001	<0,0001	-
Schatting na 24 maanden, % (95%-BI),	92,7 (87,4, 95,8)	87,3 (80,9, 91,7)	46,7 (38,5, 54,6)
Algehele overleving^a			
Overlijden (%)	9 (5)	11 (6,1)	17 (9,6)

	Calquence plus obinutuzumab N=179	Calquence als monotherapie N=179	Obinutuzumab plus chloorambucil N=177
Hazardratio (95%-BI) [†]	0,47 (0,21, 1,06)	0,60 (0,28, 1,27)	-
Beste totale responspercentage* (CR + CRi + nPR + PR)			
ORR, n (%) (95%-BI)	168 (93,9) (89,3, 96,5)	153 (85,5) (79,6, 89,9)	139 (78,5) (71,9, 83,9)
P-waarde	<0,0001	0,0763	-
CR, n (%)	23 (12,8)	1 (0,6)	8 (4,5)
CRi, n (%)	1 (0,6)	0	0
nPR, n (%)	1 (0,6)	2 (1,1)	3 (1,7)
PR, n (%)	143 (79,9)	150 (83,8)	128 (72,3)

BI=betrouwbaarheidsinterval; HR=hazardratio; NB=niet bereikt; CR=complete respons; CRi=complete respons met onvolledig herstel van de bloedtelling; nPR=nodulaire gedeeltelijke respons; PR=gedeeltelijke respons.

*Per IRC-beoordeling

[†]Op basis van gestratificeerd 'Cox Proportional Hazards'-model

^a Mediane OS niet bereikt voor beide groepen.

De PFS-resultaten voor Calquence met of zonder obinutuzumab waren consistent bij alle subgroepen, waaronder hoog-risico kenmerken. In de hoog-risico CLL-populatie (17p deletie, 11q deletie, TP53-mutatie of niet gemuteerde IGHV), waren de PFS HR's van Calquence met of zonder obinutuzumab vergeleken met obinutuzumab plus chloorambucil respectievelijk 0,08 [95%-BI (0,04, 0,15)] en 0,13 [95%-BI (0,08, 0,21)].

Tabel 7. Subgroepanalyse van PFS (ELEVATE-TN-studie)

	Calquence als monotherapie			Calquence+G		
	N	Hazard-ratio	95%-BI	N	Hazard-ratio	95%-BI
Alle proefpersonen	179	0,20	(0,13, 0,30)	179	0,10	(0,06, 0,17)
17P del						
Ja	19	0,20	(0,06, 0,64)	21	0,13	(0,04, 0,46)
Nee	160	0,20	(0,12, 0,31)	158	0,09	(0,05, 0,17)
TP53-mutatie						
Ja	19	0,15	(0,05, 0,46)	21	0,04	(0,01, 0,22)
Nee	160	0,20	(0,12, 0,32)	158	0,11	(0,06, 0,20)
17P del en/of TP53-mutatie						
Ja	23	0,23	(0,09, 0,61)	25	0,10	(0,03, 0,34)
Nee	156	0,19	(0,11, 0,31)	154	0,10	(0,05, 0,18)
IGHV-mutatie						
Gemuteerd	58	0,69	(0,31, 1,56)	74	0,15	(0,04, 0,52)
Niet-gemuteerd	119	0,11	(0,07, 0,19)	103	0,08	(0,04, 0,16)
11q del						
Ja	31	0,07	(0,02, 0,22)	31	0,09	(0,03, 0,26)
Nee	148	0,26	(0,16, 0,41)	148	0,10	(0,05, 0,20)
Complex karyotype						
Ja	31	0,10	(0,03, 0,33)	29	0,09	(0,03, 0,29)
Nee	117	0,27	(0,16, 0,46)	126	0,11	(0,05, 0,21)

Met betrekking tot langetermijngegevens was de mediane opvolging 58,2 maanden voor de Calquence+G-arm, 58,1 maanden voor de Calquence-arm en 58,2 maanden voor de GClb-arm. De mediane PFS beoordeeld door de onderzoeker voor Calquence+G en Calquence-monotherapie werd niet bereikt en was 27,8 maanden in de GClb-arm. Op het moment van de meest recente data cut-off waren in totaal 72 patiënten (40,7%) die oorspronkelijk waren gerandomiseerd naar de GClb-arm overgegaan op Calquence-monotherapie. Met in totaal 76 sterfgevallen was de mediane algehele overleving in geen enkele arm bereikt: 18 (10,1%) in de Calquence+G-arm, 30 (16,8%) in de Calquence-monotherapie-arm en 28 (15,8%) in de GClb-arm.

Tabel 8. Werkzaamheidsresultaten per beoordeling door INV bij (ELEVATE-TN-) patiënten met CLL

	Calquence plus obinutuzumab N=179	Calquence als monotherapie N=179	Obinutuzumab plus chloorambucil N=177
Progressievrije overleving			
Aantal voorvallen (%)	27 (15,1)	50 (27,9)	124 (70,1)
PD, n (%)	14 (7,8)	30 (16,8)	112 (63,3)
Overlijden (%)	13 (7,3)	20 (11,2)	12 (6,8)
Mediaan (95%-BI), maanden*	NB	NB (66,5, NB)	27,8 (22,6, 33,2)
HR [†] (95%-BI)	0,11 (0,07, 0,16)	0,21 (0,15, 0,30)	-

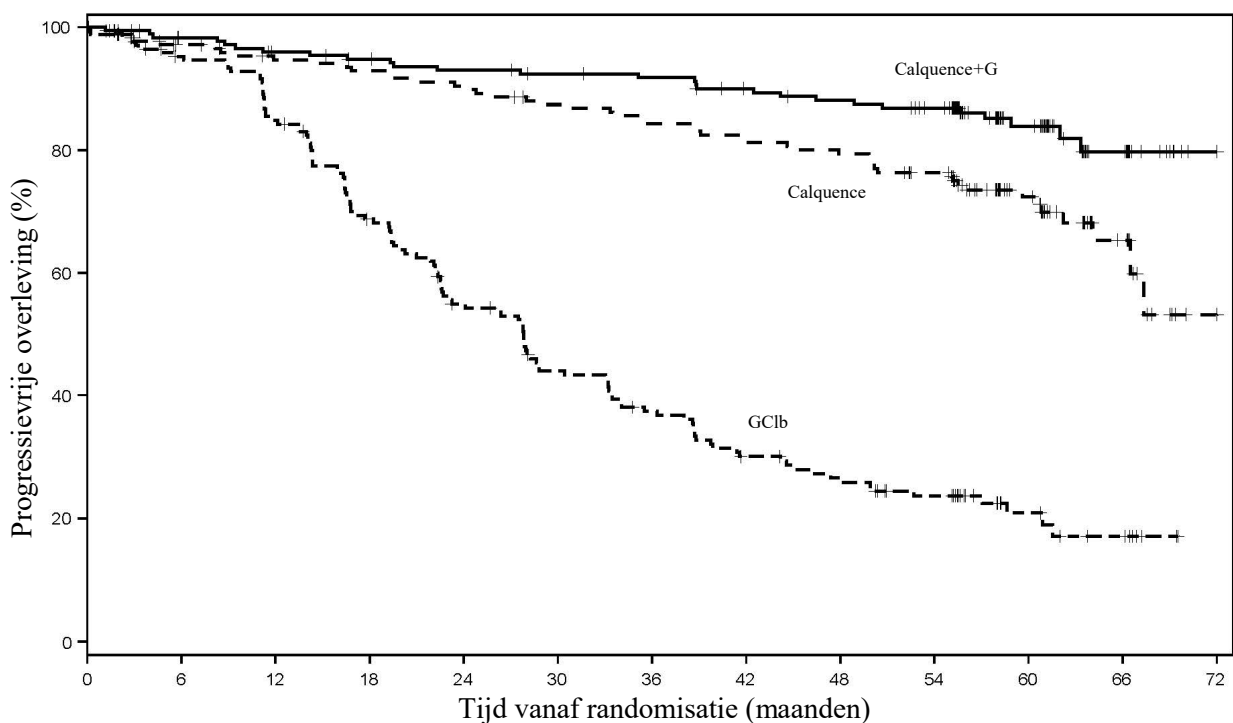
	Calquence plus obinutuzumab N=179	Calquence als monotherapie N=179	Obinutuzumab plus chloorambucil N=177
Algehele overleving			
Overlijden (%)	18 (10,1)	30 (16,8)	28 (15,8)
Hazardratio (95%-BI) [†]	0,55 (0,30, 0,99)	0,98 (0,58, 1,64)	-

BI=betrouwbaarheidsinterval; HR=hazardratio; NB=niet bereikt

*95%-betrouwbaarheidsinterval gebaseerd op Kaplan-Meier-schatting.

†Schatting op basis van gestratificeerd 'Cox Proportional Hazards'-model voor een hazardratio (95%-BI) gestratificeerd volgens 17p deletie-status (ja vs. nee)

Afbeelding 1. Kaplan-Meier-curve van door INV beoordeelde PFS bij (ELEVATE-TN-) patiënten met CLL (ITT-populatie)



Maand	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	70
Calquence	179	167	163	158	156	155	153	150	149	146	142	141	137	135	133	130	129	124	120	93	63	39	22	6	1
Calquence+G	179	175	170	168	164	163	160	157	156	156	153	152	151	146	144	141	140	138	133	99	65	39	27	7	1
GClb	177	163	156	153	139	125	110	100	86	82	67	66	56	49	44	40	38	31	30	20	13	8	7	2	0

Patiënten met CLL die ten minste één eerdere behandeling hebben ondergaan

De veiligheid en werkzaamheid van Calquence bij recidiverende of refractaire CLL zijn beoordeeld in een gerandomiseerde, multicentrische, open-label fase 3-studie (ASCEND) bij 310 patiënten die ten minste één eerdere behandeling hebben gekregen exclusief BCL-2-remmers of B-celreceptorremmers. Patiënten kregen Calquence als monotherapie of de keuze van de onderzoeker, hetzij idelalisib plus rituximab hetzij bendamustine plus rituximab. In het onderzoek mochten patiënten antitrombotische middelen gebruiken. De patiënten die antistollingstherapie nodig hadden met warfarine of equivalente vitamine K-antagonisten werden uitgesloten.

De patiënten werden 1:1 gerandomiseerd naar een van de volgende behandelingen:

- Calquence 100 mg tweemaal daags tot ziekteprogressie of tot onaanvaardbare toxiciteit, of
- Keuze van de onderzoeker:

- Idelalisib 150 mg tweemaal daags in combinatie met rituximab 375 mg/m² IV op dag 1 van de eerste cyclus, gevolgd door 500 mg/m² IV elke twee weken voor 4 doses en daarna elke vier weken voor 3 doses voor een totaal van 8 infusies
- Bendamustine 70 mg/m² (dag 1 en 2 van iedere 28-daagse cyclus) in combinatie met rituximab (375 mg/m²/500 mg/m²) op dag 1 van elke 28-daagse cyclus gedurende maximaal 6 cycli

De patiënten werden gestratificeerd volgens 17p deletie-mutatiestatus (aanwezigheid of afwezigheid), ECOG-prestatiestatus (0 of 1 versus 2) en het aantal eerdere behandelingen (1 tot 3 versus ≥ 4). Na bevestigde ziekteprogressie, stapten 35 patiënten gerandomiseerd naar keuze van de onderzoeker van idelalisib plus rituximab of bendamustine plus rituximab over op Calquence. Tabel 9 geeft een samenvatting van de demografische baseline en ziektekenmerken van de onderzoekspopulatie.

Tabel 9. Baseline kenmerken van de patiënt bij (ASCEND-) patiënten met CLL

Kenmerken	Calquence als monotherapie N=155	Keuze van de onderzoeker tussen idelalisib + rituximab of bendamustine + rituximab N=155
Leeftijd, jaren; mediaan (bereik)	68 (32-89)	67 (34-90)
Mannelijk; %	69,7	64,5
Blank; %	93,5	91,0
ECOG-prestatiestatus; %		
0	37,4	35,5
1	50,3	51,0
2	12,3	13,5
Mediane tijd na diagnose (maanden)	85,3	79,0
Hoge tumorlast met knobfels ≥ 5 cm; %	49,0	48,4
Mediaan aantal eerdere CLL-behandelingen (bereik)	1 (1-8)	2 (1-10)
Aantal eerdere CLL-behandelingen; %		
1	52,9	43,2
2	25,8	29,7
3	11,0	15,5
≥ 4	10,3	11,6
Cytogenetica/FISH-categorie; %		
17p deletie	18,1	13,5
11q deletie	25,2	28,4
TP53-mutatie	25,2	21,9
Niet gemuteerde IGHV	76,1	80,6
Complex karyotype (≥ 3 afwijkingen)	32,3	29,7
Rai-stadium; %		
0	1,3	2,6
I	25,2	20,6
II	31,6	34,8
III	13,5	11,6
IV	28,4	29,7

Het primaire eindpunt was PFS zoals beoordeeld door de IRC IWCLL 2008 criteria met opname van de uitleg voor behandelingsgerelateerde lymfocytose (Cheson 2012). Bij een mediane opvolging van 16,1

maanden, wees de PFS op een 69% statistisch significante vermindering van het risico op overlijden of progressie bij patiënten in de Calquence-arm. Werkzaamheidsresultaten zijn weergegeven in tabel 10. De Kaplan-Meier-curve voor PFS wordt getoond in afbeelding 2.

Tabel 10. Werkzaamheidsresultaten per beoordeling door IRC bij (ASCEND-) patiënten met CLL

	Calquence als monotherapie N=155	Keuze van de onderzoeker tussen idelalisib + rituximab of bendamustine + rituximab N=155
Progressievrije overleving		
Aantal voorvallen (%)	27 (17,4)	68 (43,9)
PD, n (%)	19 (12,3)	59 (38,1)
Overlijden (%)	8 (5,2)	9 (5,8)
Mediaan (95%-BI), maanden	NB	16,5 (14,0, 17,1)
HR [†] (95%-BI)	0,31 (0,20, 0,49)	
P-waarde	< 0,0001	
Schatting na 15 maanden, % (95%-BI)	82,6 (75,0, 88,1)	54,9 (45,4, 63,5)
Algehele overleving^a		
Overlijden (%)	15 (9,7)	18 (11,6)
Hazardratio (95%-BI) [†]	0,84 (0,42, 1,66)	-
Beste totale responspercentage* (CR + CRi + nPR + PR)**		
ORR, n (%) (95%-BI)	126 (81,3) (74,4, 86,6)	117 (75,5) (68,1, 81,6)
P-waarde	0,2248	-
CR, n (%)	0	2 (1,3)
PR, n (%)	126 (81,3)	115 (74,2)
Responsduur (DoR)		
Mediaan (95%-BI), maanden	NB	13,6 (11,9, NB)

BI=betrouwbaarheidsinterval; HR=hazardratio; NB=niet bereikt; CR=complete respons; CRi=complete respons met onvolledig herstel van de bloedtelling; nPR=nodulaire gedeeltelijke respons; PR=gedeeltelijke respons; PD=progressieve ziekte

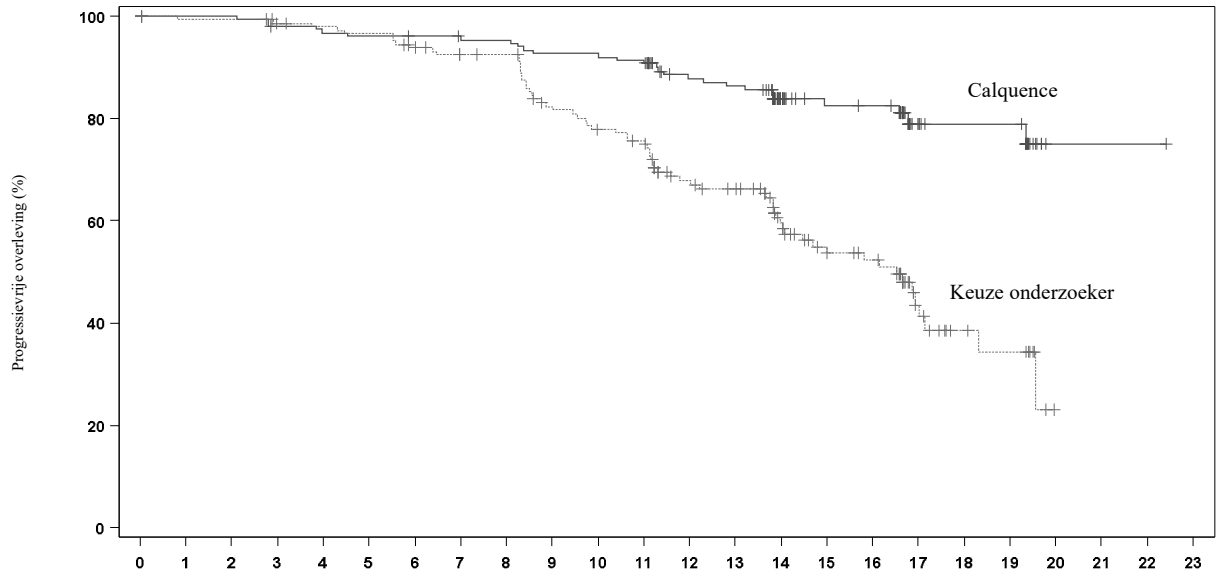
*Per beoordeling door de IRC

^a Mediane OS niet bereikt voor beide armen. P<0,6089 voor OS.

**CRi en nPR hebben waarde 0.

[†]Op basis van gestratificeerd 'Cox Proportional Hazards'-model

Abbeelding 2. Kaplan-Meier-curve van door IRC beoordeelde PFS bij (ASCEND-) patiënten met CLL (ITT-populatie)



Tijd vanaf randomisatie (maanden)

Maand	Aantal patiënten dat risico loopt																							
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Calquence	155	153	153	149	147	146	145	143	143	139	139	137	118	116	73	61	60	25	21	21	1	1	1	0
Keuze onderzoeker	155	150	150	146	144	142	136	130	129	112	105	101	82	77	56	44	39	18	10	8	0			

De PFS-resultaten voor Calquence waren consistent bij alle subgroepen, inclusief hoog-risico factoren. In de hoog-risico CLL-populatie (17p deletie, 11q deletie, TP53-mutatie en niet gemuteerde IGHV) was de PFS HR 0,27 [95%-BI (0,17, 0,44)].

Tabel 11. Subgroepanalyse van door IRC beoordeelde PFS (ASCEND-onderzoek)

	Calquence als monotherapie		
	N	Hazardratio	95%-BI
Alle proefpersonen	155	0,30	(0,19, 0,48)
17P del			
Ja	28	0,21	(0,07, 0,68)
Nee	127	0,33	(0,21, 0,54)
TP53-mutatie			
Ja	39	0,24	(0,11, 0,56)
Nee	113	0,33	(0,20, 0,57)
17P del of TP53-mutatie			
Ja	45	0,21	(0,09, 0,48)
Nee	108	0,36	(0,21, 0,61)
IGHV-mutatie			
Gemuteerd	33	0,32	(0,11, 0,94)
Niet-gemuteerd	118	0,32	(0,19, 0,52)
11q del			
Ja	39	0,28	(0,11, 0,70)
Nee	116	0,31	(0,19, 0,53)

	Calquence als monotherapie		
	N	Hazardratio	95%-BI
Complex karyotype			
Ja	50	0,32	(0,16, 0,63)
Nee	97	0,23	(0,12, 0,44)

Bij de finale analyse, met een mediane follow-up van 46,5 maanden voor Calquence en 45,3 maanden voor de IR/BR, werd een vermindering van 72% van het risico op door de onderzoeker beoordeelde ziekteprogressie of overlijden waargenomen voor patiënten in de Calquence-arm. De mediane door de onderzoeker beoordeelde PFS werd niet bereikt met Calquence en was 16,8 maanden met IR/BR. Werkzaamheidsresultaten per beoordeling van de onderzoeker (*Investigator Assessments*, INV) zijn weergegeven in Tabel 12. De Kaplan-Meier-curve voor INV-beoordeelde PFS wordt weergegeven in afbeelding 3.

Tabel 12. Werkzaamheidsresultaten na finale analyse per beoordeling door de INV bij (ASCEND-) patiënten met CLL

	Calquence als monotherapie N=155	Keuze van de onderzoeker van idelalisib + rituximab of bendamustine + rituximab N=155
Progressievrije overleving*		
Aantal voorvallen (%)	62 (40,0)	119 (76,8)
PD, n (%)	43 (27,7)	102 (65,8)
Overlijden (%)	19 (12,3)	17 (11,0)
Mediaan (95%-BI), maanden	NB	16,8 (14,1, 22,5)
HR [†] (95%-BI)	0,28 (0,20, 0,38)	
Algehele overleving^a		
Overlijden (%)	41 (26,5)	54 (34,8)
Hazardratio (95%-BI) [†]	0,69 (0,46, 1,04)	-

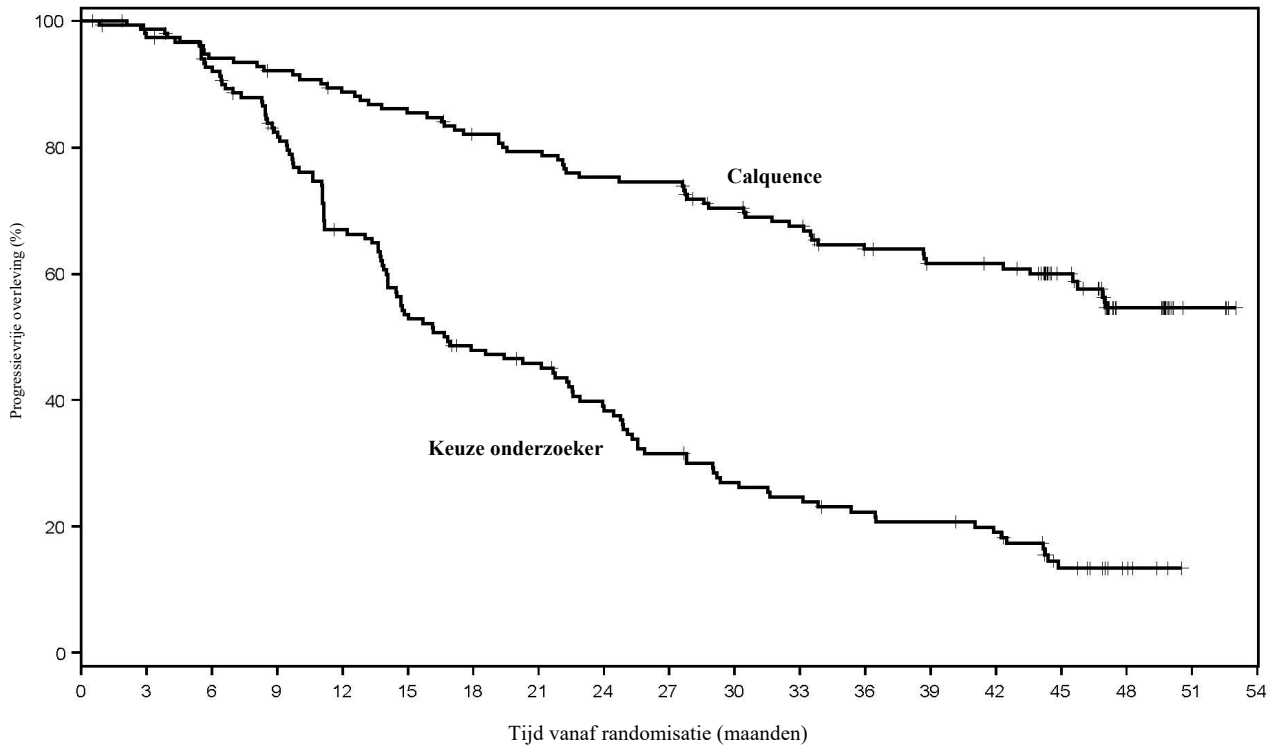
BI=betrouwbaarheidsinterval; HR=hazardratio; NB=niet bereikt; PD=progressieve ziekte

*Per beoordeling door de INV

^a Mediane OS niet bereikt voor beide groepen. P=0,0783 voor OS.

[†]Op basis van gestratificeerd 'Cox Proportional Hazards'-model

Abbeelding 3. Kaplan-Meier curve van INV-beoordeelde PFS van de finale analyse bij (ASCEND-) patiënten met CLL



Maand	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54
Calquence	155	151	143	139	133	128	121	117	111	110	100	94	85	80	79	52	21	4	0
Keuze Onderzoeker	155	147	138	118	95	76	66	62	52	42	35	32	28	26	23	12	5	0	

De door de onderzoeker beoordeelde PFS-resultaten voor Calquence waren bij de finale analyse consistent bij alle subgroepen, inclusief hoog-risico factoren, en waren consistent met de primaire analyse.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Calquence in alle subgroepen van pediatrische patiënten met CLL (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van acalabrutinib en zijn actieve metaboliet, ACP-5862, werd bestudeerd bij gezonde proefpersonen en bij patiënten met B-celmaligniteiten. Acalabrutinib toont dosis-proportionaliteit en zowel acalabrutinib als ACP-5862 tonen een bijna lineaire farmacokinetiek over een dosisbereik van 75 tot 250 mg. Farmacokinetische populatiemodellering suggereert dat de farmacokinetiek van acalabrutinib en ACP-5862 vergelijkbaar is voor patiënten met verschillende B-celmaligniteiten. Bij de aanbevolen dosis van 100 mg tweemaal daags bij patiënten met B-celmaligniteiten (waaronder CLL), waren de geometrisch gemiddelde steady-state dagelijkse ‘gebied onder de plasmaconcentratie in de loop van de tijd’-curve (AUC_{24u}) en maximale plasmaconcentratie (C_{max}) voor acalabrutinib respectievelijk 1679 ng•u/ml en 438 ng/ml, en voor ACP-5862 respectievelijk 4166 ng•u/ml en 446 ng/ml.

Van Calquence tabletten en Calquence capsules is aangetoond dat ze bio-equivalent zijn. Calquence tabletten bevatten acalabrutinib maleaat, een zoutvorm van acalabrutinib die bij hoge pH beter oplosbaar is dan de acalabrutinibase, het actieve deel van Calquence capsules. Calquence tabletten hebben daarom een betere opname in combinatie met zuurremmende middelen.

Absorptie

De tijd tot piekplasmaconcentraties (T_{max}) was 0,2-3,0 uur voor acalabrutinib, en 0,5-4,0 uur voor ACP-5862. De absolute biologische beschikbaarheid van Calquence was 25%.

Het effect van voedsel op acalabrutinib

Bij gezonde proefpersonen had toediening van een enkele dosis van 100 mg acalabrutinib in tabletvorm met een vetrijke, calorierijke maaltijd (ongeveer 918 calorieën, 59 gram koolhydraten, 59 gram vet en 39 gram eiwit) geen invloed op de gemiddelde AUC vergeleken met dosering in nuchtere toestand. De resulterende C_{max} nam af met 54% en de T_{max} was 1-2 uur vertraagd.

Distributie

De omkeerbare binding aan humane plasma-eiwitten bedroeg 99,4% voor acalabrutinib en 98,8% voor ACP-5862. De gemiddelde bloed-naar-plasma ratio *in vitro* was 0,8 voor acalabrutinib en 0,7 voor ACP-5862. Het gemiddelde steady-state distributievolume (V_{ss}) was ongeveer 34 l voor acalabrutinib.

Biotransformatie/metabolisme

In vitro wordt acalabrutinib voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A-enzymen en in geringe mate door glutathionconjugatie en amidehydrolyse. ACP-5862 werd geïdentificeerd als de belangrijkste metaboliet in plasma, die verder voornamelijk werd gemetaboliseerd door CYP3A-gemedieerde oxidatie, met een geometrisch gemiddelde blootstelling (AUC) die ongeveer 2 tot 3 keer hoger was dan de blootstelling van acalabrutinib. ACP-5862 is ongeveer 50% minder krachtig dan acalabrutinib wat betreft BTK-remming.

In-vitro-onderzoeken duiden erop dat acalabrutinib CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 of UGT2B7 niet remt in klinisch relevante concentraties en dat het niet waarschijnlijk is dat de klaring van substraten van deze CYP's wordt beïnvloed.

In-vitro-onderzoeken duiden erop dat ACP-5862 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5, UGT1A1 of UGT2B7 niet remt in klinisch relevante concentraties en dat het niet waarschijnlijk is dat de klaring van substraten van deze CYP's wordt beïnvloed.

Interacties met transporteiwitten

In-vitro-onderzoeken duiden erop dat acalabrutinib en ACP-5862 P-gp- en BCRP-substraten zijn. Het is echter onwaarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van BCRP-remmers leidt tot klinisch relevante geneesmiddeleninteracties. Gelijktijdige toediening met een OATP1B1/1B3-remmer (600 mg rifampicine, enkele dosis) leidde tot een toename van de acalabrutinib C_{max} en AUC van respectievelijk 1,2 maal en 1,4 maal (N=24, gezonde proefpersonen), wat niet klinisch relevant is.

Acalabrutinib en ACP-5862 remmen P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 en MATE2-K niet in klinisch relevante concentraties. Acalabrutinib kan intestinale BCRP remmen, terwijl ACP-5862 MATE1 mogelijk kan remmen in klinisch relevante concentraties (zie rubriek 4.5). Acalabrutinib remt MATE1 niet, terwijl ACP-5862 BCRP niet remt in klinisch relevante concentraties.

Eliminatie

Na een eenmalige orale dosis van 100 mg acalabrutinib in tabletvorm, was de geometrisch gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) van acalabrutinib 1,4 uur. De $t_{1/2}$ van de actieve metaboliet, ACP-5862, was 6,6 uur.

De gemiddelde schijnbare orale klaring (CL/F) was 134 l/uur voor acalabrutinib en 22 l/uur voor ACP-5862 bij patiënten met B-celmaligniteiten.

Na toediening van een enkele dosis van 100 mg radioactief gelabelde [¹⁴C]-acalabrutinib bij gezonde proefpersonen, werd 84% van de dosis teruggevonden in de feces en 12% in de urine, met minder dan 2% van de dosis uitgescheiden als onveranderde acalabrutinib.

Speciale patiëntengroepen

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse hadden leeftijd (> 18 jaar), geslacht, ras (blank, Afro-Amerikaans) en lichaamsgewicht geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van acalabrutinib en zijn actieve metaboliet, ACP-5862.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd met Calquence bij patiënten jonger dan 18 jaar.

Nierinsufficiëntie

Acalabrutinib ondergaat een minimale renale eliminatie. Er is geen farmacokinetisch onderzoek bij patiënten met een nierfunctiestoornis uitgevoerd.

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse, is er geen klinisch relevant farmacokinetisch verschil waargenomen tussen 408 proefpersonen met lichte nierinsufficiëntie (eGFR tussen 60 en 89 ml/min/1,73m² zoals geschat door MDRD) en 109 proefpersonen met matige nierinsufficiëntie (eGFR tussen 30 en 59 ml/min/1,73m²) ten opzichte van 192 proefpersonen met normale nierfunctie (eGFR groter dan of gelijk aan 90 ml/min/1,73m²). De farmacokinetiek van acalabrutinib is niet gekarakteriseerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (eGFR minder dan 29 ml/min/1,73m²) of nierinsufficiëntie waarvoor dialyse nodig is. Patiënten met creatinineniveaus boven 2,5 maal de ULN van de instelling werden niet opgenomen in de klinische onderzoeken (zie rubriek 4.2).

Leverinsufficiëntie

Acalabrutinib wordt gemetaboliseerd in de lever. In speciale onderzoeken naar leverinsufficiëntie was de blootstelling aan acalabrutinib (AUC), in vergelijking met proefpersonen met een normale leverfunctie (n=6), 1,9 keer, 1,5 keer en 5,3 keer hoger bij proefpersonen met respectievelijk lichte (n=6) (Child-Pugh A), matige (n=6) (Child-Pugh B) of ernstige (n=8) (Child-Pugh C) leverinsufficiëntie. Proefpersonen in de groep met matige leverinsufficiëntie werden echter niet significant beïnvloed in markers relevant voor de eliminatiecapaciteit van geneesmiddelen, zodat het effect van matige leverinsufficiëntie waarschijnlijk is onderschat in dit onderzoek. Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse, is er geen klinisch relevant verschil waargenomen tussen patiënten met lichte (n=79) of matige (n=6) leverinsufficiëntie (totaalbilirubine tussen 1,5 tot 3 keer ULN en elke ASAT-waarde) ten opzichte van proefpersonen met een normale (n=613) leverfunctie (totaalbilirubine en ASAT-waarde binnen ULN) (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogeniciteit

Er zijn geen carcinogeniciteitsonderzoeken uitgevoerd met acalabrutinib.

Genotoxiciteit/mutageniciteit/fototoxiciteit

Acalabrutinib was niet mutageen bij een bacteriële omgekeerde mutatie-assay, bij een *in vitro* uitgevoerde chromosoom aberratie-assay of bij een *in vivo* uitgevoerd micronucleus-assay met muisbeenmerg.

Op basis van *in-vitro* fototoxiciteitstesten met behulp van een 3T3-cel lijn wordt aangenomen dat acalabrutinib een laag risico heeft op fototoxiciteit bij de mens.

Herhaalde-dosistoxiciteit

Bij ratten werden microscopische bevindingen van minimale en lichte ernst waargenomen in de alvleesklier (hemorragie/pigment/ontsteking/fibrose in eilandjes) bij alle dosisniveaus. Niet-nadelige bevindingen van minimale tot lichte ernst in de nieren (buisbasofilie, buisregeneratie en ontsteking) zijn waargenomen in onderzoeken van maximaal 6 maanden met een *No Observed Adverse Effect Level* (NOAEL) van 30 mg/kg/dag bij ratten. De gemiddelde blootstellingen (AUC) bij de NOAEL bij mannelijke en vrouwelijke ratten komen overeen met respectievelijk 0,6x en 1x de klinische blootstelling bij de aanbevolen dosis van 100 mg tweemaal daags. De *Lowest Adverse Observed Effect Level* (LOAEL) waarbij omkeerbare nier- (matige buisdegeneratie) en lever- (individuele hepatocyt necrose) bevindingen werden waargenomen in het onderzoek naar chronische toxiciteit bij de rat was 100 mg/kg/dag en leverde een blootstellingsmarge 4,2 keer hoger dan de klinische blootstelling bij de aanbevolen dosis van 100 mg tweemaal daags op. In onderzoeken van 9 maanden bij honden, was de NOAEL 10 mg/kg/dag, hetgeen overeenkomt met een AUC van 3 keer de klinische blootstelling bij de aanbevolen klinische dosis. Minimale buisdegeneratie in de nier, lichte dalingen in miltgewicht en minimale tot lichte dalingen van voorbijgaande aard van rode celmassa en verhogingen van ALAT en alkalinefosfatase werden waargenomen bij 30 mg/kg/dag (9 keer de klinische AUC) bij honden. Harttoxiciteiten bij ratten (myocardiale bloeding, ontsteking en necrose) en honden (perivasculaire/vaatontsteking) werden alleen waargenomen bij dieren die stierven tijdens onderzoeken bij doses hoger dan de maximaal getolereerde dosis (MTD). De blootstelling in ratten en honden met hartbevindingen was respectievelijk ten minste 6,8 keer en 25 keer de klinische AUC. Omkeerbaarheid voor de hartbevindingen kon niet worden beoordeeld omdat deze bevindingen alleen werden waargenomen bij doses hoger dan de MTD.

Reproductietoxicologie

Er werden geen effecten op de vruchtbaarheid waargenomen bij mannelijke of vrouwelijke ratten bij blootstellingen aan respectievelijk 10 of 9 keer de klinische AUC bij de aanbevolen dosis.

Er werden geen effecten op embryo-foetale ontwikkeling en overleving waargenomen bij drachtige ratten, bij blootstellingen aan ongeveer 9 keer de AUC bij patiënten in de aanbevolen dosis van 100 mg tweemaal daags. In twee reproductieve onderzoeken bij ratten werd dystokie (langere/moeilijke bevalling) waargenomen bij blootstellingen aan > 2,3 keer de klinische blootstelling bij 100 mg tweemaal daags. De aanwezigheid van acalabrutinib en zijn actieve metabooliet werd bevestigd in foetaal ratplasma. Acalabrutinib en zijn actieve metabooliet werden uitgescheiden in de moedermelk van ratten.

In een embryo-foetaal onderzoek bij drachtige konijnen, verminderde het foetale lichaamsgewicht en werd vertraagde ossificatie waargenomen bij blootstellingsniveaus die maternale toxiciteit produceerden die 2,4 keer hoger waren dan de menselijke AUC bij de aanbevolen dosis.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Mannitol (E421)

Microkristallijne cellulose (E460)

Laaggesubstitueerde hydroxypropylcellulose (E463)

Natriumstearylfumaraat

Omhuysel van de tablet

Hypromellose (E464)

Copovidon

Titaandioxide (E171)

Macrogol

Middellange keten triglyceriden

IJzeroxide geel (E172)

IJzeroxide rood (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/Aluminium blisterverpakkingen met zon/maan-symbolen met 8 of 10 filmomhulde tabletten.
Dozen van 56 of 60 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1479/003

EU/1/20/1479/004

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 november 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Zweden

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS 100 MG CAPSULE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Calquence 100 mg harde capsules
acalabrutinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 100 mg acalabrutinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsules
56 harde capsules
60 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
In zijn geheel inslikken.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1479/001 56 harde capsules
EU/1/20/1479/002 60 harde capsules

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

calquence

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING 100 MG CAPSULE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CALQUENCE 100 mg capsules
acalabrutinib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN HANDEL BRENGEN

AstraZeneca

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Zon/Maan symbool

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS 100 MG TABLET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Calquence 100 mg filmomhulde tabletten
acalabrutinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg acalabrutinib (als acalabrutinib maleaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
In zijn geheel inslikken.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1479/003 56 filmomhulde tabletten
EU/1/20/1479/004 60 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

calquence

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING 100 MG TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CALQUENCE 100 mg tabletten
acalabrutinib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN HANDEL BRENGEN

AstraZeneca

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Zon/Maan symbool

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Calquence 100 mg harde capsules acalabrutinib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan (zie rubriek 4).

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Calquence en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Calquence en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Calquence?

Calquence is een medicijn voor de behandeling van kanker.

- Calquence bevat de werkzame stof acalabrutinib.
- Het behoort tot een groep geneesmiddelen die remmers van Bruton's tyrosinekinase (BTK-remmers) worden genoemd.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Calquence wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met chronische lymfatische leukemie (CLL).

CLL is een kanker van de witte bloedcellen die B-lymfocyten heten (of B-cellen). Deze cellen maken deel uit van het immuunsysteem (de verdediging van het lichaam).

Hoe werkt dit middel?

Calquence werkt door het blokkeren van BTK, een eiwit in het lichaam dat helpt bij de groei en overleving van deze kankercellen. Door BTK te blokkeren, helpt Calquence kankercellen te doden en het aantal kankercellen te verminderen. Hierdoor kan de verergering van de ziekte worden vertraagd.

Als u vragen heeft over hoe Calquence werkt of waarom dit geneesmiddel aan u is voorgeschreven, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Als u hierover twijfelt, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u Calquence gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt als u:

- ooit ongebruikelijke blauwe plekken of bloedingen heeft gehad of geneesmiddelen gebruikt die uw risico op bloeding vergroten (zie rubriek 4 ‘Mogelijke bijwerkingen’).
- een infectie heeft (zie rubriek 4 ‘Mogelijke bijwerkingen’).
- onlangs een operatie heeft ondergaan of op het punt staat er een te ondergaan. Mogelijk stopt uw arts de behandeling met Calquence voor en na een medische, chirurgische of tandheelkundige ingreep.
- ooit hepatitis B (een leverontsteking) heeft gehad – omdat Calquence ertoe kan leiden dat hepatitis B opnieuw actief wordt en omdat uw arts dan let op tekenen dat deze infectie terugkomt (zie rubriek 4 ‘Mogelijke bijwerkingen’).
- ooit een onregelmatige hartslag heeft gehad (zie rubriek 4 ‘Mogelijke bijwerkingen’).

Neem contact op met uw arts als u een nieuw vlekje of een zichtbare verandering van een deel van uw huid krijgt, omdat u een hoog risico loopt op het krijgen van huidkanker, zie rubriek 4. Gebruik bescherming tegen de zon en controleer uw huid regelmatig.

Uw arts zal zo nodig uw bloedbeeld controleren tijdens de behandeling.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. Het geneesmiddel is niet onderzocht in deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Calquence nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige, vooral als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- antibiotica voor bacteriële infecties, zoals clarithromycine
- medicijnen voor schimmelinfecties, zoals posaconazol, itraconazol of voriconazol
- ketoconazol, een medicijn voor het syndroom van Cushing (een aandoening waarbij het lichaam te veel van het hormoon cortisol aanmaakt)
- medicijnen voor hiv-infecties, zoals indinavir en ritonavir
- medicijnen voor hepatitis C, zoals telaprevir
- rifampicine, een antibioticum voor bacteriële infecties (tuberculose)
- medicijn voor migraine – ergotamine
- medicijn voor een laag natriumgehalte in het bloed - conivaptan
- medicijn voor hoge bloedsuikerspiegel – metformine
- medicijn om afstoting van organen te voorkomen – cyclosporine
- medicijnen voor aanvallen (insulten) of epilepsie, zoals carbamazepine en fenytoïne
- pimozide, een medicijn gebruikt voor Tourette (aandoening die leidt tot ongecontroleerde bewegingen en uitbarstingen van woorden en geluiden)
- sint-janskruid, een kruidenmiddel voor depressie
- theofylline, een medicijn dat wordt gebruikt voor piepende ademhaling, kortademigheid, en benauwdheid

- medicijnen voor het verminderen van maagzuur:
 - maagzuurremmers, zoals calciumcarbonaat
 - Neem Calquence 2 uur vóór of 2 uur na het innemen van deze medicijnen in
 - histamine-2-receptorblokkers, zoals ranitidine en famotidine
 - Neem Calquence 2 uur vóór of 10 uur na het innemen van deze medicijnen in
 - protonpompremmers, zoals omeprazol
 - Vermijd het gebruik van deze medicijnen tijdens gebruik van Calquence
- methotrexaat, een medicijn voor ziekten zoals reumatoïde artritis, psoriasis en colitis ulcerosa, die veroorzaakt worden doordat het immuunsysteem niet goed werkt.
 - Methotrexaat moet minimaal 6 uur vóór of minimaal 6 uur na Calquence ingenomen worden.

Geneesmiddelen die uw risico op bloedingen vergroten

Calquence kan ervoor zorgen dat u gemakkelijker bloedt. Vertel het uw arts, apotheker of verpleegkundige als u andere geneesmiddelen gebruikt die uw risico op bloedingen vergroten:

- Bloedplaatjesaggregatieremmers (werken tegen bloedstolling) zoals acetylsalicylzuur en clopidogrel
- Antistollingsmiddelen (bloedverdunners) zoals warfarine of enoxaparine

Zwangerschap

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts. Calquence kan schadelijk zijn voor uw ongeboren baby.

Borstvoeding

Geef geen borstvoeding tijdens de behandeling met Calquence en gedurende 2 dagen na uw laatste dosis Calquence. Het is niet bekend of Calquence in uw borstvoeding terecht komt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Calquence heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Als u zich echter duizelig, zwak of moe voelt tijdens het gebruik van Calquence, mag u niet rijden en geen machines gebruiken.

Calquence bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Calquence wordt uitsluitend aan u voorgeschreven door een arts met ervaring in het gebruik van geneesmiddelen voor de behandeling van kanker. Neem Calquence altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Hoeveel neemt u in?

- De gebruikelijke dosering is één capsule (100 mg) twee keer per dag. Neem de dosissen met ongeveer 12 uur ertussen in.

Hoe moet u dit middel innemen?

- Slik de capsule in zijn geheel in met water, elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip.
- De capsules mogen niet worden gekauwd, opgelost of geopend, want dit kan de snelheid waarmee het medicijn in het lichaam wordt opgenomen veranderen.
- U kunt Calquence innemen met voedsel of tussen maaltijden.

- U kunt controleren wanneer u voor het laatst een capsule Calquence heeft ingenomen door op de blisterverpakking te kijken. Plaatjes op de blisterverpakking helpen u om uw dosis op het juiste tijdstip in te nemen - de zon voor de ochtenddosering en de maan voor de avonddosering.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer Calquence heeft ingenomen dan u zou moeten, ga dan meteen naar uw arts of naar het dichtstbijzijnde ziekenhuis. Neem de capsules en deze bijsluiter mee.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

- Als er minder dan 3 uur voorbij is gegaan na het gebruikelijke tijdstip waarop u uw dosis inneemt, neem dan de gemiste dosis meteen in. Neem de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in.
- Als er meer dan 3 uur voorbij is gegaan na het gebruikelijke tijdstip waarop u uw dosis inneemt, sla dan de gemiste dosis over. Neem de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in.
- Neem geen dubbele dosis Calquence in om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Stop met het innemen van Calquence en neem onmiddellijk contact op met een arts of ga naar de dichtstbijzijnde spoedeisende hulp als u een van de volgende klachten ervaart:

- Bloeding. Klachten kunnen bestaan uit zwarte ontlasting of ontlasting met bloed, roze of bruine urine, neusbloedingen, blauwe plekken, onverwachte bloeding, bloed braken of ophoesten, duizeligheid, zwakte, verwardheid
- Infecties. Tekenen zijn onder meer: koorts, koude rillingen, een zwak of verward gevoel, hoesten, kortademigheid [longontsteking, een **zeer vaak voorkomende bijwerking** (komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers) of Aspergillus-infecties, een **soms voorkomende bijwerking** (komt voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)].

Vaak voorkomende ernstige bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- snelle hartslag, overslaan van de hartslag, zwakke of onregelmatige hartslag, duizeligheid, een gevoel van zwakte, pijn op de borst of kortademigheid (tekenen van hartritme problemen bekend als atriumfibrilleren en atriumflutter).

Soms voorkomende ernstige bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- koorts, koude rillingen, misselijkheid, braken, verwardheid, kortademigheid, aanvallen, onregelmatige hartslag, donkere of troebele urine, ongewone vermoeidheid, spierpijn of gewrichtspijn. Dit kunnen verschijnselen zijn van het tumorlyssyndroom (TLS) – een aandoening die wordt veroorzaakt door de snelle afbraak van kankercellen.

Andere bijwerkingen:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- spierpijn of gewrichtspijn
- hoofdpijn
- huiduitslag
- vermoeidheid, zwakte of gebrek aan energie

- misselijkheid, braken, maagpijn, constipatie (niet-frequente of harde ontlasting), diarree (frequente of zachte ontlasting)
- daling van het aantal rode bloedcellen, daling van het aantal neutrofielen (een type witte bloedcellen) of daling van het aantal bloedcellen die het bloed helpen stollen (bloedplaatjes)
- hoge bloeddruk
- duizeligheid
- hoofdpijn, druk in de ogen, de neus of het wanggebied (sinusitis)
- keelpijn en een loopneus (nasofaryngitis)
- infecties van de bovenste luchtwegen
- urineweginfectie (pijn of brandend gevoel bij het plassen)
- nieuwe vormen van kanker, waaronder huidkanker, kunnen optreden tijdens de behandeling met Calquence (zie rubriek 2 ‘Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?’)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- bronchitis (geen onmiddellijke actie nodig)
- herpes

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- geheugenverlies, moeite met denken, moeite met lopen of verlies van gezichtsvermogen – dit kunnen tekenen zijn van een ernstige herseninfectie (progressieve multifocale leuko-encefalopathie of PML)
- koorts, koude rillingen, zwakte, verwardheid, een ziek gevoel en geel kleuren van de huid of oogbollen (geelzucht) – dit kunnen tekenen zijn van hepatitis B (een leverinfectie) die opnieuw geactiveerd wordt.
- lymfocytose (een hoger aantal lymfocyten, een type witte bloedcellen, in het bloed).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de blisterverpakking en het doosje na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is acalabrutinib. Elke harde capsule bevat 100 mg acalabrutinib.

De andere stoffen in dit middel zijn:

- Inhoud van de capsule: microkristallijne cellulose, colloïdale watervrije silica, gedeeltelijk voorverstijfseld maïszetmeel, magnesiumstearaat (E470b) en natriumzetmeelglycollaat (zie rubriek 2 ‘Calquence bevat natrium’).
- Omhulsel van de capsule: gelatine, titaandioxide (E171), geel ijzeroxide (E172) en indigokarmijn (E132).
- Printinkt: schellak, zwart ijzeroxide (E172), propyleenglycol (E1520) en ammoniumhydroxide.

Hoe ziet Calquence eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Calquence is een gele harde gelatine capsule met een blauwe kap, 20 mm harde capsule, gemarkeerd met “ACA 100 mg” in zwart.

Calquence wordt geleverd in aluminium blisterverpakkingen met 6 of 8 harde capsules. Elke doos bevat 56 of 60 harde capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

Fabrikant

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Zweden

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Česká Republika s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca

Norge

AstraZeneca AS

Tel: +372 6549 600

Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel: +48 22 245 73 00

Frankrijk

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ierland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland)
DAC
Tel: +353 1609 7100

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Calquence 100 mg filmomhulde tabletten acalabrutinib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan (zie rubriek 4).

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Calquence en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Calquence en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Calquence?

Calquence is een medicijn voor de behandeling van kanker.

- Calquence bevat de werkzame stof acalabrutinib.
- Het behoort tot een groep geneesmiddelen die remmers van Bruton's tyrosinekinase (BTK-remmers) worden genoemd.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Calquence wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met chronische lymfatische leukemie (CLL).

CLL is een kanker van de witte bloedcellen die B-lymfocyten heten (of B-cellen). Deze cellen maken deel uit van het immuunsysteem (de verdediging van het lichaam).

Hoe werkt dit middel?

Calquence werkt door het blokkeren van BTK, een eiwit in het lichaam dat helpt bij de groei en overleving van deze kankercellen. Door BTK te blokkeren, helpt Calquence kankercellen te doden en het aantal kankercellen te verminderen. Hierdoor kan de verergering van de ziekte worden vertraagd.

Als u vragen heeft over hoe Calquence werkt of waarom dit geneesmiddel aan u is voorgeschreven, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Als u hierover twijfelt, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u Calquence gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt als u:

- ooit ongebruikelijke blauwe plekken of bloedingen heeft gehad of geneesmiddelen gebruikt die uw risico op bloeding vergroten (zie rubriek 4 ‘Mogelijke bijwerkingen’).
- een infectie heeft (zie rubriek 4 ‘Mogelijke bijwerkingen’).
- onlangs een operatie heeft ondergaan of op het punt staat er een te ondergaan. Mogelijk stopt uw arts de behandeling met Calquence voor en na een medische, chirurgische of tandheelkundige ingreep.
- ooit hepatitis B (een leverontsteking) heeft gehad – omdat Calquence ertoe kan leiden dat hepatitis B opnieuw actief wordt en omdat uw arts dan let op tekenen dat deze infectie terugkomt (zie rubriek 4 ‘Mogelijke bijwerkingen’).
- ooit een onregelmatige hartslag heeft gehad (zie rubriek 4 ‘Mogelijke bijwerkingen’).

Neem contact op met uw arts als u een nieuw vlekje of een zichtbare verandering van een deel van uw huid krijgt, omdat u een hoog risico loopt op het krijgen van huidkanker, zie rubriek 4. Gebruik bescherming tegen de zon en controleer uw huid regelmatig.

Uw arts zal zo nodig uw bloedbeeld controleren tijdens de behandeling.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. Het geneesmiddel is niet onderzocht in deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Calquence nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige, vooral als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- antibiotica voor bacteriële infecties, zoals clarithromycine
- medicijnen voor schimmelinfecties, zoals posaconazol, itraconazol of voriconazol
- ketoconazol, een medicijn voor het syndroom van Cushing (een aandoening waarbij het lichaam te veel van het hormoon cortisol aanmaakt)
- medicijnen voor hiv-infecties, zoals indinavir en ritonavir
- medicijnen voor hepatitis C, zoals telaprevir
- rifampicine, een antibioticum voor bacteriële infecties (tuberculose)
- medicijn voor migraine – ergotamine
- medicijn voor een laag natriumgehalte in het bloed - conivaptan
- medicijn voor hoge bloedsuikerspiegel – metformine
- medicijn om afstoting van organen te voorkomen – cyclosporine
- medicijnen voor aanvallen (insulten) of epilepsie, zoals carbamazepine en fenytoïne
- pimozide, een medicijn gebruikt voor Tourette (aandoening die leidt tot ongecontroleerde bewegingen en uitbarstingen van woorden en geluiden)
- sint-janskruid, een kruidenmiddel voor depressie

- theofylline, een medicijn dat wordt gebruikt voor piepende ademhaling, kortademigheid, en benauwdheid
- methotrexaat, een medicijn voor ziekten zoals reumatoïde artritis, psoriasis en colitis ulcerosa, die veroorzaakt worden doordat het immuunsysteem niet goed werkt.
 - Methotrexaat moet minimaal 6 uur vóór of minimaal 6 uur na Calquence ingenomen worden.

U kunt medicijnen voor het verminderen van maagzuur, zoals maagzuurremmers (calciumcarbonaat), histamine-2-receptorblokkers (ranitidine en famotidine) en protonpompremmers (omeprazol) gebruiken als u Calquence-tabletten neemt.

Geneesmiddelen die uw risico op bloedingen vergroten

Calquence kan ervoor zorgen dat u gemakkelijker bloedt. Vertel het uw arts, apotheker of verpleegkundige als u andere geneesmiddelen gebruikt die uw risico op bloedingen vergroten:

- Bloedplaatjesaggregatieremmers (werken tegen bloedstolling) zoals acetylsalicylzuur en clopidogrel
- Antistollingsmiddelen (bloedverdunners) zoals warfarine of enoxaparine

Zwangerschap

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts. Calquence kan schadelijk zijn voor uw ongeboren baby.

Borstvoeding

Geef geen borstvoeding tijdens de behandeling met Calquence en gedurende 2 dagen na uw laatste dosis Calquence. Het is niet bekend of Calquence in uw borstvoeding terecht komt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Calquence heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Als u zich echter duizelig, zwak of moe voelt tijdens het gebruik van Calquence, mag u niet rijden en geen machines gebruiken.

Calquence bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Calquence wordt uitsluitend aan u voorgeschreven door een arts met ervaring in het gebruik van geneesmiddelen voor de behandeling van kanker. Neem Calquence altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Hoeveel neemt u in?

- De gebruikelijke dosering is één tablet (100 mg) twee keer per dag. Neem de dosissen met ongeveer 12 uur ertussen in.

Hoe moet u dit middel innemen?

- Slik de tablet in zijn geheel in met water, elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip.
- De tabletten mogen niet worden gekauwd, fijngemalen, opgelost of gebroken.
- U kunt Calquence innemen met voedsel of tussen maaltijden.
- U kunt controleren wanneer u voor het laatst een tablet Calquence heeft ingenomen door op de blisterverpakking te kijken. Plaatjes op de blisterverpakking helpen u om uw dosis op het juiste tijdstip in te nemen - de zon voor de ochtenddosering en de maan voor de avonddosering.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer Calquence heeft ingenomen dan u zou moeten, ga dan meteen naar uw arts of naar het dichtstbijzijnde ziekenhuis. Neem de tabletten en deze bijsluiter mee.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

- Als er minder dan 3 uur voorbij is gegaan na het gebruikelijke tijdstip waarop u uw dosis inneemt, neem dan de gemiste dosis meteen in. Neem de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in.
- Als er meer dan 3 uur voorbij is gegaan na het gebruikelijke tijdstip waarop u uw dosis inneemt, sla dan de gemiste dosis over. Neem de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in.
- Neem geen dubbele dosis Calquence in om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Stop met het innemen van Calquence en neem onmiddellijk contact op met een arts of ga naar de dichtstbijzijnde spoedeisende hulp als u een van de volgende klachten ervaart:

- Bloeding. Klachten kunnen bestaan uit zwarte ontlasting of ontlasting met bloed, roze of bruine urine, neusbloedingen, blauwe plekken, onverwachte bloeding, bloed braken of ophoesten, duizeligheid, zwakte, verwardheid
- Infecties. Tekenen zijn onder meer: koorts, koude rillingen, een zwak of verward gevoel, hoesten, kortademigheid [longontsteking, een **zeer vaak voorkomende bijwerking** (komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers) of Aspergillus-infecties, een **soms voorkomende bijwerking** (komt voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)].

Vaak voorkomende ernstige bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- snelle hartslag, overslaan van de hartslag, zwakke of onregelmatige hartslag, duizeligheid, een gevoel van zwakte, pijn op de borst of kortademigheid (tekenen van hartritme problemen bekend als atriumfibrilleren en atriumflutter).

Soms voorkomende ernstige bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- koorts, koude rillingen, misselijkheid, braken, verwardheid, kortademigheid, aanvallen, onregelmatige hartslag, donkere of troebele urine, ongewone vermoeidheid, spierpijn of gewrichtspijn. Dit kunnen verschijnselen zijn van het tumorlyssyndroom (TLS) – een aandoening die wordt veroorzaakt door de snelle afbraak van kankercellen.

Andere bijwerkingen:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- spierpijn of gewrichtspijn
- hoofdpijn
- huiduitslag
- vermoeidheid, zwakte of gebrek aan energie
- misselijkheid, braken, maagpijn, constipatie (niet-frequente of harde ontlasting), diarree (frequente of zachte ontlasting)

- daling van het aantal rode bloedcellen, daling van het aantal neutrofielen (een type witte bloedcellen) of daling van het aantal bloedcellen die het bloed helpen stollen (bloedplaatjes)
- hoge bloeddruk
- duizeligheid
- hoofdpijn, druk in de ogen, de neus of het wanggebied (sinusitis)
- keelpijn en een loopneus (nasofaryngitis)
- infecties van de bovenste luchtwegen
- urineweginfectie (pijn of brandend gevoel bij het plassen)
- nieuwe vormen van kanker, waaronder huidkanker, kunnen optreden tijdens de behandeling met Calquence (zie rubriek 2 ‘Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?’)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- bronchitis (geen onmiddellijke actie nodig)
- herpes

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- geheugenverlies, moeite met denken, moeite met lopen of verlies van gezichtsvermogen – dit kunnen tekenen zijn van een ernstige herseninfectie (progressieve multifocale leuko-encefalopathie of PML)
- koorts, koude rillingen, zwakte, verwardheid, een ziek gevoel en geel kleuren van de huid of oogbollen (geelzucht) – dit kunnen tekenen zijn van hepatitis B (een leverinfectie) die opnieuw geactiveerd wordt.
- lymfocytose (een hoger aantal lymfocyten, een type witte bloedcellen, in het bloed).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de blisterverpakking en het doosje na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is acalabrutinib. Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg acalabrutinib (als acalabrutinib maleaat).

De andere stoffen in dit middel zijn:

- Tabletkern: mannitol (E421), microkristallijne cellulose (E460), laaggesubstitueerde hydroxypropylcellulose (E463) en natriumstearylfumaraat (zie rubriek 2 ‘Calquence bevat natrium’).
- Omhulsel van de tablet: hypromellose (E464), copovidon, titaandioxide (E171), macrogol, middellange keten triglyceriden, geel ijzeroxide (E172) en rood ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Calquence eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Calquence is een oranje, 7,5 x 13 mm, ovale, aan beide zijden bolle (biconvexe) tablet, met het opschrift "ACA 100" aan één zijde en een blanco zijde.

Calquence wordt geleverd in aluminium blisterverpakkingen met 8 of 10 filmomhulde tabletten. Op elke blister staan zon/maan-symbolen om u te helpen uw dosis op het juiste tijdstip in te nemen; de zon voor de ochtenddosis en de maan voor de avonddosis. In de blisters met het zon- en maansymbool zit hetzelfde geneesmiddel. Elke doos bevat 56 of 60 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

Fabrikant

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Zweden

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Česká Republika s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

Frankrijk

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ierland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland)
DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel: +48 22 245 73 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>

BIJLAGE IV

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
VOORWAARDEN
VAN DE VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor acalabrutinib, heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over hypertensie uit klinische onderzoeken en de literatuur, en gezien een mogelijk klasse-effect, is de PRAC-rapporteur van mening dat een oorzakelijk verband tussen acalabrutinib en hypertensie op zijn minst een redelijke mogelijkheid is. De PRAC-rapporteur heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die acalabrutinib bevatten dienovereenkomstig moet worden aangepast.

Het CHMP stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor acalabrutinib is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) acalabrutinib bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen te wijzigen.