LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

▼Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Calquence 100 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää 100 mg akalabrutinibia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli (kapseli).

Kova kapseli, jossa on keltainen runko ja sininen kansi, koko 1 (20 mm); mustalla merkintä ”ACA 100 mg”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Calquence on tarkoitettu monoterapiana tai yhdistelmänä obinututsumabin kanssa aikuispotilaille aiemmin hoitamattoman kroonisen lymfaattisen leukemian (KLL) hoitoon.

Calquence on tarkoitettu monoterapiana kroonisen lymfaattisen leukemian (KLL) hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat aiemmin saaneet vähintään yhtä hoitoa.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tällä lääkevalmisteella pitää aloittaa ja toteuttaa syöpälääkkeiden käyttöön perehtyneen lääkärin valvonnassa.

<u>Annostus</u>

Suositeltu annos on 100 mg akalabrutinibia kaksi kertaa vuorokaudessa (kokonaisvuorokausiannos 200 mg). Katso obinututsumabin suositeltu annostus obinututsumabin tuotetiedoista.

Annosväli on noin 12 tuntia.

Calquence-hoitoa jatketaan, kunnes tauti etenee tai ilmenee toksisuutta, jota ei voida hyväksyä.

<u>Annoksen muuttaminen</u>

Haittavaikutukset

Vaikeusasteen ≥ 3 haittavaikutusten vuoksi tehtävät suositellut Calquence-valmisteen annosmuutokset on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1. Haittavaikutusten vuoksi tehtävät suositellut annosmuutokset*

Haittavaikutus	**Haittavaikutuksen esiintyminen**	**Annosmuutos** (Aloitusannos = 100 mg noin 12 tunnin välein)
Asteen 3 trombosytopenia, johon liittyy verenvuotoa, asteen 4 trombosytopenia tai asteen 4 neutropenia, joka jatkuu yli 7 päivää Vähintään asteen 3 ei-hematologinen toksisuus	Ensimmäinen ja toinen	Keskeytä Calquence-hoito. Kun toksisuus on lieventynyt asteeseen 1 tai lähtötasolle, Calquence-hoitoa voidaan jatkaa annostuksella 100 mg noin 12 tunnin välein.
	Kolmas	Keskeytä Calquence-hoito. Kun toksisuus on lieventynyt asteeseen 1 tai lähtötasolle, Calquence-hoitoa voidaan jatkaa harvemmalla annostuksella eli 100 mg kerran vuorokaudessa.
	Neljäs	Lopeta Calquence-hoito.

*Haittavaikutusten vaikeusasteet NCI:n CTCAE-luokituksen (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.03 mukaan.

Yhteisvaikutukset

Suositukset, jotka koskevat Calquence-valmisteen käyttöä CYP3A:n estäjien tai indusorien sekä mahahapon eritystä vähentävien lääkeaineiden kanssa, on esitetty taulukossa 2 (ks. kohta 4.5).

Taulukko 2. Käyttö CYP3A:n estäjien tai indusorien sekä mahahapon eritystä vähentävien lääkeaineiden kanssa

	Samanaikaisesti annettu lääkevalmiste	**Suositeltu Calquence-valmisteen käyttö**
CYP3A:n estäjät	Voimakas CYP3A:n estäjä	Vältä samanaikaista käyttöä. Jos tällaisia estäjiä käytetään lyhytaikaisesti (kuten infektiolääkkeitä enintään seitsemän päivän ajan), keskeytä Calquence-hoito.
	Keskivahva CYP3A:n estäjä	Annosta ei muuteta. Potilaan tilaa seurataan tarkasti haittavaikutusten havaitsemiseksi, jos hän käyttää keskivahvaa CYP3A:n estäjää.
	Heikko CYP3A:n estäjä	Annosta ei muuteta.
CYP3A:n indusorit	Voimakas CYP3A:n indusori	Vältä samanaikaista käyttöä.
Maha-hapon eritystä vähentävät lääkeaineet	Protonipumpun estäjät	Vältä samanaikaista käyttöä.
	H_2-reseptorin salpaajat	Calquence otetaan 2 tuntia ennen H_2-reseptorin salpaajan ottamista (tai 10 tuntia sen ottamisen jälkeen).
	Antasidit	Näiden lääkevalmisteiden ottamisen välillä pitää olla vähintään 2 tuntia.

<u>Ottamatta jäänyt annos</u>

Jos Calquence-annoksen ottaminen viivästyy yli 3 tunnilla, potilasta neuvotaan ottamaan seuraava annos sen tavanomaiseen ottoaikaan. Potilaan ei pidä ottaa kaksinkertaista Calquence-annosta korvatakseen unohtuneen annoksen.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iäkkäillä (≥ 65-vuotiailla) potilailla (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Spesifisiä kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita hoidettiin kliinisissä Calquence-tutkimuksissa. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma yli 30 ml/min) sairastavilla potilailla. Nesteytyksestä on huolehdittava ja seerumin kreatiniinipitoisuus on tutkittava säännöllisesti. Calquence-valmistetta käytetään vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) sairastavien hoidossa vain siinä tapauksessa, että hoidon hyödyt ovat suuremmat kuin sen riskit, ja tällaisen potilaan tilaa on seurattava tarkasti toksisuuden merkkien havaitsemiseksi. Valmisteen käytöstä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden tai dialyysipotilaiden hoidossa ei ole tietoja (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttamista ei suositella, jos potilaalla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka A, Child–Pugh-luokka B tai 1,5–3 kertaa viitealueen ylärajaa [ULN] suurempi kokonaisbilirubiinipitoisuus ja mikä tahansa ASAT-arvo). Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden tilaa on kuitenkin seurattava tarkasti toksisuuden merkkien havaitsemiseksi. Calquence-valmisteen käyttöä ei suositella, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C tai > 3 kertaa viitealueen ylärajaa suurempi kokonaisbilirubiinipitoisuus ja mikä tahansa ASAT-arvo) (ks. kohta 5.2).

Vaikea sydänsairaus

Vaikeaa sydän- ja verisuonitautia sairastavat potilaat suljettiin pois Calquence-valmisteen kliinisistä tutkimuksista.

Pediatriset potilaat

Calquence-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Calquence otetaan suun kautta. Kapselit niellään kokonaisina veden kanssa suunnilleen samaan aikaan joka päivä, joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan (ks. kohta 4.5). Kapseleita ei saa pureskella, liuottaa eikä avata, sillä tällöin lääkkeen imeytyminen elimistöön saattaa muuttua.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Verenvuoto

Merkittäviä verenvuototapahtumia, mukaan lukien keskushermoston ja maha-suolikanavan verenvuotoa, joista osa on johtanut kuolemaan, on ilmennyt hematologisia maligniteetteja sairastavilla potilailla, jotka ovat saaneet Calquence-valmistetta monoterapiana tai yhdistelmänä obinututsumabin kanssa. Tällaisia tapahtumia on ilmennyt potilailla sekä trombosytopenian yhteydessä että ilman

trombosytopeniaa. Yleisesti ottaen verenvuototapahtumat eivät olleet kovin vaikeita; ne olivat esimerkiksi mustelmia ja pieniä verenpurkaumia (ks. kohta 4.8).

Verenvuototapahtumien mekanismia ei ymmärretä kunnolla.

Antitromboottisia lääkkeitä käyttävillä potilailla saattaa olla suurentunut verenvuotoriski. Antitromboottisten lääkkeiden käytön yhteydessä on noudatettava varovaisuutta ja harkittava lisäseurantaa verenvuodon merkkien havaitsemiseksi, kun samanaikainen käyttö on lääketieteellisesti välttämätöntä. Varfariinia tai muita K-vitamiiniantagonisteja ei pidä käyttää samanaikaisesti Calquence-valmisteen kanssa.

Harkitse Calquence-valmisteen käytön keskeyttämisen hyötyjä ja riskejä; käyttö olisi hyvä keskeyttää ainakin 3 päiväksi sekä ennen leikkausta että sen jälkeen.

Infektiot

Vakavia infektioita (bakteeri-, virus- ja sieni-infektioita), mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapahtumia, on ilmennyt hematologisia maligniteetteja sairastavilla potilailla, jotka ovat saaneet Calquence-valmistetta monoterapiana tai yhdistelmänä obinututsumabin kanssa. Tällaisia infektioita ilmeni pääasiassa ilman asteen 3 tai 4 neutropeniaa; neutropeenisiä infektioita raportoitiin 1,9 %:lla kaikista potilaista. Hepatiitti B -viruksen (HBV) ja herpes zoster -viruksen (HZV) reaktivaation aiheuttamia infektioita, aspergilloosia ja etenevää multifokaalista leukoenkefalopatiaa (PML) on ilmennyt (ks. kohta 4.8).

Virusten reaktivaatio

Hepatiitti B -viruksen reaktivaatiotapauksia on raportoitu Calquence-valmistetta käyttävillä potilailla. Hepatiitti B -viruksen tilanne on selvitettävä ennen Calquence-hoidon aloittamista. Jos potilaan hepatiitti B -serologia on positiivinen, ennen hoidon aloittamista on konsultoitava maksasairauksiin erikoistunutta lääkäriä, ja potilasta on tarkkailtava ja hoidettava paikallisten hoito-ohjeiden mukaisesti hepatiitti B -viruksen reaktivaation ehkäisemiseksi.

Etenevän multifokaalisen leukoenkefalopatian (PML) tapauksia, mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapauksia, on raportoitu Calquence-valmisteen käytön jälkeen. Näissä tapauksissa potilas oli saanut aiemmin tai samanaikaisesti immuunivastetta heikentävää hoitoa. Lääkärien on otettava huomioon PML:n mahdollisuus erotusdiagnostiikassa, jos potilaalle ilmaantuu uusia tai pahenevia neurologisia, kognitiivisia tai käyttäytymiseen liittyviä merkkejä ja oireita. Jos epäillään PML:aa, on tehtävä asianmukaiset diagnostiset arvioinnit ja Calquence-hoito on keskeytettävä, kunnes PML on suljettu pois. Jos asiasta on minkäänlaista epäilystä, potilas on ohjattava neurologin vastaanotolle ja on harkittava asianmukaisia PML:n diagnosoinnin toimenpiteitä. Näitä ovat mm. magneettikuvaus, mieluiten varjoaineella, JC-viruksen DNA:n testaaminen aivo-selkäydinnesteestä sekä toistetut neurologiset arvioinnit.

Tavanomaista estohoitoa on harkittava, jos potilaalla on suurentunut opportunististen infektioiden riski. Potilaan tilaa seurataan infektion merkkien ja oireiden havaitsemiseksi, ja potilaalle annetaan lääketieteellisesti tarkoituksenmukaista hoitoa.

Sytopeniat

Hoidosta aiheutuvia asteen 3 tai 4 sytopenioita, mukaan lukien neutropeniaa, anemiaa ja trombosytopeniaa, ilmeni hematologisia maligniteetteja sairastavilla potilailla, jotka olivat saaneet Calquence-valmistetta monoterapiana tai yhdistelmänä obinututsumabin kanssa. Täydellistä verenkuvaa pitää seurata lääketieteellisen tarpeen mukaan (ks. kohta 4.8).

Sekundaarimaligniteetit

Sekundaarimaligniteetteja, mukaan lukien iho- sekä muita syöpäsairauksia, ilmeni hematologisia maligniteetteja sairastavilla potilailla, jotka olivat saaneet Calquence-valmistetta monoterapiana tai yhdistelmänä obinututsumabin kanssa. Ihosyöpiä raportoitiin yleisesti. Potilaiden tilaa on seurattava ihosyöpien ilmaantumisen havaitsemiseksi, ja potilaita on kehotettava suojautumaan auringolta (ks. kohta 4.8).

Eteisvärinä

Eteisvärinää/eteislepatusta ilmeni hematologisia maligniteetteja sairastavilla potilailla, jotka olivat saaneet Calquence-valmistetta monoterapiana tai yhdistelmänä obinututsumabin kanssa. Potilaita on seurattava eteisvärinän ja eteislepatuksen oireiden (kuten sydämentykytyksen, huimauksen, pyörtymisen, rintakivun tai hengenahdistuksen) varalta, ja EKG on otettava lääketieteellisen tarpeen mukaan (ks. kohdat 4.5 ja 4.2). Jos potilaalle kehittyy eteisvärinää Calquence-hoidon aikana, tromboembolisen sairauden riski on arvioitava perusteellisesti. Jos potilaalla on suuri tromboembolisen sairauden riski, on harkittava tarkkaan kontrolloitua antikoagulanttihoitoa ja muita hoitovaihtoehtoja Calquence-valmisteen sijaan.

Muut lääkevalmisteet

Voimakkaiden CYP3A:n estäjien samanaikainen käyttö Calquence-valmisteen kanssa saattaa suurentaa akalabrutinibialtistusta ja siten suurentaa toksisuusriskiä. Sen sijaan samanaikainen CYP3A:n indusorien käyttö saattaa pienentää akalabrutinibialtistusta, jolloin vaarana on tehon puute. Samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP3A:n estäjien kanssa on vältettävä. Jos tällaisia estäjiä käytetään lyhytaikaisesti (esimerkiksi infektiolääkkeitä enintään seitsemän päivän ajan), Calquence-hoito on keskeytettävä. Potilaiden tilaa on seurattava tarkasti toksisuuden merkkien havaitsemiseksi, jos käytetään keskivahvaa CYP3A:n estäjää (ks. kohdat 4.2 ja 4.5). Samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP3A4:n indusorien kanssa on vältettävä tehon mahdollisen heikkenemisen vuoksi.

Calquence sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Akalabrutinibi ja sen aktiivinen metaboliitti metaboloituvat pääasiassa sytokromi P_{450} -entsyymin 3A4 (CYP3A4) välityksellä, ja molemmat aineet ovat P-gp:n ja rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP) substraatteja.

Vaikuttavat aineet, jotka saattavat suurentaa akalabrutinibin pitoisuutta plasmassa

CYP3A:n/P-gp:n estäjät

Samanaikainen voimakkaan CYP3A:n/P-gp:n estäjän käyttö (200 mg itrakonatsolia kerran vuorokaudessa 5 päivän ajan) suurensi akalabrutinibin C_{max}-arvoa 3,9-kertaisesti ja AUC-arvoa 5,0-kertaisesti terveillä tutkittavilla (N = 17).

Samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP3A:n/P-gp:n estäjien kanssa on vältettävä. Jos käytetään lyhytaikaisesti voimakkaita CYP3A:n/P-gp:n estäjiä (kuten ketokonatsolia, konivaptaania, klaritromysiinia, indinaviiria, itrakonatsolia, ritonaviiria, telapreviiria, posakonatsolia tai vorikonatsolia), Calquence-hoito on keskeytettävä (ks. kohta 4.2).

Keskivahvojen CYP3A:n estäjien samanaikainen anto (400 mg flukonatsolia kerta-annoksena tai 200 mg isavukonatsolia toistuvina annoksina 5 päivän ajan) terveille tutkittaville suurensi akalabrutinibin C_{max}-arvoa ja AUC-arvoa 1,4–2-kertaiseksi samalla kun aktiivisen ACP-5862-

metaboliitin C_{max} ja AUC pienenivät 0,65–0,88-kertaiseksi verrattuna tilanteeseen, jossa akalabrutinibia annettiin ainoana lääkkeenä. Annosta ei tarvitse muuttaa keskivahvojen CYP3A:n estäjien käytön yhteydessä. Potilaan tilaa seurataan tarkasti haittavaikutusten havaitsemiseksi (ks. kohta 4.2).

Vaikuttavat aineet, jotka saattavat pienentää akalabrutinibin pitoisuutta plasmassa

CYP3A:n indusorit

Samanaikainen voimakkaan CYP3A:n indusorin käyttö (600 mg rifampisiinia kerran vuorokaudessa 9 päivän ajan) pienensi akalabrutinibin C_{max}-arvoa 68 % ja AUC-arvoa 77 % terveillä tutkittavilla (N = 24).

Samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP3A:n toiminnan indusorien (kuten fenytoiinin, rifampisiinin tai karbamatsepiinin) kanssa on vältettävä. Samanaikaista hoitoa mäkikuismalla on vältettävä, sillä se saattaa ennalta-arvaamattomasti pienentää akalabrutinibin pitoisuutta plasmassa.

Mahahapon eritystä vähentävät lääkevalmisteet

Akalabrutinibin liukoisuus vähenee pH:n suurenemisen myötä. Akalabrutinibin samanaikainen käyttö antasidin (1 g kalsiumkarbonaattia) kanssa pienensi akalabrutinibin AUC-arvoa 53 % terveillä tutkittavilla. Samanaikainen käyttö protonipumpun estäjän (40 mg omepratsolia 5 päivän ajan) pienensi akalabrutinibin AUC-arvoa 43 %.

Jos hoito mahahapon eritystä vähentävillä lääkkeillä on tarpeen, kannattaa harkita antasidin (esim. kalsiumkarbonaatin) tai H_2-reseptorin salpaajan (esim. ranitidiinin tai famotidiinin) käyttöä. Antasideja käytettäessä lääkevalmisteiden ottamisen välillä on oltava vähintään 2 tuntia (ks. kohta 4.2). H_2-reseptorin salpaajia käytettäessä Calquence otetaan 2 tuntia ennen H_2-reseptorin salpaajan ottamista (tai 10 tuntia sen ottamisen jälkeen).
Koska protonipumpun estäjien vaikutus kestää pitkään, niiden käytön yhteydessä annosten ottaminen eri aikaan ei välttämättä estä yhteisvaikutuksia Calquence-valmisteen kanssa, joten samanaikaista käyttöä on vältettävä (ks. kohta 4.2).

Vaikuttavat aineet, joiden pitoisuuksia plasmassa Calquence saattaa muuttaa

CYP3A:n substraatit

In vitro -tietojen perusteella ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että akalabrutinibi on CYP3A4:n estäjä suolistossa ja saattaa suurentaa altistusta suoliston CYP3A-metabolialle herkille CYP3A4:n substraateille. Varovaisuutta on noudatettava, jos käytetään samanaikaisesti akalabrutinibia ja suun kautta otettavia CYP3A4:n substraatteja, joilla on kapea terapeuttinen alue (esim. siklosporiinia, ergotamiinia tai pimotsidia).

Akalabrutinibin vaikutus CYP1A2:n substraatteihin

In vitro -tutkimusten mukaan akalabrutinibi indusoi CYP1A2:ta. Akalabrutinibin samanaikainen käyttö CYP1A2:n substraattien (kuten teofylliinin tai kofeiinin) kanssa saattaa pienentää altistusta niille.

Akalabrutinibin ja sen aktiivisen metaboliitin ACP-5862:n vaikutukset lääkeaineiden kuljetusjärjestelmiin

Akalabrutinibi saattaa suurentaa altistusta samanaikaisesti käytetyille BCRP:n substraateille (kuten metotreksaatille) estämällä BCRP:ia suolistossa (ks. kohta 5.2). Maha-suolikanavassa ilmenevien yhteisvaikutusten mahdollisuuden minimoimiseksi suun kautta otettavat BCRP:n substraatit, joilla on kapea terapeuttinen alue, kuten metotreksaatti, on otettava vähintään 6 tuntia ennen akalabrutinibin ottamista tai vähintään 6 tuntia sen ottamisen jälkeen.

ACP-5862 saattaa suurentaa altistusta samanaikaisesti käytetyille MATE1:n substraateille (kuten metformiinille) estämällä MATE1:tä (ks. kohta 5.2). Jos potilaat käyttävät samanaikaisesti Calquence-valmisteen kanssa lääkevalmisteita, joiden dispositio riippuu MATE1:stä (kuten metformiinia), heidän tilaansa on seurattava muuttuneeseen siedettävyyteen viittaavien merkkien havaitsemiseksi. Siedettävyys voi muuttua sen seurauksena, että altistus Calquence-hoidon aikana samanaikaisesti käytettävälle lääkitykselle suurenee.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on kehotettava välttämään raskaaksi tulemista Calquence-hoidon aikana.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja akalabrutinibin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa tehtyjen havaintojen perusteella akalabrutinibialtistus raskauden aikana saattaa aiheuttaa sikiöön kohdistuvan riskin. Rotilla havaittiin synnytyshäiriöitä (vaikea tai pitkittynyt synnytys), ja valmisteen antamiseen tiineille kaneille liittyi sikiön kasvun hidastumista (ks. kohta 5.3).

Calquence-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa akalabrutinibilla.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö akalabrutinibi ihmisen rintamaitoon. Ei ole olemassa tietoa akalabrutinibin vaikutuksista imetettävään lapseen tai maidoneritykseen. Imettävien rottien maidossa havaittiin akalabrutinibia ja sen aktiivista metaboliittia. Imetettävään lapseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Imettäviä äitejä kehotetaan olemaan imettämättä Calquence-hoidon aikana ja kahden vuorokauden ajan viimeisen annoksen ottamisen jälkeen.

Hedelmällisyys

Calquence-valmisteen vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Ei-kliinisessä akalabrutinibitutkimuksessa koiras- ja naarasrotilla ei havaittu hedelmällisyysparametreihin kohdistuvia haitallisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Calquence-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Akalabrutinibihoidon aikana on kuitenkin raportoitu uupumusta ja huimausta, ja jos potilaalla on tällaisia oireita, häntä on kehotettava olemaan ajamatta tai käyttämättä koneita, kunnes oireet ovat lievittyneet.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Niillä 1 040 potilaalla, jotka saivat Calquence-monoterapiaa, yleisimmin (≥ 20 %) raportoituja minkä tahansa vaikeusasteen haittavaikutuksia olivat infektio (66,7 %), päänsärky (37,8 %), ripuli (36,7 %), mustelmat (34,1 %), tuki- ja liikuntaelinperäinen kipu (33,1 %), pahoinvointi (21,7 %), uupumus (21,3 %), yskä (21 %) ja ihottuma (20,3 %). Yleisimmin (≥ 5 %) raportoituja vaikeusasteen ≥ 3 haittavaikutuksia olivat infektio (17,6 %), leukopenia (14,3 %), neutropenia (14,2 %) ja anemia (7,8 %).

Niillä 223 potilaalla, jotka saivat Calquence-yhdistelmähoitoa, yleisimmin (≥ 20 %) raportoituja minkä tahansa vaikeusasteen haittavaikutuksia olivat infektio (74 %), tuki- ja liikuntaelinperäinen kipu (44,8 %), ripuli (43,9 %), päänsärky (43 %), leukopenia (31,8 %), neutropenia (31,8 %), yskä (30,5 %), uupumus (30,5 %), nivelkipu (26,9 %), pahoinvointi (26,9 %), huimaus (23,8 %) ja ummetus (20,2 %). Yleisimmin (≥ 5 %) raportoituja vaikeusasteen ≥ 3 haittavaikutuksia olivat leukopenia (30 %), neutropenia (30 %), infektio (21,5 %), trombosytopenia (9 %) ja anemia (5,8 %).

Haittavaikutustaulukko

Seuraavia haittavaikutuksia on todettu kliinisissä tutkimuksissa, joissa potilaat saivat Calquence-valmistetta hematologisten maligniteettien hoitoon. Calquence-hoidon keston mediaani yhdistetyssä tutkimusaineistossa oli 26,2 kuukautta.

Haittavaikutukset on lueteltu MedDRAn elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti. Kussakin elinjärjestelmäluokassa haittavaikutukset on jaoteltu esiintymistiheyden mukaan niin, että yleisimmät haittavaikutukset mainitaan ensin. Lisäksi haittavaikutusten esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100), harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000), hyvin harvinainen (< 1/10 000), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 3. Haittavaikutukset* hematologisia maligniteetteja sairastavilla potilailla, jotka ovat saaneet akalabrutinibi-monoterapiaa (n = 1 040)

MedDRAn elinjärjestelmä-luokka	MedDRA-termi	Kokonaisesiintymistiheys (kaikki CTCAE-asteet)	Esiintymistiheys, CTCAE-aste ≥ 3[†]
Infektiot	Ylähengitystieinfektio	Hyvin yleinen (22 %)	0,8 %
	Sinuiitti	Hyvin yleinen (10,7 %)	0,3 %
	Keuhkokuume	Yleinen (8,7 %)	5,1 %
	Virtsatieinfektio	Yleinen (8,5 %)	1,5 %
	Nenänielun tulehdus	Yleinen (7,4 %)	0 %
	Keuhkoputkitulehdus	Yleinen (7,6 %)	0,3 %
	Herpesvirusinfektiot[†]	Yleinen (5,9 %)	0,7 %
	Aspergillus-infektiot[†]	Melko harvinainen (0,5 %)	0,4 %
	Hepatiitti B -viruksen reaktivaatio	Melko harvinainen (0,1 %)	0,1 %
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet	Sekundaarimaligniteetti[†] Ei-melanoottinen ihosyöpä[†] Muu sekundaarimaligniteetti kuin ei-melanoottinen ihosyöpä[†]	Hyvin yleinen (12,2 %) Yleinen (6,6 %) Yleinen (6,5 %)	4,1 % 0,5 % 3,8 %
Veri ja imukudos	Neutropenia[†]	Hyvin yleinen (15,7 %)	14,2 %
	Anemia[†]	Hyvin yleinen (13,8 %)	7,8 %
	Trombosytopenia[†]	Yleinen (8,9 %)	4,8 %
	Lymfosytoosi	Melko harvinainen (0,3 %)	0,2 %
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Tuumorilyysioireyhtymä[±]	Melko harvinainen (0,5 %)	0,4 %

Hermosto	Päänsärky	Hyvin yleinen (37,8 %)	1,1 %
	Huimaus	Hyvin yleinen (13,4 %)	0,2 %
Sydän	Eteisvärinä/eteislepatus†	Yleinen (4,4 %)	1,3 %
Verisuonisto	Mustelmien muodostuminen† Ruhjevamma Pienet verenpurkaumat Mustelmat	Hyvin yleinen (34,1 %) Hyvin yleinen (21,7 %) Hyvin yleinen (10,7 %) Yleinen (6,3 %)	0 % 0 % 0 % 0 %
	Verenvuoto/verenpurkauma† Maha-suolikanavan verenvuoto Kallonsisäinen verenvuoto	Hyvin yleinen (12,6 %) Yleinen (2,3 %) Yleinen (1 %)	1,8 % 0,6 % 0,5 %
	Hypertensio†	Yleinen (7,6 %)	3,5 %
	Nenäverenvuoto	Yleinen (7 %)	0,3 %
Ruoansulatus-elimistö	Ripuli	Hyvin yleinen (36,7 %)	2,6 %
	Pahoinvointi	Hyvin yleinen (21,7 %)	1,2 %
	Ummetus	Hyvin yleinen (14,5 %)	0,1 %
	Oksentelu	Hyvin yleinen (13,3 %)	0,9 %
	Vatsakipu†	Hyvin yleinen (12,5 %)	1 %
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma†	Hyvin yleinen (20,3 %)	0,6 %
Luusto, lihakset ja sidekudos	Tuki- ja liikuntaelinperäinen kipu†	Hyvin yleinen (33,1 %)	1,5 %
	Nivelkipu	Hyvin yleinen (19,1 %)	0,7 %
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Uupumus	Hyvin yleinen (21,3 %)	1,7 %
	Voimattomuus	Yleinen (5,3 %)	0,8 %
Tutkimukset¶ **(Löydökset perustuvat koetuloksiin)**	Hemoglobiiniarvon pieneneminen§	Hyvin yleinen (42,6 %)	10,1 %
	Absoluuttisen neutrofiilimäärän pieneneminen§	Hyvin yleinen (41,8 %)	20,7 %
	Verihiutalemäärän pieneneminen§	Hyvin yleinen (31,1 %)	6,9 %

* NCI:n CTCAE-luokituksen (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.03 mukaan.
† Sisältää useita haittavaikutustermejä.
± Yksi lääkkeen aiheuttaman tuumorilyysioireyhtymän tapaus havaittiin ASCEND-tutkimuksen akalabrutinibihaarassa.
§ Tarkoittaa laboratoriolöydösten ilmaantuvuutta, ei raportoitujen haittatapahtumien ilmaantuvuutta.
¶ Ilmoitetaan CTCAE-asteina.

Taulukko 4. Haittavaikutukset* hematologisia maligniteetteja sairastavilla potilailla, jotka ovat saaneet akalabrutinibi-yhdistelmähoitoa (n = 223)

MedDRAn elinjärjestelmä-luokka	MedDRA-termi	Kokonaisesiintymistiheys (kaikki CTCAE-asteet)	Esiintymistiheys, CTCAE-aste ≥ 3†
Infektiot	Ylähengitystieinfektio	Hyvin yleinen (31,4 %)	1,8 %

	Sinuiitti	Hyvin yleinen (15,2 %)	0,4 %
	Nenänielutulehdus	Hyvin yleinen (13,5 %)	0,4 %
	Virtsatieinfektio	Hyvin yleinen (13 %)	0,9 %
	Keuhkokuume	Hyvin yleinen (10,8 %)	5,4 %
	Keuhkoputkitulehdus	Yleinen (9,9 %)	0 %
	Herpesvirusinfektiot†	Yleinen (6,7 %)	1,3 %
	Etenevä multifokaalinen leukoenkefalopatia	Melko harvinainen (0,4 %)	0,4 %
	Hepatiitti B -viruksen reaktivaatio	Melko harvinainen (0,9 %)	0,1 %
	Aspergillus-infektiot†	Hyvin harvinainen (0 %)	0 %
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet	Sekundaarimaligniteetti† Ei-melanoottinen ihosyöpä† Muu sekundaarimaligniteetti kuin ei-melanoottinen ihosyöpä†	Hyvin yleinen (13 %) Yleinen (7,6 %) Yleinen (6,3 %)	4,0 % 0,4 % 3,6 %
Veri ja imukudos	Neutropenia†	Hyvin yleinen (31,8 %)	30 %
	Trombosytopenia†	Hyvin yleinen (13,9 %)	9 %
	Anemia†	Hyvin yleinen (11,7 %)	5,8 %
	Lymfosytoosi	Melko harvinainen (0,4 %)	0,4 %
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Tuumorilyysioireyhtymä±	Melko harvinainen (1,8 %)	1,3 %
Hermosto	Päänsärky	Hyvin yleinen (43 %)	0,9 %
	Huimaus	Hyvin yleinen (23,8 %)	0 %
Sydän	Eteisvärinä/eteislepatus†	Yleinen (3,1 %)	0,9 %
Verisuonisto	Mustelmien muodostuminen† Ruhjevamma Pienet verenpurkaumat Mustelmat	Hyvin yleinen (38,6 %) Hyvin yleinen (27,4 %) Hyvin yleinen (11,2 %) Yleinen (3,1 %)	0 % 0 % 0 % 0 %
	Verenvuoto/verenpurkauma† Maha-suolikanavan verenvuoto Kallonsisäinen verenvuoto	Hyvin yleinen (17,5 %) Yleinen (3,6 %) Melko harvinainen (0,9 %)	1,3 % 0,9 % 0 %
	Hypertensio†	Hyvin yleinen (13,5 %)	3,6 %
	Nenäverenvuoto	Yleinen (8,5 %)	0 %
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Hyvin yleinen (43,9 %)	4,5 %
	Pahoinvointi	Hyvin yleinen (26,9 %)	0 %
	Ummetus	Hyvin yleinen (20,2 %)	0 %
	Oksentelu	Hyvin yleinen (19,3 %)	0,9 %
	Vatsakipu†	Hyvin yleinen (14,8 %)	1,3 %

Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma[†]	Hyvin yleinen (30,9 %)	1,8 %
Luusto, lihakset ja sidekudos	Tuki- ja liikuntaelinperäinen kipu[†]	Hyvin yleinen (44,8 %)	2,2 %
	Nivelkipu	Hyvin yleinen (26,9 %)	1,3 %
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Uupumus	Hyvin yleinen (30,5 %)	1,8 %
	Voimattomuus	Yleinen (7,6 %)	0,4 %
Tutkimukset[¶] (Löydökset perustuvat koetuloksiin)	Absoluuttisen neutrofiilimäärän pieneneminen[§]	Hyvin yleinen (57,4 %)	35 %
	Verihiutalemäärän pieneneminen[§]	Hyvin yleinen (46,2 %)	10,8 %
	Hemoglobiiniarvon pieneneminen[§]	Hyvin yleinen (43,9 %)	9 %

[*] NCI:n CTCAE-luokituksen (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.03 mukaan.
[†] Sisältää useita haittavaikutustermejä.
[±] Yksi lääkkeen aiheuttaman tuumorilyysioireyhtymän tapaus havaittiin ASCEND-tutkimuksen akalabrutinibihaarassa.
§ Tarkoittaa laboratoriolöydösten ilmaantuvuutta, ei raportoitujen haittatapahtumien ilmaantuvuutta.
¶ Ilmoitetaan CTCAE-asteina.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Hoidon lopettaminen ja annoksen pienentäminen haittavaikutusten vuoksi

Calquence-monoterapiaa saaneista 1 040 potilaasta 9,3 %:n raportoitiin lopettaneen hoidon haittavaikutusten vuoksi. Pääasiallisia hoidon lopettamiseen johtaneita haittavaikutuksia olivat mm. keuhkokuume, trombosytopenia ja ripuli. Haittavaikutuksista johtunutta annoksen pienentämistä raportoitiin 4,2 %:lla potilaista. Pääasiallisia annoksen pienentämiseen johtaneita haittavaikutuksia olivat mm. hepatiitti B -viruksen reaktivaatio, sepsis ja ripuli.

Calquence-yhdistelmähoitoa saaneista 223 potilaasta 10,8 %:n raportoitiin lopettaneen hoidon haittavaikutusten takia. Pääasiallisia hoidon lopettamiseen johtaneita haittavaikutuksia olivat mm. keuhkokuume, trombosytopenia ja ripuli. Haittavaikutuksista johtunutta annoksen pienentämistä raportoitiin 6,7 %:lla potilaista. Pääasiallisia annoksen pienentämiseen johtaneita haittavaikutuksia olivat mm. neutropenia, ripuli ja oksentelu.

Iäkkäät potilaat

Kliinisiin Calquence-monoterapiatutkimuksiin osallistuneista 1 040 potilaasta 41 % oli yli 65-vuotiaita ja alle 75-vuotiaita ja 22 % oli vähintään 75-vuotiaita. Kliinisesti merkityksellisiä eroja turvallisuudessa tai tehossa ei havaittu ≥ 65-vuotiaiden ja sitä nuorempien välillä.

Niistä 223 potilaasta, jotka osallistuivat Calquence-valmisteen ja obinututsumabin yhdistelmähoidolla tehtyihin kliinisiin tutkimuksiin, 47 % oli yli 65-vuotiaita ja alle 75-vuotiaita ja 26 % oli vähintään 75-vuotiaita. Kliinisesti merkityksellisiä eroja turvallisuudessa tai tehossa ei havaittu ≥ 65-vuotiaiden ja sitä nuorempien välillä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Akalabrutinibin yliannostukseen ei ole spesifistä hoitoa, eikä yliannostuksen oireita ole varmistettu. Yliannostustapauksessa potilaan tilaa täytyy seurata tarkasti haittavaikutusten merkkien ja oireiden havaitsemiseksi, ja asianmukainen oireenmukainen hoito on aloitettava.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EL02.

Vaikutusmekanismi

Akalabrutinibi on selektiivinen Brutonin tyrosiinikinaasin (BTK) estäjä. BTK on B-soluantigeenireseptori- (BCR-) ja sytokiinireseptorireittien signaalimolekyyli. B-soluissa BTK-signaalivälitys saa aikaan B-solujen säilymisen elossa ja proliferaation, ja sitä tarvitaan soluadheesioon, soluliikenteeseen ja solujen kemotaksikseen.

Akalabrutinibi ja sen aktiivinen metaboliitti ACP-5862 muodostavat kovalenttisen sidoksen BTK:n aktiivisen kohdan kysteiinitähteeseen, mikä johtaa BTK:n palautumattomaan inaktivaatioon, jolloin off-target -yhteisvaikutuksia on erittäin vähän.

Farmakodynaamiset vaikutukset

B-solusyöpiä sairastavilla potilailla, jotka saivat 100 mg akalabrutinibia kaksi kertaa vuorokaudessa, BTK:iin sitoutumisen mediaani vakaassa tilassa ääreisveressä pysyi tasolla ≥ 95 % yli 12 tunnin ajan, minkä ansiosta BTK:n inaktivaatio säilyi koko suositellun annosvälin ajan.

Sydämen elektrofysiologia

Akalabrutinibin vaikutusta QTc-aikaan arvioitiin 46 terveellä mies- ja naistutkittavalla satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa kattavassa QT-tutkimuksessa, jossa käytettiin lumelääkettä ja positiivisia vertailuvalmisteita. Käytettäessä annosta, joka oli suurempi kuin terapeuttinen annos (4 kertaa suositeltu enimmäisannos), Calquence ei pidentänyt QT/QTc-aikaa kliinisesti merkittävästi (esim. enintään 10 ms) (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.3).

Kliininen teho ja turvallisuus

Aiemmin hoitamatonta kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavat potilaat

Calquence-valmisteen turvallisuutta ja tehoa aiemmin hoitamattoman kroonisen lymfaattisen leukemian hoidossa arvioitiin satunnaistetussa, avoimessa vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa (ELEVATE-TN), johon osallistui 535 potilasta. Potilaat saivat joko Calquence-valmistetta ja obinututsumabia, Calquence-valmistetta monoterapiana tai obinututsumabia ja klorambusiilia. ELEVATE-TN-tutkimuksessa oli mukana vähintään 65-vuotiaita potilaita sekä 18–65-vuotiaita potilaita, joilla oli muita samanaikaisia sairauksia. 27,9 %:lla potilaista kreatiniinipuhdistuma oli < 60 ml/min. Alle 65-vuotiaista potilaista 16,1 %:lla CIRS-G-pistemäärän (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics) mediaani oli 8. Tutkimuksessa potilaille sallittiin antitromboottisten lääkkeiden käyttö. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, jotka tarvitsivat varfariinia tai vastaavaa K-vitamiiniantagonistia antikoagulaatiohoitona.

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 kolmeen hoitohaaraan, joissa he saivat

- Calquence-valmistetta ja obinututsumabia (Calquence+G): Calquence-valmistetta annettiin 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa hoitojakson 1 päivästä 1 alkaen siihen asti, että tauti eteni tai ilmeni toksisuutta, jota ei voitu hyväksyä. Obinututsumabia annettiin hoitojakson 2 päivästä 1 alkaen enintään 6 hoitojakson ajan. Obinututsumabia annettiin 1 000 mg hoitojakson 2 päivinä 1 ja 2 (100 mg päivänä 1 ja 900 mg päivänä 2), 8 ja 15 ja sen jälkeen 1 000 mg hoitojaksojen 3–7 päivänä 1. Kaikkien hoitojaksojen pituus oli 28 päivää.
- Calquence-valmistetta monoterapiana: Calquence-valmistetta annettiin 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa siihen asti, että tauti eteni tai ilmeni toksisuutta, jota ei voitu hyväksyä.
- obinututsumabia ja klorambusiilia (GClb): Obinututsumabia ja klorambusiilia annettiin enintään 6 hoitojakson ajan. Obinututsumabia annettiin 1 000 mg hoitojakson 1 päivinä 1 ja 2 (100 mg päivänä 1 ja 900 mg päivänä 2), 8 ja 15 ja sen jälkeen 1 000 mg hoitojaksojen 2–6 päivänä 1. Klorambusiilia annettiin 0,5 mg/kg hoitojaksojen 1–6 päivinä 1 ja 15. Kaikkien hoitojaksojen pituus oli 28 päivää.

Potilaat stratifioitiin 17p-deleetion (mutaatio vs. ei mutaatiota), ECOG-toimintakykyluokan (0 tai 1 vs. 2) ja maantieteellisen alueen (Pohjois-Amerikka ja Länsi-Eurooppa vs. muut) mukaan. Kun taudin eteneminen oli vahvistettu, 45 GClb-haaraan satunnaistettua potilasta siirrettiin saamaan Calquence-valmistetta monoterapiana. Taulukossa 5 on esitetty yhteenveto tutkimuspopulaation demografisista tiedoista ja sairauden ominaispiirteistä lähtötilanteessa.

Taulukko 5. Potilaiden ominaisuudet lähtötilanteessa aiemmin hoitamatonta kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla (ELEVATE-TN)

Ominaisuus	**Calquence ja obinututsumabi N = 179**	**Calquence-monoterapia N = 179**	**Obinututsumabi ja klorambusiili N = 177**
Ikä vuosina; mediaani (vaihteluväli)	70 (41–88)	70 (44–87)	71 (46–91)
Miehiä; %	62	62	59,9
Valkoihoisia; %	91,6	95	93,2
ECOG-toimintakykyluokka 0–1; %	94,4	92,2	94,4
Diagnoosista kuluneen ajan mediaani (kk)	30,5	24,4	30,7
Syöpäsolujen kertyminen imusolmukkeisiin ja muihin elimiin, imusolmukkeet ≥ 5 cm; %	25,7	38	31,1
Sytogenetiikka/FISH-kategoria; %			
17p-deleetio	9,5	8,9	9
11q-deleetio	17,3	17,3	18,6
TP53-mutaatio	11,7	10,6	11,9
Mutatoitumaton IGHV	57,5	66,5	65,5
Kompleksinen karyotyyppi (≥ 3 poikkeavuutta)	16,2	17,3	18,1
Rai-luokka; %			
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

Ensisijainen päätetapahtuma oli etenemättömyysaika (PFS) Calquence+G-haarassa verrattuna GClb-haaraan riippumattoman arviointikomitean (Independent Review Committee, IRC) arvioimana vuoden 2008 IWCLL-kriteerien (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia) mukaisesti niin, että kriteereihin oli sisällytetty hoitoon liittyvää lymfosytoosia koskeva selvitys (Cheson 2012). Seuranta-ajan mediaani oli 28,3 kuukautta, ja IRC:n arvioima etenemättömyysaika osoitti, että taudin etenemisen tai kuoleman riski oli aiemmin hoitamatonta kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla 90 % pienempi Calquence+G-haarassa kuin GClb-haarassa. Tulos oli tilastollisesti merkitsevä. Tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 6.

Taulukko 6. IRC:n arvioiden mukaiset tehoa koskevat tulokset kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla (ELEVATE-TN)

	Calquence ja obinututsumabi N = 179	**Calquence-monoterapia N = 179**	**Obinututsumabi ja klorambusiili N = 177**
Etenemättömyysaika*			
Tapahtumien määrä (%)	14 (7,8)	26 (14,5)	93 (52,5)
Etenevä tauti, n (%)	9 (5)	20 (11,2)	82 (46,3)
Kuolemat (%)	5 (2,8)	6 (3,4)	11 (6,2)
Mediaani (95 %:n luottamusväli), kk	Ei saavutettu	Ei saavutettu (34,2, ei saavutettu)	22,6 (20,2, 27,6)
HR† (95 %:n luottamusväli)	0,10 (0,06, 0,17)	0,20 (0,13, 0,30)	-
p-arvo	< 0,0001	< 0,0001	-
24 kk:n arvio, % (95 %:n luottamusväli)	92,7 (87,4, 95,8)	87,3 (80,9, 91,7)	46,7 (38,5, 54,6)
Kokonaiselossaoloaika[a]			
Kuolemat (%)	9 (5)	11 (6,1)	17 (9,6)
HR (95 %:n luottamusväli) †	0,47 (0,21, 1,06)	0,60 (0,28, 1,27)	-
Paras kokonaisvasteluku (ORR)* (CR + CRi + nPR + PR)			
ORR, n (%) (95 %:n luottamusväli)	168 (93,9) (89,3, 96,5)	153 (85,5) (79,6, 89,9)	139 (78,5) (71,9, 83,9)
p-arvo	< 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)

HR = riskitiheyksien suhde; CR = täydellinen vaste; CRi = täydellinen vaste ilman veriarvojen täydellistä palautumista; nPR = nodulaarinen osittainen vaste; PR = osittainen vaste.
* IRC:n arvion mukaan
† Ositetun Coxin verrannollisten riskitiheyksien mallin mukaan
[a] Kokonaiselossaoloajan mediaania ei saavutettu molemmissa hoitohaaroissa.

Calquence-hoidon (obinututsumabin kanssa tai ilman obinututsumabia) yhteydessä todettua etenemättömyysaikaa koskevat tulokset olivat yhdenmukaiset kaikissa alaryhmissä, myös suuren riskin ryhmissä. Korkean riskin (17p-deleetio, 11q-deleetio, TP53-mutaatio tai mutatoitumaton IGHV) kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla tutkittavilla etenemättömyysaikaa koskeva riskitiheyksien suhde oli 0,08 [95 %:n luottamusväli (0,04, 0,15)], kun verrattiin Calquence-valmistetta ja obinututsumabia saaneiden ryhmää obinututsumabia ja klorambusiilia saaneisiin, ja 0,13 [95 %:n luottamusväli (0,08, 0,21)] verrattaessa pelkästään Calquence-valmistetta saaneita obinututsumabia ja klorambusiilia saaneisiin.

Taulukko 7. Etenemättömyysajan alaryhmäanalyysi (ELEVATE-TN-tutkimus)

	Calquence-monoterapia			**Calquence+G**		
	N	**HR**	**95 %:n luottamusväli**	**N**	**HR**	**95 %:n luottamus-väli**
Kaikki tutkittavat	179	0,20	(0,13, 0,30)	179	0,10	(0,06, 0,17)
Del 17P						
Kyllä	19	0,20	(0,06, 0,64)	21	0,13	(0,04, 0,46)
Ei	160	0,20	(0,12, 0,31)	158	0,09	(0,05, 0,17)

TP53-mutaatio Kyllä Ei	19 160	0,15 0,20	(0,05, 0,46) (0,12, 0,32)	21 158	0,04 0,11	(0,01, 0,22) (0,06, 0,20)
Del 17P tai/ja TP53-mutaatio Kyllä Ei	23 156	0,23 0,19	(0,09, 0,61) (0,11, 0,31)	25 154	0,10 0,10	(0,03, 0,34) (0,05, 0,18)
IGHV-mutaatio Mutatoitunut Mutatoitumaton	58 119	0,69 0,11	(0,31, 1,56) (0,07, 0,19)	74 103	0,15 0,08	(0,04, 0,52) (0,04, 0,16)
Del 11q Kyllä Ei	31 148	0,07 0,26	(0,02, 0,22) (0,16, 0,41)	31 148	0,09 0,10	(0,03, 0,26) (0,05, 0,20)
Kompleksinen karyotyyppi Kyllä Ei	31 117	0,10 0,27	(0,03, 0,33) (0,16, 0,46)	29 126	0,09 0,11	(0,03, 0,29) (0,05, 0,21)

HR = riskitiheyksien suhde

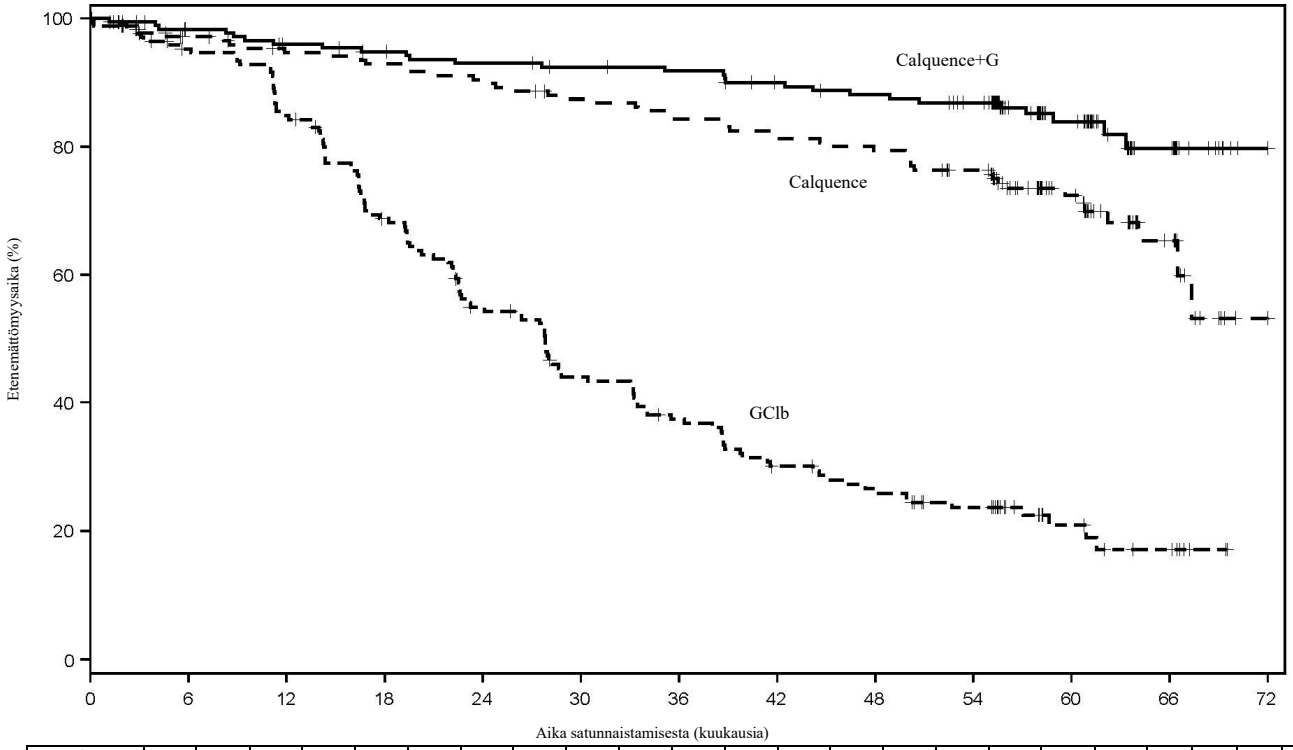
Pitkän aikavälin tietojen osalta seuranta-ajan mediaani oli 58,2 kuukautta Calquence+G-haarassa, 58,1 kuukautta Calquence-haarassa ja 58,2 kuukautta GClb-haarassa. Tutkijan arvioiman etenemättömyysajan mediaania ei ollut saavutettu Calquence+G-haarassa eikä Calquence-monoterapian haarassa, ja GClb-haarassa se oli 27,8 kuukautta. Tuoreimpaan tiedonkeruun katkaisupäivään mennessä yhteensä 72 potilasta (40,7 %), jotka oli alun perin satunnaistettu GClb-haaraan, oli siirretty saamaan Calquence-monoterapiaa. Kokonaiselossaoloajan mediaania ei ollut saavutettu missään haarassa, ja tutkimuksessa oli tapahtunut yhteensä 76 kuolemaa: 18 (10,1 %) Calquence+G-haarassa, 30 (16,8 %) Calquence-monoterapian haarassa ja 28 (15,8 %) GClb-haarassa.

Taulukko 8. Tutkijan arvioiden mukaiset tehoa koskevat tulokset kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla (ELEVATE-TN)

	Calquence ja obinututsumabi N = 179	**Calquence-monoterapia N = 179**	**Obinututsumabi ja klorambusiili N = 177**
Etenemättömyysaika			
Tapahtumien määrä (%)	27 (15,1)	50 (27,9)	124 (70,1)
Etenevä tauti, n (%)	14 (7,8)	30 (16,8)	112 (63,3)
Kuolemat (%)	13 (7,3)	20 (11,2)	12 (6,8)
Mediaani (95 %:n luottamusväli), kk*	Ei saavutettu	Ei saavutettu (66,5, ei saavutettu)	27,8 (22,6, 33,2)
HR† (95 %:n luottamusväli)	0,11 (0,07, 0,16)	0,21 (0,15, 0,30)	-
Kokonaiselossaoloaika			
Kuolemat (%)	18 (10,1)	30 (16,8)	28 (15,8)
HR (95 %:n luottamusväli)†	0,55 (0,30, 0,99)	0,98 (0,58, 1,64)	-

HR = riskitiheyksien suhde
* 95 %:n luottamusväli perustuu Kaplan–Meier-arvioon.
†Arvio perustuu ositettuun Coxin verrannollisten riskitiheyksien malliin riskitiheyksien suhteen (95 %:n luottamusvälin) osalta; stratifiointitekijänä oli 17p-deleetio (kyllä vs. ei).

Kuva 1. Tutkijan arvioiman etenemättömyysajan Kaplan–Meier-käyrä kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla (ELEVATE-TN, ITT-populaatio)



Kuukautta	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

Kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavat potilaat, jotka olivat saaneet aiemmin vähintään yhtä hoitoa

Calquence-valmisteen tehoa ja turvallisuutta uusiutuneen tai refraktaarisen kroonisen lymfaattisen leukemian hoidossa arvioitiin satunnaistetussa, avoimessa vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa (ASCEND). Siihen osallistui 310 potilasta, jotka olivat saaneet aiemmin vähintään yhtä hoitoa (ei BCL-2-estäjiä tai B-solureseptorin estäjiä). Potilaat saivat Calquence-valmistetta monoterapiana tai tutkijan valinnan mukaan joko idelalisibia ja rituksimabia tai bendamustiinia ja rituksimabia. Tutkimuksessa potilaille sallittiin antitromboottisten lääkkeiden käyttö. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, jotka tarvitsivat varfariinia tai vastaavaa K-vitamiiniantagonistia antikoagulaatiohoitona.

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko

- Calquence-valmistetta 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa siihen asti, että tauti eteni tai ilmeni toksisuutta, jota ei voitu hyväksyä, tai
- tutkijan valinnan mukaan
  - idelalisibia 150 mg kaksi kertaa vuorokaudessa yhdistelmänä rituksimabin kanssa. Rituksimabia annettiin 375 mg/m^2:n annos laskimoon ensimmäisen hoitojakson päivänä 1, sitten neljä 500 mg/m^2:n annosta laskimoon 2 viikon välein ja sen jälkeen kolme annosta 4 viikon välein, niin että infuusioita oli yhteensä kahdeksan.
  - bendamustiinia 70 mg/m^2 (kunkin 28 päivän mittaisen hoitojakson päivinä 1 ja 2) yhdistelmänä rituksimabin kanssa (375 mg/m^2/500 mg/m^2) kunkin 28 päivän mittaisen hoitojakson päivänä 1 (enintään 6 hoitojakson ajan).

Potilaat stratifioitiin 17p-deleetion (mutaatio vs. ei mutaatiota), ECOG-toimintakykyluokan (0 tai 1 vs. 2) ja aiempien hoitojen lukumäärän (1–3 vs. ≥ 4) mukaan. Tutkijan valinnan mukaan joko idelalisibia ja rituksimabia tai bendamustiinia ja rituksimabia saamaan satunnaistetuista potilaista 35 potilasta siirrettiin saamaan Calquence-valmistetta, kun taudin eteneminen oli vahvistettu. Taulukossa 9 on esitetty yhteenveto tutkimuspopulaation demografisista tiedoista ja sairauden ominaispiirteistä lähtötilanteessa.

Taulukko 9. Potilaiden ominaisuudet lähtötilanteessa kroonista lymfaattista leukemiaa (KLL) sairastavilla potilailla (ASCEND)

Ominaisuus	Calquence-monoterapia N = 155	Tutkijan valitsema hoito: idelalisibi ja rituksimabi (IR) tai bendamustiini ja rituksimabi (BR) N = 155
Ikä vuosina; mediaani (vaihteluväli)	68 (32–89)	67 (34–90)
Miehiä; %	69,7	64,5
Valkoihoisia; %	93,5	91,0
ECOG-toimintakykyluokka; %		
0	37,4	35,5
1	50,3	51,0
2	12,3	13,5
Diagnoosista kuluneen ajan mediaani (kk)	85,3	79,0
Syöpäsolujen kertyminen imusolmukkeisiin ja muihin elimiin, imusolmukkeet ≥ 5 cm; %	49,0	48,4
Aiempien KLL-hoitojen määrän mediaani (vaihteluväli)	1 (1–8)	2 (1–10)
Aiempien KLL-hoitojen määrä; %		
1	52,9	43,2
2	25,8	29,7
3	11,0	15,5
≥ 4	10,3	11,6
Sytogenetiikka/FISH-kategoria; %		
17p-deleetio	18,1	13,5
11q-deleetio	25,2	28,4
TP53-mutaatio	25,2	21,9
Mutatoitumaton IGHV	76,1	80,6
Kompleksinen karyotyyppi (≥ 3 poikkeavuutta)	32,3	29,7
Rai-luokka; %		
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

Ensisijainen päätetapahtuma oli IRC:n IWCLL 2008 -kriteerien mukaan arvioitu etenemättömyysaika niin, että kriteereihin oli sisällytetty hoitoon liittyvää lymfosytoosia koskeva selvitys (Cheson 2012). Kun seuranta-ajan mediaani oli 16,1 kuukautta, etenemättömyysaika osoitti, että kuoleman tai taudin etenemisen riski oli Calquence-ryhmän potilailla pienentynyt tilastollisesti merkitsevästi 69 %. Tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 10. Etenemättömyysajan Kaplan–Meier-käyrä on esitetty kuvassa 2.

Taulukko 10. IRC:n arvioiden mukaiset tehoa koskevat tulokset kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla (ASCEND)

	Calquence-monoterapia N = 155	Tutkijan valitsema hoito: idelalisibi ja rituksimabi (IR) tai bendamustiini ja rituksimabi (BR) N = 155
Etenemättömyysaika*		
Tapahtumien määrä (%)	27 (17,4)	68 (43,9)

	Calquence-monoterapia N = 155	**Tutkijan valitsema hoito: idelalisibi ja rituksimabi (IR) tai bendamustiini ja rituksimabi (BR) N = 155**
Etenevä tauti, n (%)	19 (12,3)	59 (38,1)
Kuolemat (%)	8 (5,2)	9 (5,8)
Mediaani (95 %:n luottamusväli), kk	Ei saavutettu	16,5 (14,0, 17,1)
HR† (95 %:n luottamusväli)	0,31 (0,20, 0,49)	
p-arvo	< 0,0001	
15 kk:n arvio, % (95 %:n luottamusväli)	82,6 (75,0, 88,1)	54,9 (45,4, 63,5)
Kokonaiselossaoloaika[a]		
Kuolemat (%)	15 (9,7)	18 (11,6)
HR (95 %:n luottamusväli) †	0,84 (0,42, 1,66)	-
Paras kokonaisvasteluku (ORR)* (CR + CRi + nPR + PR)**		
ORR, n (%) (95 %:n luottamusväli)	126 (81,3) (74,4, 86,6)	117 (75,5) (68,1, 81,6)
p-arvo	0,2248	-
CR, n (%)	0	2 (1,3)
PR, n (%)	126 (81,3)	115 (74,2)
Vasteen kesto (DoR)		
Mediaani (95 %:n luottamusväli), kk	Ei saavutettu	13,6 (11,9, ei saavutettu)

HR = riskitiheyksien suhde; CR = täydellinen vaste; CRi = täydellinen vaste ilman veriarvojen täydellistä palautumista; nPR = nodulaarinen osittainen vaste; PR = osittainen vaste

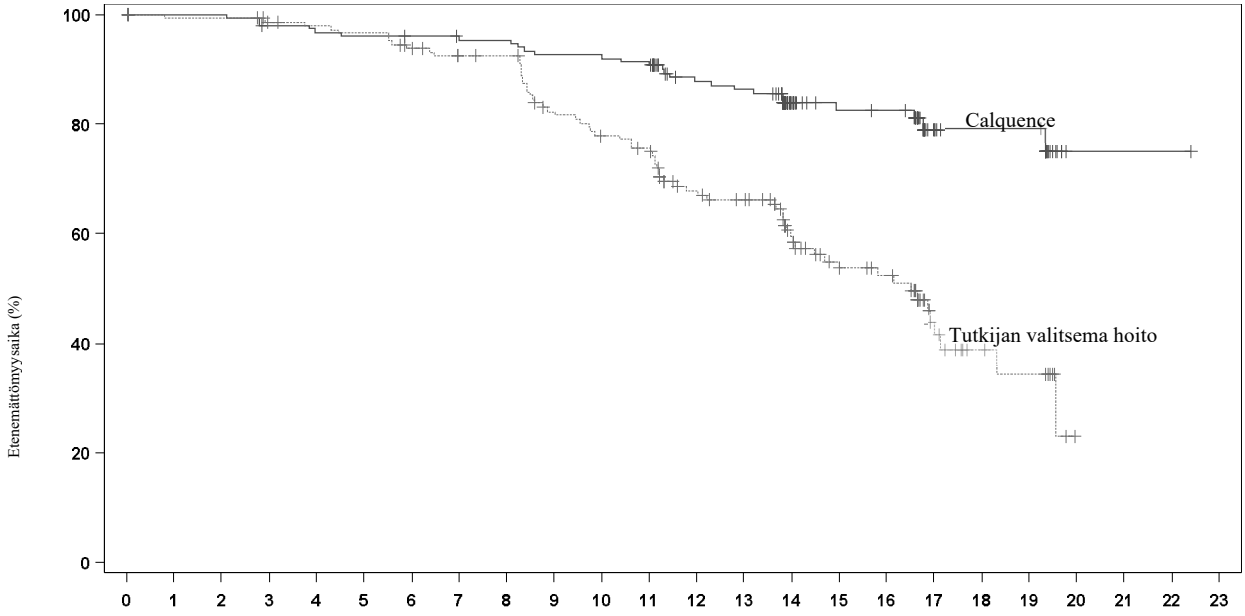
* IRC:n arvion mukaan

[a] Kokonaiselossaoloajan mediaania ei saavutettu molemmissa hoitohaaroissa. Kokonaiselossaoloajan p < 0,6089.

**CRi- ja nPR-arvot ovat 0.

† Ositetun Coxin verrannollisten riskitiheyksien mallin mukaan

Kuva 2. IRC:n arvioiman etenemättömyysajan Kaplan–Meier-käyrä kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla (ASCEND, ITT-populaatio)



Aika satunnaistamisesta (kuukausia)

Niiden potilaiden määrä, joilla riski taudin etenemiseen tai kuolemaan																								
Kuukautta	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

Tutkijan valitsema hoito	155	150	150	146	144	142	136	130	129	112	105	101	82	77	56	44	39	18	10	8	0			

Calquence-hoidon yhteydessä todettua etenemättömyysaikaa koskevat tulokset olivat yhdenmukaiset kaikissa alaryhmissä, myös suuren riskin ryhmissä. Kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla tutkittavilla, joilla riski oli suuri (17p-deleetio, 11q-deleetio, TP53-mutaatio ja mutatoitumaton IGHV), etenemättömyysaikaa koskeva riskitiheyksien suhde oli 0,27 [95 %:n luottamusväli (0,17, 0,44)].

Taulukko 11. IRC:n arvioiman etenemättömyysajan alaryhmäanalyysi (ASCEND-tutkimus)

	Calquence-monoterapia		
	N	**HR**	**95 %:n luottamusväli**
Kaikki tutkittavat	155	0,30	(0,19, 0,48)
Del 17P			
Kyllä	28	0,21	(0,07, 0,68)
Ei	127	0,33	(0,21, 0,54)
TP53-mutaatio			
Kyllä	39	0,24	(0,11, 0,56)
Ei	113	0,33	(0,20, 0,57)
Del 17P tai TP53-mutaatio			
Kyllä	45	0,21	(0,09, 0,48)
Ei	108	0,36	(0,21, 0,61)
IGHV-mutaatio			
Mutatoitunut	33	0,32	(0,11, 0,94)
Mutatoitumaton	118	0,32	(0,19, 0,52)
Del 11q			
Kyllä	39	0,28	(0,11, 0,70)
Ei	116	0,31	(0,19, 0,53)
Kompleksinen karyotyyppi			
Kyllä	50	0,32	(0,16, 0,63)
Ei	97	0,23	(0,12, 0,44)

Lopullisen analyysin ajankohtana seurannan keston mediaani oli Calquence-ryhmässä 46,5 kuukautta ja IR/BR-ryhmässä 45,3 kuukautta, ja tutkijan arvioiman taudin etenemisen tai kuoleman riskin todettiin pienentyneen Calquence-ryhmän potilailla 72 %. Tutkijan arvioiman etenemättömyysajan mediaania ei saavutettu Calquence-ryhmässä, ja IR/BR-ryhmässä se oli 16,8 kuukautta. Tutkijan arvioiden mukaiset tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 12. Tutkijan arvioiman etenemättömyysajan Kaplan–Meier-käyrä on esitetty kuvassa 3.

Taulukko 12. Lopullisen analyysin tehoa koskevat tulokset tutkijan arvioiden mukaan kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla (ASCEND)

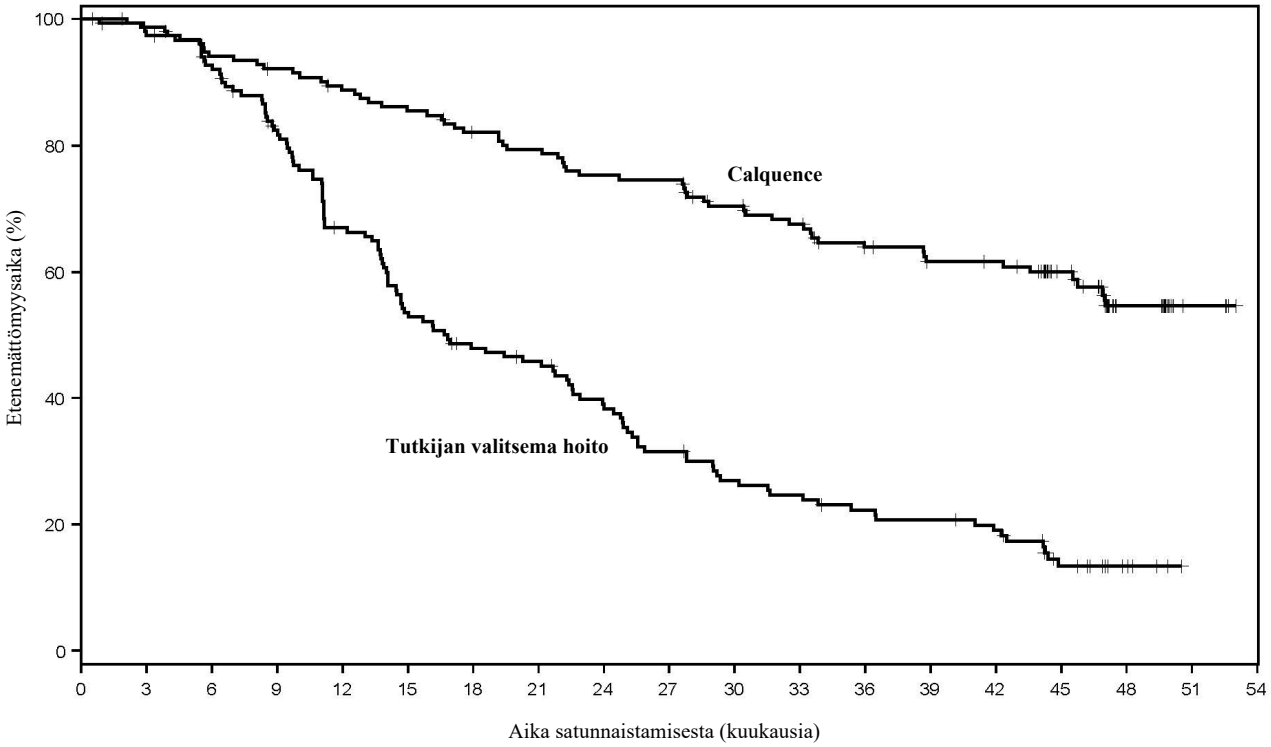
	Calquence-monoterapia N = 155	**Tutkijan valitsema hoito: idelalisibi ja rituksimabi (IR) tai bendamustiini ja rituksimabi (BR) N = 155**
Etenemättömyysaika*		
Tapahtumien määrä (%)	62 (40,0)	119 (76,8)
Etenevä tauti, n (%)	43 (27,7)	102 (65,8)
Kuolemat (%)	19 (12,3)	17 (11,0)
Mediaani (95 %:n luottamusväli), kk	Ei saavutettu	16,8 (14,1, 22,5)
HR† (95 %:n luottamusväli)	0,28 (0,20, 0,38)	
Kokonaiselossaoloaika[a]		
Kuolemat (%)	41 (26,5)	54 (34,8)
HR (95 %:n luottamusväli) †	0,69 (0,46, 1,04)	-

HR = riskitiheyksien suhde

* Tutkijan arvion mukaan

[a] Kokonaiselossaoloajan mediaania ei saavutettu molemmissa hoitohaaroissa. Kokonaiselossaoloajan p = 0,0783.
[†] Ositetun Coxin verrannollisten riskitiheyksien mallin mukaan

Kuva 3. Tutkijan arvioiman etenemättömyysajan Kaplan–Meier-käyrä lopullisen analyysin ajankohtana kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla (ASCEND)



Kuukautta	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
Tutkijan valitsema hoito	155	147	138	118	95	76	66	62	52	42	35	32	28	26	23	12	5	0	

Calquence-hoidon yhteydessä todettua tutkijan arvioimaa etenemättömyysaikaa koskevat tulokset lopullisen analyysin ajankohtana olivat yhdenmukaiset kaikissa alaryhmissä, myös suuren riskin ryhmissä, ja yhdenmukaiset ensisijaisen analyysin tulosten kanssa.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Calquence-valmisteen käytöstä kroonisen lymfaattisen leukemian hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Akalabrutinibin ja sen aktiivisen metaboliitin ACP-5862:n farmakokinetiikkaa tutkittiin terveillä tutkittavilla ja B-solusyöpiä sairastavilla potilailla. Akalabrutinibin farmakokinetiikka on suhteessa annokseen, ja sekä akalabrutinibin että ACP-5862:n farmakokinetiikka on lähes lineaarista annosalueella 75–250 mg. Populaatiofarmakokineettinen mallinnus viittaa siihen, että akalabrutinibin ja ACP-5862:n farmakokinetiikka on samanlaista erilaisia B-solusyöpiä sairastavilla potilailla. Kun käytettiin suositeltua 100 mg:n annosta kaksi kertaa vuorokaudessa B-solusyöpiä (mukaan lukien kroonista lymfaattista leukemiaa) sairastavien potilaiden hoidossa, akalabrutinibin pitoisuutta plasmassa ajan funktiona kuvaavan käyrän alla olevan pinta-alan (AUC_{24h}) geometrinen keskiarvo vakaassa tilassa vuorokauden aikana oli 1 679 ng•h/ml ja enimmäispitoisuus plasmassa (C_{max}) 438 ng/ml. ACP-5862:n vastaavat arvot olivat 4 166 ng•h/ml ja 446 ng/ml.

Imeytyminen

Aika, joka kului huippupitoisuuden saavuttamiseen plasmassa (t_{max}), oli akalabrutinibilla 0,5–1,5 tuntia ja ACP-5862:lla 1,0 tuntia. Calquence-valmisteen absoluuttinen hyötyosuus oli 25 %.

Ruuan vaikutus akalabrutinibiin

Akalabrutinibin 75 mg:n kerta-annoksen antaminen terveille tutkittaville runsaasti rasvaa ja energiaa sisältävän aterian yhteydessä (noin 918 kaloria, 59 grammaa hiilihydraatteja, 59 grammaa rasvaa ja 39 grammaa proteiinia) ei vaikuttanut keskimääräiseen AUC-arvoon, kun sitä verrattiin valmisteen antamiseen tyhjään mahaan. Saatu C_{max}-arvo pieneni 69 % ja t_{max}-aika piteni 1–2 tuntia.

Jakautuminen

Akalabrutinibista 99,4 % ja ACP-5862:sta 98,8 % sitoutui reversiibelisti ihmisen plasman proteiineihin. Akalabrutinibin keskimääräinen veri/plasma-suhde *in vitro* oli 0,8 ja ACP-5862:n 0,7. Akalabrutinibin keskimääräinen vakaan tilan jakautumistilavuus (V_{ss}) oli noin 34 l.

Biotransformaatio/metabolia

Akalabrutinibi metaboloituu *in vitro* pääasiassa CYP3A-entsyymien välityksellä ja vähäisessä määrin glutationikonjugaation ja amidihydrolyysin välityksellä. ACP-5862 oli pääasiallinen plasmassa todettu metaboliitti, ja se metaboloitui edelleen pääasiassa CYP3A-välitteisen oksidaation kautta. ACP-5862-altistuksen (AUC) geometrinen keskiarvo oli noin 2–3 kertaa suurempi kuin akalabrutinibialtistus. ACP-5862:n teho on BTK:n eston suhteen noin 50 % pienempi kuin akalabrutinibin.

In vitro -tutkimusten mukaan akalabrutinibi ei estä CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6-, UGT1A1- tai UGT2B7-entsyymejä kliinisesti merkityksellisinä pitoisuuksina eikä todennäköisesti vaikuta näiden CYP-entsyymien substraattien puhdistumaan.

In vitro -tutkimusten mukaan ACP-5862 ei estä CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6-, CYP3A4/5-, UGT1A1- tai UGT2B7-entsyymejä kliinisesti merkityksellisinä pitoisuuksina eikä todennäköisesti vaikuta näiden CYP-entsyymien substraattien puhdistumaan.

Yhteisvaikutukset kuljettajaproteiinien kanssa

In vitro -tutkimusten mukaan akalabrutinibi ja ACP-5862 ovat P-gp:n ja BCRP:n substraatteja. Samanaikainen käyttö BCRP:n estäjien kanssa ei kuitenkaan todennäköisesti johda kliinisesti merkityksellisiin yhteisvaikutuksiin. Samanaikainen käyttö OATP1B1/1B3:n estäjän (600 mg rifampisiinia, kerta-annos) kanssa suurensi akalabrutinibin C_{max}-arvon 1,2-kertaiseksi ja AUC-arvon 1,4-kertaiseksi (N = 24, terveet tutkittavat), mikä ei ole kliinisesti merkityksellistä.

Akalabrutinibi ja ACP-5862 eivät estä P-gp:tä, OAT1:tä, OAT3:a, OCT2:ta, OATP1B1:tä, OATP1B3:a tai MATE2-K:ta kliinisesti merkityksellisinä pitoisuuksina. Akalabrutinibi saattaa estää BCRP:ia suolistossa, ja ACP-5862 saattaa estää MATE1:tä kliinisesti merkityksellisinä pitoisuuksina (ks. kohta 4.5). Akalabrutinibi ei estä MATE1:tä eikä ACP-5862 estä BCRP:ia kliinisesti merkityksellisinä pitoisuuksina.

Eliminaatio

Suun kautta otetun 100 mg:n kerta-annoksen jälkeen akalabrutinibin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) oli 1–2 tuntia. Aktiivisen metaboliitin ACP-5862:n $t_{1/2}$ oli noin 7 tuntia.

Suun kautta otetun akalabrutinibin keskimääräinen näennäinen puhdistuma (CL/F) B-solusyöpiä sairastavilla potilailla oli 134 l/h ja ACP-5862:n 22 l/h.

Kun terveille tutkittaville annettiin 100 mg:n kerta-annos radioaktiivisesti merkittyä [^{14}C]-akalabrutinibia, 84 % annoksesta erittyi ulosteeseen ja 12 % virtsaan; alle 2 % annoksesta poistui elimistöstä muuttumattomana akalabrutinibina.

Erityisryhmät

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella potilaan ikä (> 18 vuotta), sukupuoli, rotu (valkoihoinen, afroamerikkalainen) ja paino eivät vaikuttaneet kliinisesti merkityksellisesti akalabrutinibin ja sen aktiivisen metaboliitin ACP-5862:n farmakokinetiikkaan.

Pediatriset potilaat

Alle 18-vuotiailla potilailla ei ole tehty Calquence-valmistetta koskevia farmakokineettisiä tutkimuksia.

Munuaisten vajaatoiminta

Akalabrutinibin eliminoituminen munuaisten kautta on erittäin vähäistä. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty farmakokineettistä tutkimusta.

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella ei havaittu kliinisesti merkityksellistä eroa farmakokinetiikassa, kun tarkasteltiin 408:aa tutkittavaa, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta (eGFR 60–89 ml/min/1,73 m^2 MDRD-kaavalla arvioituna), 109:ää tutkittavaa, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m^2), ja 192:ta tutkittavaa, joilla munuaisten toiminta oli normaalia (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m^2). Akalabrutinibin farmakokinetiikkaa ei ole määritetty potilailla, jotka sairastavat vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (eGFR alle 29 ml/min/1,73 m^2) tai dialyysihoitoa vaativaa munuaisten vajaatoimintaa. Kliinisiin tutkimuksiin ei otettu potilaita, joilla kreatiniinipitoisuus oli yli 2,5 kertaa suurempi kuin hoitopaikan käytännön mukainen viitealueen yläraja (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Akalabrutinibi metaboloituu maksassa. Maksan vajaatoimintaa tarkastelevissa tutkimuksissa akalabrutinibialtistus (AUC) suureni 1,9-kertaiseksi lievää maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka A) sairastavilla (n = 6), 1,5-kertaiseksi kohtalaista maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka B) sairastavilla (n = 6) ja 5,3-kertaiseksi vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka C) sairastavilla tutkittavilla (n = 8) verrattuna tutkittaviin, joilla maksan toiminta oli normaalia (n = 6). Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla lääkkeiden eliminaatiokykyä osoittavat markkerit eivät kuitenkaan muuttuneet merkitsevästi, joten kohtalaisen maksan vajaatoiminnan vaikutus todennäköisesti aliarvioitiin tässä tutkimuksessa. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella ei havaittu kliinisesti merkityksellistä eroa, kun verrattiin lievää (n = 79) tai kohtalaista (n = 6) maksan vajaatoimintaa (kokonaisbilirubiini 1,5–3 x viitealueen yläraja ja mikä tahansa ASAT-arvo) sairastavia tutkittavia tutkittaviin, joilla maksan toiminta oli normaalia (n = 613) (kokonaisbilirubiini ja ASAT-arvo viitealueella) (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuus

Akalabrutinibilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Genotoksisuus/mutageenisuus/valotoksisuus

Akalabrutinibi ei ollut mutageeninen bakteereilla tehdyssä takaisinmutaatiokokeessa, *in vitro* -kromosomipoikkeamakokeessa tai hiirillä *in vivo* tehdyssä luuytimen mikrotumatestissä.

3T3-solulinjassa *in vitro* tehtyjen valotoksisuuskokeiden perusteella akalabrutinibiin katsotaan liittyvän pieni valotoksisuuden riski ihmisellä.

Toistuvan altistuksen aiheuttama toksisuus

Rotilla havaittiin mikroskooppisia, vaikeusasteeltaan minimaalisista lieviin vaihtelevia löydöksiä haimassa (verenvuoto/pigmentti/tulehdus/fibroosi haimasaarekkeessa) kaikilla annostasoilla. Vaikeusasteeltaan minimaalisesta lievään vaihtelevia ei-haitallisia löydöksiä munuaisissa (tubulaarinen basofilia, tubulaarinen regeneraatio ja tulehdus) havaittiin rotilla enintään 6 kuukautta kestäneissä tutkimuksissa, joissa suurin annos, joka ei aiheuttanut havaittavaa haittavaikutusta (NOAEL-taso, No Observed Adverse Effect Level), oli 30 mg/kg/vrk. Keskimääräiset altistukset (AUC) NOAEL-tasolla urosrotilla vastaavat 0,6-kertaista kliinistä altistusta ja naarasrotilla 1-kertaista kliinistä altistusta suositellulla annostuksella 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Pienin havaittavan haittavaikutuksen aiheuttava altistustaso (LOAEL, Lowest Observed Adverse Effect Level), jolla havaittiin palautuvia munuaisiin liittyviä (keskivaikea tubulaarinen degeneraatio) ja maksaan liittyviä (yksittäisten hepatosyyttien nekroosi) löydöksiä pitkäkestoisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa, oli 100 mg/kg/vrk, ja sillä altistusmarginaali oli 4,2 kertaa suurempi kuin kliininen altistus käytettäessä suositeltua annosta 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Yhdeksän kuukautta kestäneissä koirilla tehdyissä tutkimuksissa NOAEL-taso oli 10 mg/kg/vrk, mikä vastaa altistusta, joka on kolminkertainen kliiniseen AUC:iin nähden käytettäessä suositeltua kliinistä annosta. Koirilla havaittiin annostuksella 30 mg/kg/vrk (9 kertaa kliininen AUC) minimaalista tubulaarista degeneraatiota munuaisissa, vähäistä pernan painon laskua ja ohimenevää minimaalista tai lievää punasolumassan pienenemistä ja ALAT- ja AFOS-arvojen suurenemista. Sydäntoksisuutta havaittiin rotilla (sydänlihaksen verenvuoto, tulehdus ja nekroosi) ja koirilla (perivaskulaarinen/vaskulaarinen inflammaatio) vain niillä eläimillä, jotka kuolivat tutkimusten aikana, kun käytettiin suurinta siedettyä annosta suurempia annoksia. Sydänlöydösten yhteydessä altistus rotilla oli vähintään 6,8-kertainen ja koirilla 25-kertainen verrattuna kliiniseen AUC-arvoon. Sydänlöydösten palautuvuutta ei voitu arvioida, sillä löydöksiä havaittiin vain käytettäessä suurinta siedettyä annosta suurempia annoksia.

Lisääntymistoksikologia

Vaikutuksia hedelmällisyyteen ei havaittu urosrotilla, kun altistus oli 10-kertainen, tai naarasrotilla, kun altistus oli 9-kertainen verrattuna kliiniseen AUC-arvoon käytettäessä suositeltua annosta.

Vaikutuksia alkion ja sikiön kehitykseen ja eloonjäämiseen ei havaittu tiineillä rotilla, kun altistukset olivat noin 9-kertaisia verrattuna potilaiden AUC-arvoon käytettäessä suositeltua annosta 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Kahdessa rotilla tehdyssä lisääntymistutkimuksessa havaittiin synnytyshäiriöitä (pitkittynyt/vaikea synnytys), kun altistukset olivat > 2,3-kertaisia verrattuna kliiniseen altistukseen annostuksella 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Rotilla sikiön plasmassa vahvistettiin olevan akalabrutinibia ja sen aktiivista metaboliittia. Akalabrutinibia ja sen aktiivista metaboliittia oli imettävien rottien maidossa.

Tiineillä kaneilla tehdyssä alkio-/sikiötutkimuksessa sikiön painon alenemista ja luutumisen viivästymistä havaittiin altistustasoilla, joilla maternaalinen toksisuus oli 2,4-kertainen verrattuna ihmisen AUC-arvoon käytettäessä suositeltua annosta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Mikrokiteinen selluloosa
Kolloidinen vedetön piidioksidi
Osittain esigelatinoitu maissitärkkelys
Magnesiumstearaatti (E470b)

Natriumtärkkelysglykolaatti

Kapselin kuori

Liivate
Titaanidioksidi (E171)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Indigokarmiini (E132)

Painoväri

Shellakka
Musta rautaoksidi (E172)
Propyleeniglykoli (E1520)
Ammoniumhydroksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Alumiini/alumiiniläpipainopakkaukset, joissa on aurinko-/kuusymbolit ja jotka sisältävät 6 tai 8 kovaa kapselia. Pahvikotelossa on 56 tai 60 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5. marraskuuta 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu.

▼Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Calquence 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg akalabrutinibia (akalabrutinibimaleaattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Oranssi, 7,5 x 13 mm:n kokoinen, soikea, kaksoiskupera tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”ACA 100” ja jonka toinen puoli on sileä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Calquence on tarkoitettu monoterapiana tai yhdistelmänä obinututsumabin kanssa aikuispotilaille aiemmin hoitamattoman kroonisen lymfaattisen leukemian (KLL) hoitoon.

Calquence on tarkoitettu monoterapiana kroonisen lymfaattisen leukemian (KLL) hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat aiemmin saaneet vähintään yhtä hoitoa.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tällä lääkevalmisteella pitää aloittaa ja toteuttaa syöpälääkkeiden käyttöön perehtyneen lääkärin valvonnassa.

<u>Annostus</u>

Suositeltu annos on 100 mg akalabrutinibia kaksi kertaa vuorokaudessa (kokonaisvuorokausiannos 200 mg). Katso obinututsumabin suositeltu annostus obinututsumabin tuotetiedoista.

Annosväli on noin 12 tuntia.

Calquence-hoitoa jatketaan, kunnes tauti etenee tai ilmenee toksisuutta, jota ei voida hyväksyä.

<u>Annoksen muuttaminen</u>

Haittavaikutukset

Vaikeusasteen ≥ 3 haittavaikutusten vuoksi tehtävät suositellut Calquence-valmisteen annosmuutokset on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1. Haittavaikutusten vuoksi tehtävät suositellut annosmuutokset*

Haittavaikutus	**Haittavaikutuksen esiintyminen**	**Annosmuutos** (Aloitusannos = 100 mg noin 12 tunnin välein)
Asteen 3 trombosytopenia, johon liittyy verenvuotoa, asteen 4 trombosytopenia tai asteen 4 neutropenia, joka jatkuu yli 7 päivää Vähintään asteen 3 ei-hematologinen toksisuus	Ensimmäinen ja toinen	Keskeytä Calquence-hoito. Kun toksisuus on lieventynyt asteeseen 1 tai lähtötasolle, Calquence-hoitoa voidaan jatkaa annostuksella 100 mg noin 12 tunnin välein.
	Kolmas	Keskeytä Calquence-hoito. Kun toksisuus on lieventynyt asteeseen 1 tai lähtötasolle, Calquence-hoitoa voidaan jatkaa harvemmalla annostuksella eli 100 mg kerran vuorokaudessa.
	Neljäs	Lopeta Calquence-hoito.

*Haittavaikutusten vaikeusasteet NCI:n CTCAE-luokituksen (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.03 mukaan.

Yhteisvaikutukset

Suositukset, jotka koskevat Calquence-valmisteen käyttöä CYP3A:n estäjien tai indusorien kanssa, on esitetty taulukossa 2 (ks. kohta 4.5).

Taulukko 2. Käyttö CYP3A:n estäjien tai indusorien kanssa

	Samanaikaisesti annettu lääkevalmiste	**Suositeltu Calquence-valmisteen käyttö**
CYP3A:n estäjät	Voimakas CYP3A:n estäjä	Vältä samanaikaista käyttöä. Jos tällaisia estäjiä käytetään lyhytaikaisesti (kuten infektiolääkkeitä enintään seitsemän päivän ajan), keskeytä Calquence-hoito.
	Keskivahva CYP3A:n estäjä	Annosta ei muuteta. Potilaan tilaa seurataan tarkasti haittavaikutusten havaitsemiseksi, jos hän käyttää keskivahvaa CYP3A:n estäjää.
	Heikko CYP3A:n estäjä	Annosta ei muuteta.
CYP3A:n indusorit	Voimakas CYP3A:n indusori	Vältä samanaikaista käyttöä.

Akalabrutinibitabletteja voidaan antaa samanaikaisesti mahahappoa vähentävien lääkeaineiden (protonipumpun estäjien, H_2-reseptorin salpaajien, antasidien) kanssa, toisin kuin akalabrutinibikapseleita, joiden imeytyminen heikkenee, kun samanaikaisesti annetaan mahahappoa vähentäviä lääkeaineita (ks. kohta 4.5).

<u>Ottamatta jäänyt annos</u>

Jos Calquence-annoksen ottaminen viivästyy yli 3 tunnilla, potilasta neuvotaan ottamaan seuraava annos sen tavanomaiseen ottoaikaan. Potilaan ei pidä ottaa kaksinkertaista Calquence-annosta korvatakseen unohtuneen annoksen.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iäkkäillä (≥ 65-vuotiailla) potilailla (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Spesifisiä kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita hoidettiin kliinisissä Calquence-tutkimuksissa. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma yli 30 ml/min) sairastavilla potilailla. Nesteytyksestä on huolehdittava ja seerumin kreatiniinipitoisuus on tutkittava säännöllisesti. Calquence-valmistetta käytetään vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) sairastavien hoidossa vain siinä tapauksessa, että hoidon hyödyt ovat suuremmat kuin sen riskit, ja tällaisen potilaan tilaa on seurattava tarkasti toksisuuden merkkien havaitsemiseksi. Valmisteen käytöstä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden tai dialyysipotilaiden hoidossa ei ole tietoja (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttamista ei suositella, jos potilaalla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka A, Child–Pugh-luokka B tai 1,5–3 kertaa viitealueen ylärajaa [ULN] suurempi kokonaisbilirubiinipitoisuus ja mikä tahansa ASAT-arvo). Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden tilaa on kuitenkin seurattava tarkasti toksisuuden merkkien havaitsemiseksi. Calquence-valmisteen käyttöä ei suositella, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C tai > 3 kertaa viitealueen ylärajaa suurempi kokonaisbilirubiinipitoisuus ja mikä tahansa ASAT-arvo) (ks. kohta 5.2).

Vaikea sydänsairaus

Vaikeaa sydän- ja verisuonitautia sairastavat potilaat suljettiin pois Calquence-valmisteen kliinisistä tutkimuksista.

Pediatriset potilaat

Calquence-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Calquence otetaan suun kautta. Tabletit niellään kokonaisina veden kanssa suunnilleen samaan aikaan joka päivä, joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan (ks. kohta 4.5). Tabletteja ei saa pureskella, murskata, liuottaa eikä jakaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Verenvuoto

Merkittäviä verenvuototapahtumia, mukaan lukien keskushermoston ja maha-suolikanavan verenvuotoa, joista osa on johtanut kuolemaan, on ilmennyt hematologisia maligniteetteja sairastavilla potilailla, jotka ovat saaneet Calquence-valmistetta monoterapiana tai yhdistelmänä obinututsumabin kanssa. Tällaisia tapahtumia on ilmennyt potilailla sekä trombosytopenian yhteydessä että ilman

trombosytopeniaa. Yleisesti ottaen verenvuototapahtumat eivät olleet kovin vaikeita; ne olivat esimerkiksi mustelmia ja pieniä verenpurkaumia (ks. kohta 4.8).

Verenvuototapahtumien mekanismia ei ymmärretä kunnolla.

Antitromboottisia lääkkeitä käyttävillä potilailla saattaa olla suurentunut verenvuotoriski. Antitromboottisten lääkkeiden käytön yhteydessä on noudatettava varovaisuutta ja harkittava lisäseurantaa verenvuodon merkkien havaitsemiseksi, kun samanaikainen käyttö on lääketieteellisesti välttämätöntä. Varfariinia tai muita K-vitamiiniantagonisteja ei pidä käyttää samanaikaisesti Calquence-valmisteen kanssa.

Harkitse Calquence-valmisteen käytön keskeyttämisen hyötyjä ja riskejä; käyttö olisi hyvä keskeyttää ainakin 3 päiväksi sekä ennen leikkausta että sen jälkeen.

Infektiot

Vakavia infektioita (bakteeri-, virus- ja sieni-infektioita), mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapahtumia, on ilmennyt hematologisia maligniteetteja sairastavilla potilailla, jotka ovat saaneet Calquence-valmistetta monoterapiana tai yhdistelmänä obinututsumabin kanssa. Tällaisia infektioita ilmeni pääasiassa ilman asteen 3 tai 4 neutropeniaa; neutropeenisiä infektioita raportoitiin 1,9 %:lla kaikista potilaista. Hepatiitti B -viruksen (HBV) ja herpes zoster -viruksen (HZV) reaktivaation aiheuttamia infektioita, aspergilloosia ja etenevää multifokaalista leukoenkefalopatiaa (PML) on ilmennyt (ks. kohta 4.8).

Virusten reaktivaatio

Hepatiitti B -viruksen reaktivaatiotapauksia on raportoitu Calquence-valmistetta käyttävillä potilailla. Hepatiitti B -viruksen tilanne on selvitettävä ennen Calquence-hoidon aloittamista. Jos potilaan hepatiitti B -serologia on positiivinen, ennen hoidon aloittamista on konsultoitava maksasairauksiin erikoistunutta lääkäriä, ja potilasta on tarkkailtava ja hoidettava paikallisten hoito-ohjeiden mukaisesti hepatiitti B -viruksen reaktivaation ehkäisemiseksi.

Etenevän multifokaalisen leukoenkefalopatian (PML) tapauksia, mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapauksia, on raportoitu Calquence-valmisteen käytön jälkeen. Näissä tapauksissa potilas oli saanut aiemmin tai samanaikaisesti immuunivastetta heikentävää hoitoa. Lääkärien on otettava huomioon PML:n mahdollisuus erotusdiagnostiikassa, jos potilaalle ilmaantuu uusia tai pahenevia neurologisia, kognitiivisia tai käyttäytymiseen liittyviä merkkejä ja oireita. Jos epäillään PML:aa, on tehtävä asianmukaiset diagnostiset arvioinnit ja Calquence-hoito on keskeytettävä, kunnes PML on suljettu pois. Jos asiasta on minkäänlaista epäilystä, potilas on ohjattava neurologin vastaanotolle ja on harkittava asianmukaisia PML:n diagnosoinnin toimenpiteitä. Näitä ovat mm. magneettikuvaus, mieluiten varjoaineella, JC-viruksen DNA:n testaaminen aivo-selkäydinnesteestä sekä toistetut neurologiset arvioinnit.

Tavanomaista estohoitoa on harkittava, jos potilaalla on suurentunut opportunististen infektioiden riski. Potilaan tilaa seurataan infektion merkkien ja oireiden havaitsemiseksi, ja potilaalle annetaan lääketieteellisesti tarkoituksenmukaista hoitoa.

Sytopeniat

Hoidosta aiheutuvia asteen 3 tai 4 sytopenioita, mukaan lukien neutropeniaa, anemiaa ja trombosytopeniaa, ilmeni hematologisia maligniteetteja sairastavilla potilailla, jotka olivat saaneet Calquence-valmistetta monoterapiana tai yhdistelmänä obinututsumabin kanssa. Täydellistä verenkuvaa pitää seurata lääketieteellisen tarpeen mukaan (ks. kohta 4.8).

Sekundaarimaligniteetit

Sekundaarimaligniteetteja, mukaan lukien iho- sekä muita syöpäsairauksia, ilmeni hematologisia maligniteetteja sairastavilla potilailla, jotka olivat saaneet Calquence-valmistetta monoterapiana tai yhdistelmänä obinututsumabin kanssa. Ihosyöpiä raportoitiin yleisesti. Potilaiden tilaa on seurattava ihosyöpien ilmaantumisen havaitsemiseksi, ja potilaita on kehotettava suojautumaan auringolta (ks. kohta 4.8).

Eteisvärinä

Eteisvärinää/eteislepatusta ilmeni hematologisia maligniteetteja sairastavilla potilailla, jotka olivat saaneet Calquence-valmistetta monoterapiana tai yhdistelmänä obinututsumabin kanssa. Potilaita on seurattava eteisvärinän ja eteislepatuksen oireiden (kuten sydämentykytyksen, huimauksen, pyörtymisen, rintakivun tai hengenahdistuksen) varalta, ja EKG on otettava lääketieteellisen tarpeen mukaan (ks. kohdat 4.5 ja 4.2). Jos potilaalle kehittyy eteisvärinää Calquence-hoidon aikana, tromboembolisen sairauden riski on arvioitava perusteellisesti. Jos potilaalla on suuri tromboembolisen sairauden riski, on harkittava tarkkaan kontrolloitua antikoagulanttihoitoa ja muita hoitovaihtoehtoja Calquence-valmisteen sijaan.

Muut lääkevalmisteet

Voimakkaiden CYP3A:n estäjien samanaikainen käyttö Calquence-valmisteen kanssa saattaa suurentaa akalabrutinibialtistusta ja siten suurentaa toksisuusriskiä. Sen sijaan samanaikainen CYP3A:n indusorien käyttö saattaa pienentää akalabrutinibialtistusta, jolloin vaarana on tehon puute. Samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP3A:n estäjien kanssa on vältettävä. Jos tällaisia estäjiä käytetään lyhytaikaisesti (esimerkiksi infektiolääkkeitä enintään seitsemän päivän ajan), Calquence-hoito on keskeytettävä. Potilaiden tilaa on seurattava tarkasti toksisuuden merkkien havaitsemiseksi, jos käytetään keskivahvaa CYP3A:n estäjää (ks. kohdat 4.2 ja 4.5). Samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP3A4:n indusorien kanssa on vältettävä tehon mahdollisen heikkenemisen vuoksi.

Calquence sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Akalabrutinibi ja sen aktiivinen metaboliitti metaboloituvat pääasiassa sytokromi P_{450} -entsyymin 3A4 (CYP3A4) välityksellä, ja molemmat aineet ovat P-gp:n ja rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP) substraatteja.

Vaikuttavat aineet, jotka saattavat suurentaa akalabrutinibin pitoisuutta plasmassa

CYP3A:n/P-gp:n estäjät

Samanaikainen voimakkaan CYP3A:n/P-gp:n estäjän käyttö (200 mg itrakonatsolia kerran vuorokaudessa 5 päivän ajan) suurensi akalabrutinibin C_{max}-arvoa 3,9-kertaisesti ja AUC-arvoa 5,0-kertaisesti terveillä tutkittavilla (N = 17).

Samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP3A:n/P-gp:n estäjien kanssa on vältettävä. Jos käytetään lyhytaikaisesti voimakkaita CYP3A:n/P-gp:n estäjiä (kuten ketokonatsolia, konivaptaania, klaritromysiinia, indinaviiria, itrakonatsolia, ritonaviiria, telapreviiria, posakonatsolia tai vorikonatsolia), Calquence-hoito on keskeytettävä (ks. kohta 4.2).

Keskivahvojen CYP3A:n estäjien samanaikainen anto (400 mg flukonatsolia kerta-annoksena tai 200 mg isavukonatsolia toistuvina annoksina 5 päivän ajan) terveille tutkittaville suurensi akalabrutinibin C_{max}-arvoa ja AUC-arvoa 1,4–2-kertaiseksi samalla kun aktiivisen ACP-5862-

metaboliitin C_{max} ja AUC pienenivät 0,65–0,88-kertaiseksi verrattuna tilanteeseen, jossa akalabrutinibia annettiin ainoana lääkkeenä. Annosta ei tarvitse muuttaa keskivahvojen CYP3A:n estäjien käytön yhteydessä. Potilaan tilaa seurataan tarkasti haittavaikutusten havaitsemiseksi (ks. kohta 4.2).

Vaikuttavat aineet, jotka saattavat pienentää akalabrutinibin pitoisuutta plasmassa

CYP3A:n indusorit

Samanaikainen voimakkaan CYP3A:n indusorin käyttö (600 mg rifampisiinia kerran vuorokaudessa 9 päivän ajan) pienensi akalabrutinibin C_{max}-arvoa 68 % ja AUC-arvoa 77 % terveillä tutkittavilla (N = 24).

Samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP3A:n toiminnan indusorien (kuten fenytoiinin, rifampisiinin tai karbamatsepiinin) kanssa on vältettävä. Samanaikaista hoitoa mäkikuismalla on vältettävä, sillä se saattaa ennalta-arvaamattomasti pienentää akalabrutinibin pitoisuutta plasmassa.

Mahahapon eritystä vähentävät lääkevalmisteet

Akalabrutinibin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja, kun 100 mg:n akalabrutinibitabletti annettiin samanaikaisesti protonipumpun estäjän kanssa (rabepratsoli, 20 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 3 päivän ajan). Akalabrutinibitabletteja voidaan antaa samanaikaisesti mahahapon eritystä vähentävien lääkeaineiden (protonipumpun estäjien, H_2-reseptorin salpaajien, antasidien) kanssa, toisin kuin akalabrutinibikapseleita, joiden imeytyminen heikkenee, kun niitä annetaan samanaikaisesti mahahapon eritystä vähentävien lääkeaineiden kanssa.

Vaikuttavat aineet, joiden pitoisuuksia plasmassa Calquence saattaa muuttaa

CYP3A:n substraatit

In vitro -tietojen perusteella ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että akalabrutinibi on CYP3A4:n estäjä suolistossa ja saattaa suurentaa altistusta suoliston CYP3A-metabolialle herkille CYP3A4:n substraateille. Varovaisuutta on noudatettava, jos käytetään samanaikaisesti akalabrutinibia ja suun kautta otettavia CYP3A4:n substraatteja, joilla on kapea terapeuttinen alue (esim. siklosporiinia, ergotamiinia tai pimotsidia).

Akalabrutinibin vaikutus CYP1A2:n substraatteihin

In vitro -tutkimusten mukaan akalabrutinibi indusoi CYP1A2:ta. Akalabrutinibin samanaikainen käyttö CYP1A2:n substraattien (kuten teofylliinin tai kofeiinin) kanssa saattaa pienentää altistusta niille.

Akalabrutinibin ja sen aktiivisen metaboliitin ACP-5862:n vaikutukset lääkeaineiden kuljetusjärjestelmiin

Akalabrutinibi saattaa suurentaa altistusta samanaikaisesti käytetyille BCRP:n substraateille (kuten metotreksaatille) estämällä BCRP:ia suolistossa (ks. kohta 5.2). Maha-suolikanavassa ilmenevien yhteisvaikutusten mahdollisuuden minimoimiseksi suun kautta otettavat BCRP:n substraatit, joilla on kapea terapeuttinen alue, kuten metotreksaatti, on otettava vähintään 6 tuntia ennen akalabrutinibin ottamista tai vähintään 6 tuntia sen ottamisen jälkeen.

ACP-5862 saattaa suurentaa altistusta samanaikaisesti käytetyille MATE1:n substraateille (kuten metformiinille) estämällä MATE1:tä (ks. kohta 5.2). Jos potilaat käyttävät samanaikaisesti Calquence-valmisteen kanssa lääkevalmisteita, joiden dispositio riippuu MATE1:stä (kuten metformiinia), heidän tilaansa on seurattava muuttuneeseen siedettävyyteen viittaavien merkkien havaitsemiseksi. Siedettävyys voi muuttua sen seurauksena, että altistus Calquence-hoidon aikana samanaikaisesti käytettävälle lääkitykselle suurenee.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on kehotettava välttämään raskaaksi tulemista Calquence-hoidon aikana.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja akalabrutinibin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa tehtyjen havaintojen perusteella akalabrutinibialtistus raskauden aikana saattaa aiheuttaa sikiöön kohdistuvan riskin. Rotilla havaittiin synnytyshäiriöitä (vaikea tai pitkittynyt synnytys), ja valmisteen antamiseen tiineille kaneille liittyi sikiön kasvun hidastumista (ks. kohta 5.3).

Calquence-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa akalabrutinibilla.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö akalabrutinibi ihmisen rintamaitoon. Ei ole olemassa tietoa akalabrutinibin vaikutuksista imetettävään lapseen tai maidoneritykseen. Imettävien rottien maidossa havaittiin akalabrutinibia ja sen aktiivista metaboliittia. Imetettävään lapseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Imettäviä äitejä kehotetaan olemaan imettämättä Calquence-hoidon aikana ja kahden vuorokauden ajan viimeisen annoksen ottamisen jälkeen.

Hedelmällisyys

Calquence-valmisteen vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Ei-kliinisessä akalabrutinibitutkimuksessa koiras- ja naarasrotilla ei havaittu hedelmällisyysparametreihin kohdistuvia haitallisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Calquence-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Akalabrutinibihoidon aikana on kuitenkin raportoitu uupumusta ja huimausta, ja jos potilaalla on tällaisia oireita, häntä on kehotettava olemaan ajamatta tai käyttämättä koneita, kunnes oireet ovat lievittyneet.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Niillä 1 040 potilaalla, jotka saivat Calquence-monoterapiaa, yleisimmin (≥ 20 %) raportoituja minkä tahansa vaikeusasteen haittavaikutuksia olivat infektio (66,7 %), päänsärky (37,8 %), ripuli (36,7 %), mustelmat (34,1 %), tuki- ja liikuntaelinperäinen kipu (33,1 %), pahoinvointi (21,7 %), uupumus (21,3 %), yskä (21 %) ja ihottuma (20,3 %). Yleisimmin (≥ 5 %) raportoituja vaikeusasteen ≥ 3 haittavaikutuksia olivat infektio (17,6 %), leukopenia (14,3 %), neutropenia (14,2 %) ja anemia (7,8 %).

Niillä 223 potilaalla, jotka saivat Calquence-yhdistelmähoitoa, yleisimmin (≥ 20 %) raportoituja minkä tahansa vaikeusasteen haittavaikutuksia olivat infektio (74 %), tuki- ja liikuntaelinperäinen kipu (44,8 %), ripuli (43,9 %), päänsärky (43 %), leukopenia (31,8 %), neutropenia (31,8 %), yskä (30,5 %), uupumus (30,5 %), nivelkipu (26,9 %), pahoinvointi (26,9 %), huimaus (23,8 %) ja ummetus (20,2 %). Yleisimmin (≥ 5 %) raportoituja vaikeusasteen ≥ 3 haittavaikutuksia olivat leukopenia (30 %), neutropenia (30 %), infektio (21,5 %), trombosytopenia (9 %) ja anemia (5,8 %).

Haittavaikutustaulukko

Seuraavia haittavaikutuksia on todettu kliinisissä tutkimuksissa, joissa potilaat saivat Calquence-valmistetta hematologisten maligniteettien hoitoon. Calquence-hoidon keston mediaani yhdistetyssä tutkimusaineistossa oli 26,2 kuukautta.

Haittavaikutukset on lueteltu MedDRAn elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti. Kussakin elinjärjestelmäluokassa haittavaikutukset on jaoteltu esiintymistiheyden mukaan niin, että yleisimmät haittavaikutukset mainitaan ensin. Lisäksi haittavaikutusten esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100), harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000), hyvin harvinainen (< 1/10 000), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 3. Haittavaikutukset* hematologisia maligniteetteja sairastavilla potilailla, jotka ovat saaneet akalabrutinibi-monoterapiaa (n = 1 040)

MedDRAn elinjärjestelmä-luokka	MedDRA-termi	Kokonaisesiintymistiheys (kaikki CTCAE-asteet)	Esiintymistiheys, CTCAE-aste ≥ 3[†]
Infektiot	Ylähengitystieinfektio	Hyvin yleinen (22 %)	0,8 %
	Sinuiitti	Hyvin yleinen (10,7 %)	0,3 %
	Keuhkokuume	Yleinen (8,7 %)	5,1 %
	Virtsatieinfektio	Yleinen (8,5 %)	1,5 %
	Nenänielun tulehdus	Yleinen (7,4 %)	0 %
	Keuhkoputkitulehdus	Yleinen (7,6 %)	0,3 %
	Herpesvirusinfektiot[†]	Yleinen (5,9 %)	0,7 %
	Aspergillus-infektiot[†]	Melko harvinainen (0,5 %)	0,4 %
	Hepatiitti B -viruksen reaktivaatio	Melko harvinainen (0,1 %)	0,1 %
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet	Sekundaarimaligniteetti[†] Ei-melanoottinen ihosyöpä[†] Muu sekundaarimaligniteetti kuin ei-melanoottinen ihosyöpä[†]	Hyvin yleinen (12,2 %) Yleinen (6,6 %) Yleinen (6,5 %)	4,1 % 0,5 % 3,8 %
Veri ja imukudos	Neutropenia[†]	Hyvin yleinen (15,7 %)	14,2 %
	Anemia[†]	Hyvin yleinen (13,8 %)	7,8 %
	Trombosytopenia[†]	Yleinen (8,9 %)	4,8 %
	Lymfosytoosi	Melko harvinainen (0,3 %)	0,2 %
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Tuumorilyysioireyhtymä[±]	Melko harvinainen (0,5 %)	0,4 %
Hermosto	Päänsärky	Hyvin yleinen (37,8 %)	1,1 %
	Huimaus	Hyvin yleinen (13,4 %)	0,2 %
Sydän	Eteisvärinä/eteislepatus[†]	Yleinen (4,4 %)	1,3 %

Verisuonisto	Mustelmien muodostuminen[†] Ruhjevamma Pienet verenpurkaumat Mustelmat	Hyvin yleinen (34,1 %) Hyvin yleinen (21,7 %) Hyvin yleinen (10,7 %) Yleinen (6,3 %)	0 % 0 % 0 % 0 %
	Verenvuoto/verenpurkauma[†] Maha-suolikanavan verenvuoto Kallonsisäinen verenvuoto	Hyvin yleinen (12,6 %) Yleinen (2,3 %) Yleinen (1 %)	1,8 % 0,6 % 0,5 %
	Hypertensio[†]	Yleinen (7,6 %)	3,5 %
	Nenäverenvuoto	Yleinen (7 %)	0,3 %
Ruoansulatus-elimistö	Ripuli	Hyvin yleinen (36,7 %)	2,6 %
	Pahoinvointi	Hyvin yleinen (21,7 %)	1,2 %
	Ummetus	Hyvin yleinen (14,5 %)	0,1 %
	Oksentelu	Hyvin yleinen (13,3 %)	0,9 %
	Vatsakipu[†]	Hyvin yleinen (12,5 %)	1 %
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma[†]	Hyvin yleinen (20,3 %)	0,6 %
Luusto, lihakset ja sidekudos	Tuki- ja liikuntaelinperäinen kipu[†]	Hyvin yleinen (33,1 %)	1,5 %
	Nivelkipu	Hyvin yleinen (19,1 %)	0,7 %
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Uupumus	Hyvin yleinen (21,3 %)	1,7 %
	Voimattomuus	Yleinen (5,3 %)	0,8 %
Tutkimukset[¶] **(Löydökset perustuvat koetuloksiin)**	Hemoglobiiniarvon pieneneminen[§]	Hyvin yleinen (42,6 %)	10,1 %
	Absoluuttisen neutrofiilimäärän pieneneminen[§]	Hyvin yleinen (41,8 %)	20,7 %
	Verihiutalemäärän pieneneminen[§]	Hyvin yleinen (31,1 %)	6,9 %

[*] NCI:n CTCAE-luokituksen (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.03 mukaan.
[†] Sisältää useita haittavaikutustermejä.
[±] Yksi lääkkeen aiheuttaman tuumorilyysioireyhtymän tapaus havaittiin ASCEND-tutkimuksen akalabrutinibihaarassa.
§ Tarkoittaa laboratoriolöydösten ilmaantuvuutta, ei raportoitujen haittatapahtumien ilmaantuvuutta.
¶ Ilmoitetaan CTCAE-asteina.

Taulukko 4. Haittavaikutukset* hematologisia maligniteetteja sairastavilla potilailla, jotka ovat saaneet akalabrutinibi-yhdistelmähoitoa (n = 223)

MedDRAn elinjärjestelmä-luokka	MedDRA-termi	Kokonaisesiintymistiheys (kaikki CTCAE-asteet)	Esiintymistiheys, CTCAE-aste ≥ 3[†]
Infektiot	Ylähengitystieinfektio	Hyvin yleinen (31,4 %)	1,8 %
	Sinuiitti	Hyvin yleinen (15,2 %)	0,4 %
	Nenänielutulehdus	Hyvin yleinen (13,5 %)	0,4 %
	Virtsatieinfektio	Hyvin yleinen (13 %)	0,9 %

	Keuhkokuume	Hyvin yleinen (10,8 %)	5,4 %
	Keuhkoputkitulehdus	Yleinen (9,9 %)	0 %
	Herpesvirusinfektiot†	Yleinen (6,7 %)	1,3 %
	Etenevä multifokaalinen leukoenkefalopatia	Melko harvinainen (0,4 %)	0,4 %
	Hepatiitti B -viruksen reaktivaatio	Melko harvinainen (0,9 %)	0,1 %
	Aspergillus-infektiot†	Hyvin harvinainen (0 %)	0 %
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet	Sekundaarimaligniteetti† Ei-melanoottinen ihosyöpä† Muu sekundaarimaligniteetti kuin ei-melanoottinen ihosyöpä†	Hyvin yleinen (13 %) Yleinen (7,6 %) Yleinen (6,3 %)	4,0 % 0,4 % 3,6 %
Veri ja imukudos	Neutropenia†	Hyvin yleinen (31,8 %)	30 %
	Trombosytopenia†	Hyvin yleinen (13,9 %)	9 %
	Anemia†	Hyvin yleinen (11,7 %)	5,8 %
	Lymfosytoosi	Melko harvinainen (0,4 %)	0,4 %
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Tuumorilyysioireyhtymä±	Melko harvinainen (1,8 %)	1,3 %
Hermosto	Päänsärky	Hyvin yleinen (43 %)	0,9 %
	Huimaus	Hyvin yleinen (23,8 %)	0 %
Sydän	Eteisvärinä/eteislepatus†	Yleinen (3,1 %)	0,9 %
Verisuonisto	Mustelmien muodostuminen† Ruhjevamma Pienet verenpurkaumat Mustelmat	Hyvin yleinen (38,6 %) Hyvin yleinen (27,4 %) Hyvin yleinen (11,2 %) Yleinen (3,1 %)	0 % 0 % 0 % 0 %
	Verenvuoto/verenpurkauma† Maha-suolikanavan verenvuoto Kallonsisäinen verenvuoto	Hyvin yleinen (17,5 %) Yleinen (3,6 %) Melko harvinainen (0,9 %)	1,3 % 0,9 % 0 %
	Hypertensio†	Hyvin yleinen (13,5 %)	3,6 %
	Nenäverenvuoto	Yleinen (8,5 %)	0 %
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Hyvin yleinen (43,9 %)	4,5 %
	Pahoinvointi	Hyvin yleinen (26,9 %)	0 %
	Ummetus	Hyvin yleinen (20,2 %)	0 %
	Oksentelu	Hyvin yleinen (19,3 %)	0,9 %
	Vatsakipu†	Hyvin yleinen (14,8 %)	1,3 %
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma†	Hyvin yleinen (30,9 %)	1,8 %
	Tuki- ja liikuntaelinperäinen kipu†	Hyvin yleinen (44,8 %)	2,2 %

Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu	Hyvin yleinen (26,9 %)	1,3 %
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Uupumus	Hyvin yleinen (30,5 %)	1,8 %
	Voimattomuus	Yleinen (7,6 %)	0,4 %
Tutkimukset¶ (Löydökset perustuvat koetuloksiin)	Absoluuttisen neutrofiilimäärän pieneneminen§	Hyvin yleinen (57,4 %)	35 %
	Verihiutalemäärän pieneneminen§	Hyvin yleinen (46,2 %)	10,8 %
	Hemoglobiiniarvon pieneneminen§	Hyvin yleinen (43,9 %)	9 %

* NCI:n CTCAE-luokituksen (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.03 mukaan.
† Sisältää useita haittavaikutustermejä.
± Yksi lääkkeen aiheuttaman tuumorilyysioireyhtymän tapaus havaittiin ASCEND-tutkimuksen akalabrutinibihaarassa.
§ Tarkoittaa laboratoriolöydösten ilmaantuvuutta, ei raportoitujen haittatapahtumien ilmaantuvuutta.
¶ Ilmoitetaan CTCAE-asteina.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Hoidon lopettaminen ja annoksen pienentäminen haittavaikutusten vuoksi

Calquence-monoterapiaa saaneista 1 040 potilaasta 9,3 %:n raportoitiin lopettaneen hoidon haittavaikutusten vuoksi. Pääasiallisia hoidon lopettamiseen johtaneita haittavaikutuksia olivat mm. keuhkokuume, trombosytopenia ja ripuli. Haittavaikutuksista johtunutta annoksen pienentämistä raportoitiin 4,2 %:lla potilaista. Pääasiallisia annoksen pienentämiseen johtaneita haittavaikutuksia olivat mm. hepatiitti B -viruksen reaktivaatio, sepsis ja ripuli.

Calquence-yhdistelmähoitoa saaneista 223 potilaasta 10,8 %:n raportoitiin lopettaneen hoidon haittavaikutusten takia. Pääasiallisia hoidon lopettamiseen johtaneita haittavaikutuksia olivat mm. keuhkokuume, trombosytopenia ja ripuli. Haittavaikutuksista johtunutta annoksen pienentämistä raportoitiin 6,7 %:lla potilaista. Pääasiallisia annoksen pienentämiseen johtaneita haittavaikutuksia olivat mm. neutropenia, ripuli ja oksentelu.

Iäkkäät potilaat

Kliinisiin Calquence-monoterapiatutkimuksiin osallistuneista 1 040 potilaasta 41 % oli yli 65-vuotiaita ja alle 75-vuotiaita ja 22 % oli vähintään 75-vuotiaita. Kliinisesti merkityksellisiä eroja turvallisuudessa tai tehossa ei havaittu ≥ 65-vuotiaiden ja sitä nuorempien välillä.

Niistä 223 potilaasta, jotka osallistuivat Calquence-valmisteen ja obinututsumabin yhdistelmähoidolla tehtyihin kliinisiin tutkimuksiin, 47 % oli yli 65-vuotiaita ja alle 75-vuotiaita ja 26 % oli vähintään 75-vuotiaita. Kliinisesti merkityksellisiä eroja turvallisuudessa tai tehossa ei havaittu ≥ 65-vuotiaiden ja sitä nuorempien välillä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Akalabrutinibin yliannostukseen ei ole spesifistä hoitoa, eikä yliannostuksen oireita ole varmistettu. Yliannostustapauksessa potilaan tilaa täytyy seurata tarkasti haittavaikutusten merkkien ja oireiden havaitsemiseksi, ja asianmukainen oireenmukainen hoito on aloitettava.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EL02.

Vaikutusmekanismi

Akalabrutinibi on selektiivinen Brutonin tyrosiinikinaasin (BTK) estäjä. BTK on B-soluantigeenireseptori- (BCR-) ja sytokiinireseptorireittien signaalimolekyyli. B-soluissa BTK-signaalivälitys saa aikaan B-solujen säilymisen elossa ja proliferaation, ja sitä tarvitaan soluadheesioon, soluliikenteeseen ja solujen kemotaksikseen.

Akalabrutinibi ja sen aktiivinen metaboliitti ACP-5862 muodostavat kovalenttisen sidoksen BTK:n aktiivisen kohdan kysteiinitähteeseen, mikä johtaa BTK:n palautumattomaan inaktivaatioon, jolloin off-target -yhteisvaikutuksia on erittäin vähän.

Farmakodynaamiset vaikutukset

B-solusyöpiä sairastavilla potilailla, jotka saivat 100 mg akalabrutinibia kaksi kertaa vuorokaudessa, BTK:iin sitoutumisen mediaani vakaassa tilassa ääreisveressä pysyi tasolla ≥ 95 % yli 12 tunnin ajan, minkä ansiosta BTK:n inaktivaatio säilyi koko suositellun annosvälin ajan.

Sydämen elektrofysiologia

Akalabrutinibin vaikutusta QTc-aikaan arvioitiin 46 terveellä mies- ja naistutkittavalla satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa kattavassa QT-tutkimuksessa, jossa käytettiin lumelääkettä ja positiivisia vertailuvalmisteita. Käytettäessä annosta, joka oli suurempi kuin terapeuttinen annos (4 kertaa suositeltu enimmäisannos), Calquence ei pidentänyt QT/QTc-aikaa kliinisesti merkittävästi (esim. enintään 10 ms) (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.3).

Kliininen teho ja turvallisuus

Aiemmin hoitamatonta kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavat potilaat

Calquence-valmisteen turvallisuutta ja tehoa aiemmin hoitamattoman kroonisen lymfaattisen leukemian hoidossa arvioitiin satunnaistetussa, avoimessa vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa (ELEVATE-TN), johon osallistui 535 potilasta. Potilaat saivat joko Calquence-valmistetta ja obinututsumabia, Calquence-valmistetta monoterapiana tai obinututsumabia ja klorambusiilia. ELEVATE-TN-tutkimuksessa oli mukana vähintään 65-vuotiaita potilaita sekä 18–65-vuotiaita potilaita, joilla oli muita samanaikaisia sairauksia. 27,9 %:lla potilaista kreatiniinipuhdistuma oli < 60 ml/min. Alle 65-vuotiaista potilaista 16,1 %:lla CIRS-G-pistemäärän (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics) mediaani oli 8. Tutkimuksessa potilaille sallittiin antitromboottisten lääkkeiden käyttö. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, jotka tarvitsivat varfariinia tai vastaavaa K-vitamiiniantagonistia antikoagulaatiohoitona.

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 kolmeen hoitohaaraan, joissa he saivat

- Calquence-valmistetta ja obinututsumabia (Calquence+G): Calquence-valmistetta annettiin 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa hoitojakson 1 päivästä 1 alkaen siihen asti, että tauti eteni

tai ilmeni toksisuutta, jota ei voitu hyväksyä. Obinututsumabia annettiin hoitojakson 2 päivästä 1 alkaen enintään 6 hoitojakson ajan. Obinututsumabia annettiin 1 000 mg hoitojakson 2 päivinä 1 ja 2 (100 mg päivänä 1 ja 900 mg päivänä 2), 8 ja 15 ja sen jälkeen 1 000 mg hoitojaksojen 3–7 päivänä 1. Kaikkien hoitojaksojen pituus oli 28 päivää.

- Calquence-valmistetta monoterapiana: Calquence-valmistetta annettiin 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa siihen asti, että tauti eteni tai ilmeni toksisuutta, jota ei voitu hyväksyä.
- obinututsumabia ja klorambusiilia (GClb): Obinututsumabia ja klorambusiilia annettiin enintään 6 hoitojakson ajan. Obinututsumabia annettiin 1 000 mg hoitojakson 1 päivinä 1 ja 2 (100 mg päivänä 1 ja 900 mg päivänä 2), 8 ja 15 ja sen jälkeen 1 000 mg hoitojaksojen 2–6 päivänä 1. Klorambusiilia annettiin 0,5 mg/kg hoitojaksojen 1–6 päivinä 1 ja 15. Kaikkien hoitojaksojen pituus oli 28 päivää.

Potilaat stratifioitiin 17p-deleetion (mutaatio vs. ei mutaatiota), ECOG-toimintakykyluokan (0 tai 1 vs. 2) ja maantieteellisen alueen (Pohjois-Amerikka ja Länsi-Eurooppa vs. muut) mukaan. Kun taudin eteneminen oli vahvistettu, 45 GClb-haaraan satunnaistettua potilasta siirrettiin saamaan Calquence-valmistetta monoterapiana. Taulukossa 5 on esitetty yhteenveto tutkimuspopulaation demografisista tiedoista ja sairauden ominaispiirteistä lähtötilanteessa.

Taulukko 5. Potilaiden ominaisuudet lähtötilanteessa aiemmin hoitamatonta kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla (ELEVATE-TN)

Ominaisuus	**Calquence ja obinututsumabi N = 179**	**Calquence-monoterapia N = 179**	**Obinututsumabi ja klorambusiili N = 177**
Ikä vuosina; mediaani (vaihteluväli)	70 (41–88)	70 (44–87)	71 (46–91)
Miehiä; %	62	62	59,9
Valkoihoisia; %	91,6	95	93,2
ECOG-toimintakykyluokka 0–1; %	94,4	92,2	94,4
Diagnoosista kuluneen ajan mediaani (kk)	30,5	24,4	30,7
Syöpäsolujen kertyminen imusolmukkeisiin ja muihin elimiin, imusolmukkeet ≥ 5 cm; %	25,7	38	31,1
Sytogenetiikka/FISH-kategoria; %			
17p-deleetio	9,5	8,9	9
11q-deleetio	17,3	17,3	18,6
TP53-mutaatio	11,7	10,6	11,9
Mutatoitumaton IGHV	57,5	66,5	65,5
Kompleksinen karyotyyppi (≥ 3 poikkeavuutta)	16,2	17,3	18,1
Rai-luokka; %			
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

Ensisijainen päätetapahtuma oli etenemättömyysaika (PFS) Calquence+G-haarassa verrattuna GClb-haaraan riippumattoman arviointikomitean (Independent Review Committee, IRC) arvioimana vuoden 2008 IWCLL-kriteerien (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia) mukaisesti niin, että kriteereihin oli sisällytetty hoitoon liittyvää lymfosytoosia koskeva selvitys (Cheson 2012). Seuranta-ajan mediaani oli 28,3 kuukautta, ja IRC:n arvioima etenemättömyysaika osoitti, että taudin etenemisen tai kuoleman riski oli aiemmin hoitamatonta kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla 90 % pienempi Calquence+G-haarassa kuin GClb-haarassa. Tulos oli tilastollisesti merkitsevä. Tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 6.

Taulukko 6. IRC:n arvioiden mukaiset tehoa koskevat tulokset kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla (ELEVATE-TN)

	Calquence ja obinututsumabi N = 179	Calquence-monoterapia N = 179	Obinututsumabi ja klorambusiili N = 177
Etenemättömyysaika*			
Tapahtumien määrä (%)	14 (7,8)	26 (14,5)	93 (52,5)
Etenevä tauti, n (%)	9 (5)	20 (11,2)	82 (46,3)
Kuolemat (%)	5 (2,8)	6 (3,4)	11 (6,2)
Mediaani (95 %:n luottamusväli), kk	Ei saavutettu	Ei saavutettu (34,2, ei saavutettu)	22,6 (20,2, 27,6)
HR† (95 %:n luottamusväli)	0,10 (0,06, 0,17)	0,20 (0,13, 0,30)	-
p-arvo	< 0,0001	< 0,0001	-
24 kk:n arvio, % (95 %:n luottamusväli)	92,7 (87,4, 95,8)	87,3 (80,9, 91,7)	46,7 (38,5, 54,6)
Kokonaiselossaoloaika[a]			
Kuolemat (%)	9 (5)	11 (6,1)	17 (9,6)
HR (95 %:n luottamusväli) †	0,47 (0,21, 1,06)	0,60 (0,28, 1,27)	-
Paras kokonaisvasteluku (ORR)* (CR + CRi + nPR + PR)			
ORR, n (%) (95 %:n luottamusväli)	168 (93,9) (89,3, 96,5)	153 (85,5) (79,6, 89,9)	139 (78,5) (71,9, 83,9)
p-arvo	< 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)

HR = riskitiheyksien suhde; CR = täydellinen vaste; CRi = täydellinen vaste ilman veriarvojen täydellistä palautumista; nPR = nodulaarinen osittainen vaste; PR = osittainen vaste.
* IRC:n arvion mukaan
† Ositetun Coxin verrannollisten riskitiheyksien mallin mukaan
[a] Kokonaiselossaoloajan mediaania ei saavutettu molemmissa hoitohaaroissa.

Calquence-hoidon (obinututsumabin kanssa tai ilman obinututsumabia) yhteydessä todettua etenemättömyysaikaa koskevat tulokset olivat yhdenmukaiset kaikissa alaryhmissä, myös suuren riskin ryhmissä. Korkean riskin (17p-deleetio, 11q-deleetio, TP53-mutaatio tai mutatoitumaton IGHV) kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla tutkittavilla etenemättömyysaikaa koskeva riskitiheyksien suhde oli 0,08 [95 %:n luottamusväli (0,04, 0,15)], kun verrattiin Calquence-valmistetta ja obinututsumabia saaneiden ryhmää obinututsumabia ja klorambusiilia saaneisiin, ja 0,13 [95 %:n luottamusväli (0,08, 0,21)] verrattaessa pelkästään Calquence-valmistetta saaneita obinututsumabia ja klorambusiilia saaneisiin.

Taulukko 7. Etenemättömyysajan alaryhmäanalyysi (ELEVATE-TN-tutkimus)

	Calquence-monoterapia			Calquence+G		
	N	HR	95 %:n luottamusväli	N	HR	95 %:n luottamus-väli
Kaikki tutkittavat	179	0,20	(0,13, 0,30)	179	0,10	(0,06, 0,17)
Del 17P						
Kyllä	19	0,20	(0,06, 0,64)	21	0,13	(0,04, 0,46)
Ei	160	0,20	(0,12, 0,31)	158	0,09	(0,05, 0,17)

TP53-mutaatio Kyllä Ei	19 160	0,15 0,20	(0,05, 0,46) (0,12, 0,32)	21 158	0,04 0,11	(0,01, 0,22) (0,06, 0,20)
Del 17P tai/ja TP53-mutaatio Kyllä Ei	23 156	0,23 0,19	(0,09, 0,61) (0,11, 0,31)	25 154	0,10 0,10	(0,03, 0,34) (0,05, 0,18)
IGHV-mutaatio Mutatoitunut Mutatoitumaton	58 119	0,69 0,11	(0,31, 1,56) (0,07, 0,19)	74 103	0,15 0,08	(0,04, 0,52) (0,04, 0,16)
Del 11q Kyllä Ei	31 148	0,07 0,26	(0,02, 0,22) (0,16, 0,41)	31 148	0,09 0,10	(0,03, 0,26) (0,05, 0,20)
Kompleksinen karyotyyppi Kyllä Ei	31 117	0,10 0,27	(0,03, 0,33) (0,16, 0,46)	29 126	0,09 0,11	(0,03, 0,29) (0,05, 0,21)

HR = riskitiheyksien suhde

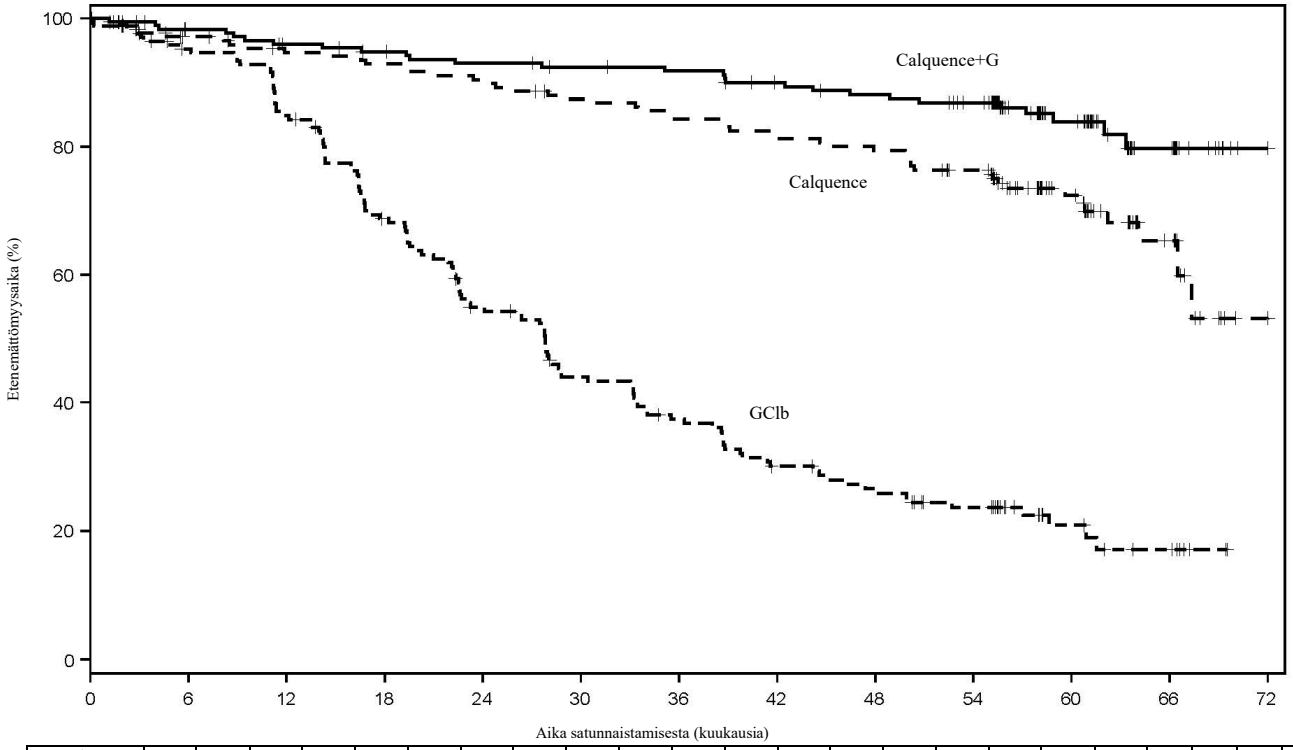
Pitkän aikavälin tietojen osalta seuranta-ajan mediaani oli 58,2 kuukautta Calquence+G-haarassa, 58,1 kuukautta Calquence-haarassa ja 58,2 kuukautta GClb-haarassa. Tutkijan arvioiman etenemättömyysajan mediaania ei ollut saavutettu Calquence+G-haarassa eikä Calquence-monoterapian haarassa, ja GClb-haarassa se oli 27,8 kuukautta. Tuoreimpaan tiedonkeruun katkaisupäivään mennessä yhteensä 72 potilasta (40,7 %), jotka oli alun perin satunnaistettu GClb-haaraan, oli siirretty saamaan Calquence-monoterapiaa. Kokonaiselossaoloajan mediaania ei ollut saavutettu missään haarassa, ja tutkimuksessa oli tapahtunut yhteensä 76 kuolemaa: 18 (10,1 %) Calquence+G-haarassa, 30 (16,8 %) Calquence-monoterapian haarassa ja 28 (15,8 %) GClb-haarassa.

Taulukko 8. Tutkijan arvioiden mukaiset tehoa koskevat tulokset kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla (ELEVATE-TN)

	Calquence ja obinututsumabi N = 179	**Calquence-monoterapia N = 179**	**Obinututsumabi ja klorambusiili N = 177**
Etenemättömyysaika			
Tapahtumien määrä (%)	27 (15,1)	50 (27,9)	124 (70,1)
Etenevä tauti, n (%)	14 (7,8)	30 (16,8)	112 (63,3)
Kuolemat (%)	13 (7,3)	20 (11,2)	12 (6,8)
Mediaani (95 %:n luottamusväli), kk*	Ei saavutettu	Ei saavutettu (66,5, ei saavutettu)	27,8 (22,6, 33,2)
HR† (95 %:n luottamusväli)	0,11 (0,07, 0,16)	0,21 (0,15, 0,30)	-
Kokonaiselossaoloaika			
Kuolemat (%)	18 (10,1)	30 (16,8)	28 (15,8)
HR (95 %:n luottamusväli)†	0,55 (0,30, 0,99)	0,98 (0,58, 1,64)	-

HR = riskitiheyksien suhde
* 95 %:n luottamusväli perustuu Kaplan–Meier-arvioon.
†Arvio perustuu ositettuun Coxin verrannollisten riskitiheyksien malliin riskitiheyksien suhteen (95 %:n luottamusvälin) osalta; stratifiointitekijänä oli 17p-deleetio (kyllä vs. ei).

Kuva 1. Tutkijan arvioiman etenemättömyysajan Kaplan–Meier-käyrä kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla (ELEVATE-TN, ITT-populaatio)



Kuukautta	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

Kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavat potilaat, jotka olivat saaneet aiemmin vähintään yhtä hoitoa

Calquence-valmisteen tehoa ja turvallisuutta uusiutuneen tai refraktaarisen kroonisen lymfaattisen leukemian hoidossa arvioitiin satunnaistetussa, avoimessa vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa (ASCEND). Siihen osallistui 310 potilasta, jotka olivat saaneet aiemmin vähintään yhtä hoitoa (ei BCL-2-estäjiä tai B-solureseptorin estäjiä). Potilaat saivat Calquence-valmistetta monoterapiana tai tutkijan valinnan mukaan joko idelalisibia ja rituksimabia tai bendamustiinia ja rituksimabia. Tutkimuksessa potilaille sallittiin antitromboottisten lääkkeiden käyttö. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, jotka tarvitsivat varfariinia tai vastaavaa K-vitamiiniantagonistia antikoagulaatiohoitona.

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko

- Calquence-valmistetta 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa siihen asti, että tauti eteni tai ilmeni toksisuutta, jota ei voitu hyväksyä, tai
- tutkijan valinnan mukaan
  - idelalisibia 150 mg kaksi kertaa vuorokaudessa yhdistelmänä rituksimabin kanssa. Rituksimabia annettiin 375 mg/m^2:n annos laskimoon ensimmäisen hoitojakson päivänä 1, sitten neljä 500 mg/m^2:n annosta laskimoon 2 viikon välein ja sen jälkeen kolme annosta 4 viikon välein, niin että infuusioita oli yhteensä kahdeksan.
  - bendamustiinia 70 mg/m^2 (kunkin 28 päivän mittaisen hoitojakson päivinä 1 ja 2) yhdistelmänä rituksimabin kanssa (375 mg/m^2/500 mg/m^2) kunkin 28 päivän mittaisen hoitojakson päivänä 1 (enintään 6 hoitojakson ajan).

Potilaat stratifioitiin 17p-deleetion (mutaatio vs. ei mutaatiota), ECOG-toimintakykyluokan (0 tai 1 vs. 2) ja aiempien hoitojen lukumäärän (1–3 vs. ≥ 4) mukaan. Tutkijan valinnan mukaan joko idelalisibia ja rituksimabia tai bendamustiinia ja rituksimabia saamaan satunnaistetuista potilaista 35 potilasta siirrettiin saamaan Calquence-valmistetta, kun taudin eteneminen oli vahvistettu. Taulukossa 9 on esitetty yhteenveto tutkimuspopulaation demografisista tiedoista ja sairauden ominaispiirteistä lähtötilanteessa.

Taulukko 9. Potilaiden ominaisuudet lähtötilanteessa kroonista lymfaattista leukemiaa (KLL) sairastavilla potilailla (ASCEND)

Ominaisuus	Calquence-monoterapia N = 155	Tutkijan valitsema hoito: idelalisibi ja rituksimabi (IR) tai bendamustiini ja rituksimabi (BR) N = 155
Ikä vuosina; mediaani (vaihteluväli)	68 (32–89)	67 (34–90)
Miehiä; %	69,7	64,5
Valkoihoisia; %	93,5	91,0
ECOG-toimintakykyluokka; %		
0	37,4	35,5
1	50,3	51,0
2	12,3	13,5
Diagnoosista kuluneen ajan mediaani (kk)	85,3	79,0
Syöpäsolujen kertyminen imusolmukkeisiin ja muihin elimiin, imusolmukkeet ≥ 5 cm; %	49,0	48,4
Aiempien KLL-hoitojen määrän mediaani (vaihteluväli)	1 (1–8)	2 (1–10)
Aiempien KLL-hoitojen määrä; %		
1	52,9	43,2
2	25,8	29,7
3	11,0	15,5
≥ 4	10,3	11,6
Sytogenetiikka/FISH-kategoria; %		
17p-deleetio	18,1	13,5
11q-deleetio	25,2	28,4
TP53-mutaatio	25,2	21,9
Mutatoitumaton IGHV	76,1	80,6
Kompleksinen karyotyyppi (≥ 3 poikkeavuutta)	32,3	29,7
Rai-luokka; %		
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

Ensisijainen päätetapahtuma oli IRC:n IWCLL 2008 -kriteerien mukaan arvioitu etenemättömyysaika niin, että kriteereihin oli sisällytetty hoitoon liittyvää lymfosytoosia koskeva selvitys (Cheson 2012). Kun seuranta-ajan mediaani oli 16,1 kuukautta, etenemättömyysaika osoitti, että kuoleman tai taudin etenemisen riski oli Calquence-ryhmän potilailla pienentynyt tilastollisesti merkitsevästi 69 %. Tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 10. Etenemättömyysajan Kaplan–Meier-käyrä on esitetty kuvassa 2.

Taulukko 10. IRC:n arvioiden mukaiset tehoa koskevat tulokset kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla (ASCEND)

	Calquence-monoterapia N = 155	Tutkijan valitsema hoito: idelalisibi ja rituksimabi (IR) tai bendamustiini ja rituksimabi (BR) N = 155
Etenemättömyysaika*		
Tapahtumien määrä (%)	27 (17,4)	68 (43,9)

	Calquence-monoterapia N = 155	**Tutkijan valitsema hoito: idelalisibi ja rituksimabi (IR) tai bendamustiini ja rituksimabi (BR) N = 155**
Etenevä tauti, n (%)	19 (12,3)	59 (38,1)
Kuolemat (%)	8 (5,2)	9 (5,8)
Mediaani (95 %:n luottamusväli), kk	Ei saavutettu	16,5 (14,0, 17,1)
HR† (95 %:n luottamusväli)	0,31 (0,20, 0,49)	
p-arvo	< 0,0001	
15 kk:n arvio, % (95 %:n luottamusväli)	82,6 (75,0, 88,1)	54,9 (45,4, 63,5)
Kokonaiselossaoloaika[a]		
Kuolemat (%)	15 (9,7)	18 (11,6)
HR (95 %:n luottamusväli) †	0,84 (0,42, 1,66)	-
Paras kokonaisvasteluku (ORR)* (CR + CRi + nPR + PR)**		
ORR, n (%) (95 %:n luottamusväli)	126 (81,3) (74,4, 86,6)	117 (75,5) (68,1, 81,6)
p-arvo	0,2248	-
CR, n (%)	0	2 (1,3)
PR, n (%)	126 (81,3)	115 (74,2)
Vasteen kesto (DoR)		
Mediaani (95 %:n luottamusväli), kk	Ei saavutettu	13,6 (11,9, ei saavutettu)

HR = riskitiheyksien suhde; CR = täydellinen vaste; CRi = täydellinen vaste ilman veriarvojen täydellistä palautumista; nPR = nodulaarinen osittainen vaste; PR = osittainen vaste

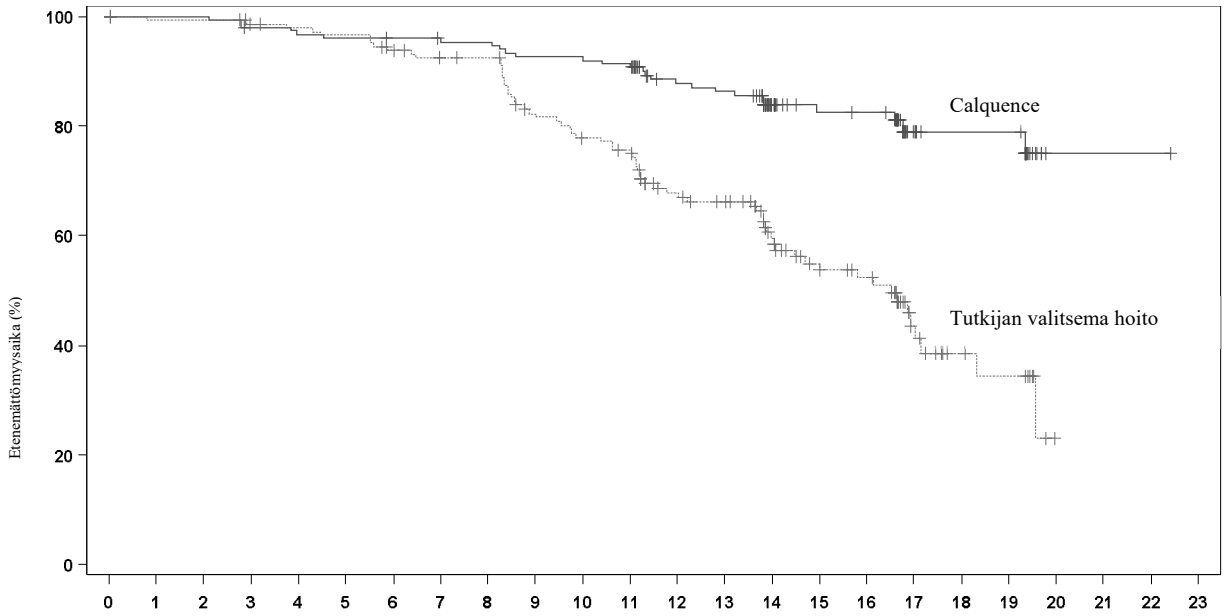
* IRC:n arvion mukaan

[a] Kokonaiselossaoloajan mediaania ei saavutettu molemmissa hoitohaaroissa. Kokonaiselossaoloajan p < 0,6089.

**CRi- ja nPR-arvot ovat 0.

† Ositetun Coxin verrannollisten riskitiheyksien mallin mukaan

Kuva 2. IRC:n arvioiman etenemättömyysajan Kaplan–Meier-käyrä kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla (ASCEND, ITT-populaatio)



Aika satunnaistamisesta (kuukausia)

Niiden potilaiden määrä, joilla riski taudin etenemiseen tai kuolemaan																								
Kuukautta	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

Tutkijan valitsema hoito	155	150	150	146	144	142	136	130	129	112	105	101	82	77	56	44	39	18	10	8	0			

Calquence-hoidon yhteydessä todettua etenemättömyysaikaa koskevat tulokset olivat yhdenmukaiset kaikissa alaryhmissä, myös suuren riskin ryhmissä. Kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla tutkittavilla, joilla riski oli suuri (17p-deleetio, 11q-deleetio, TP53-mutaatio ja mutatoitumaton IGHV), etenemättömyysaikaa koskeva riskitiheyksien suhde oli 0,27 [95 %:n luottamusväli (0,17, 0,44)].

Taulukko 11. IRC:n arvioiman etenemättömyysajan alaryhmäanalyysi (ASCEND-tutkimus)

	Calquence-monoterapia		
	N	**HR**	**95 %:n luottamusväli**
Kaikki tutkittavat	155	0,30	(0,19, 0,48)
Del 17P			
Kyllä	28	0,21	(0,07, 0,68)
Ei	127	0,33	(0,21, 0,54)
TP53-mutaatio			
Kyllä	39	0,24	(0,11, 0,56)
Ei	113	0,33	(0,20, 0,57)
Del 17P tai TP53-mutaatio			
Kyllä	45	0,21	(0,09, 0,48)
Ei	108	0,36	(0,21, 0,61)
IGHV-mutaatio			
Mutatoitunut	33	0,32	(0,11, 0,94)
Mutatoitumaton	118	0,32	(0,19, 0,52)
Del 11q			
Kyllä	39	0,28	(0,11, 0,70)
Ei	116	0,31	(0,19, 0,53)
Kompleksinen karyotyyppi			
Kyllä	50	0,32	(0,16, 0,63)
Ei	97	0,23	(0,12, 0,44)

Lopullisen analyysin ajankohtana seurannan keston mediaani oli Calquence-ryhmässä 46,5 kuukautta ja IR/BR-ryhmässä 45,3 kuukautta, ja tutkijan arvioiman taudin etenemisen tai kuoleman riskin todettiin pienentyneen Calquence-ryhmän potilailla 72 %. Tutkijan arvioiman etenemättömyysajan mediaania ei saavutettu Calquence-ryhmässä, ja IR/BR-ryhmässä se oli 16,8 kuukautta. Tutkijan arvioiden mukaiset tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 12. Tutkijan arvioiman etenemättömyysajan Kaplan–Meier-käyrä on esitetty kuvassa 3.

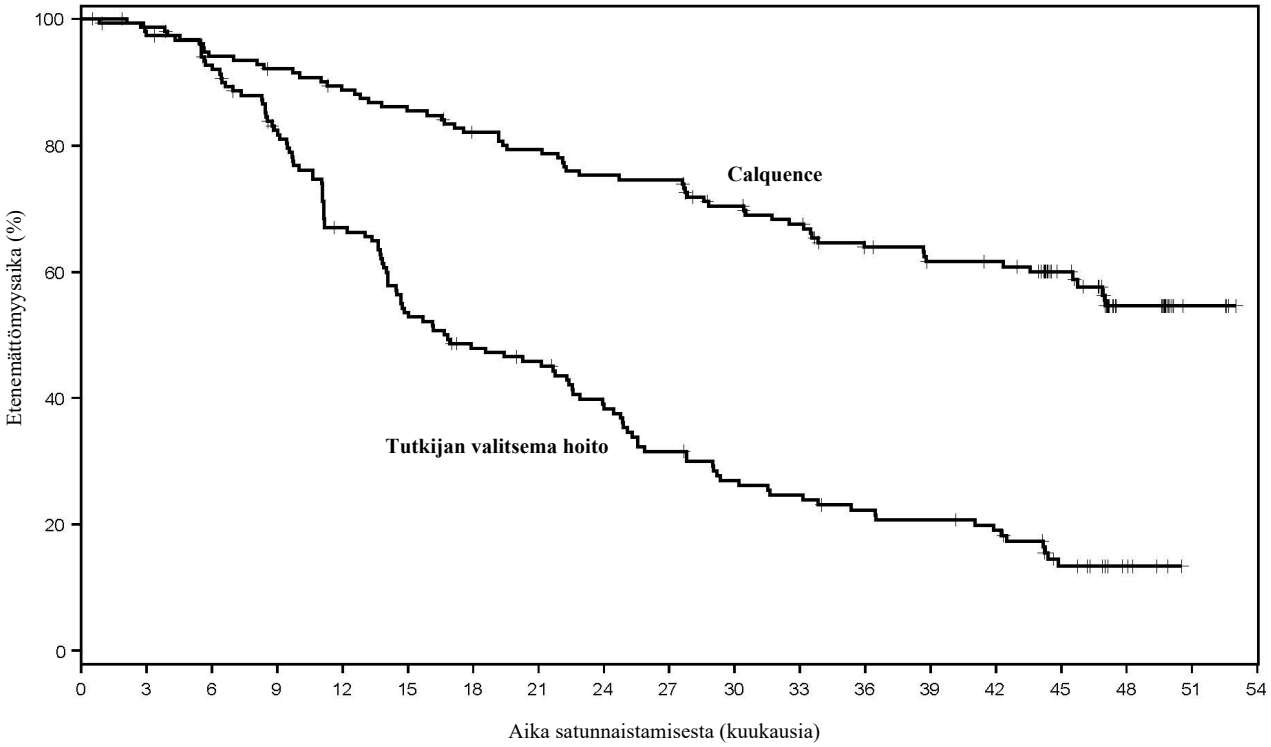
Taulukko 12. Lopullisen analyysin tehoa koskevat tulokset tutkijan arvioiden mukaan kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla (ASCEND)

	Calquence-monoterapia N = 155	**Tutkijan valitsema hoito: idelalisibi ja rituksimabi (IR) tai bendamustiini ja rituksimabi (BR) N = 155**
Etenemättömyysaika*		
Tapahtumien määrä (%)	62 (40,0)	119 (76,8)
Etenevä tauti, n (%)	43 (27,7)	102 (65,8)
Kuolemat (%)	19 (12,3)	17 (11,0)
Mediaani (95 %:n luottamusväli), kk	Ei saavutettu	16,8 (14,1, 22,5)
HR† (95 %:n luottamusväli)	0,28 (0,20, 0,38)	
Kokonaiselossaoloaika[a]		
Kuolemat (%)	41 (26,5)	54 (34,8)
HR (95 %:n luottamusväli) †	0,69 (0,46, 1,04)	-

HR = riskitiheyksien suhde
* Tutkijan arvion mukaan

[a] Kokonaiselossaoloajan mediaania ei saavutettu molemmissa hoitohaaroissa. Kokonaiselossaoloajan p = 0,0783.
[†] Ositetun Coxin verrannollisten riskitiheyksien mallin mukaan

Kuva 3. Tutkijan arvioiman etenemättömyysajan Kaplan–Meier-käyrä lopullisen analyysin ajankohtana kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla (ASCEND)



Kuukautta	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
Tutkijan valitsema hoito	155	147	138	118	95	76	66	62	52	42	35	32	28	26	23	12	5	0	

Calquence-hoidon yhteydessä todettua tutkijan arvioimaa etenemättömyysaikaa koskevat tulokset lopullisen analyysin ajankohtana olivat yhdenmukaiset kaikissa alaryhmissä, myös suuren riskin ryhmissä, ja yhdenmukaiset ensisijaisen analyysin tulosten kanssa.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Calquence-valmisteen käytöstä kroonisen lymfaattisen leukemian hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Akalabrutinibin ja sen aktiivisen metaboliitin ACP-5862:n farmakokinetiikkaa tutkittiin terveillä tutkittavilla ja B-solusyöpiä sairastavilla potilailla. Akalabrutinibin farmakokinetiikka on suhteessa annokseen, ja sekä akalabrutinibin että ACP-5862:n farmakokinetiikka on lähes lineaarista annosalueella 75–250 mg. Populaatiofarmakokineettinen mallinnus viittaa siihen, että akalabrutinibin ja ACP-5862:n farmakokinetiikka on samanlaista erilaisia B-solusyöpiä sairastavilla potilailla. Kun käytettiin suositeltua 100 mg:n annosta kaksi kertaa vuorokaudessa B-solusyöpiä (mukaan lukien kroonista lymfaattista leukemiaa) sairastavien potilaiden hoidossa, akalabrutinibin pitoisuutta plasmassa ajan funktiona kuvaavan käyrän alla olevan pinta-alan (AUC_{24h}) geometrinen keskiarvo vakaassa tilassa vuorokauden aikana oli 1 679 ng•h/ml ja enimmäispitoisuus plasmassa (C_{max}) 438 ng/ml. ACP-5862:n vastaavat arvot olivat 4 166 ng•h/ml ja 446 ng/ml.

Calquence-tablettien ja Calquence-kapselien on osoitettu olevan biologisesti samanarvoisia. Calquence-tabletit sisältävät akalabrutinibimaleaattia eli akalabrutinibin suolaa, jolla on korkeassa

pH:ssa suurempi liukoisuus kuin akalabrutinibiemäksellä (joka on Calquence-kapseleissa vaikuttava aine). Calquence-tabletit siis imeytyvät paremmin kuin Calquence-kapselit, jos niitä käytetään yhdessä mahahapon eritystä vähentävien lääkeaineiden kanssa.

Imeytyminen

Aika, joka kului huippupitoisuuden saavuttamiseen plasmassa (t_{max}), oli akalabrutinibilla 0,2–3,0 tuntia ja ACP-5862:lla 0,5–4,0 tuntia. Calquence-valmisteen absoluuttinen hyötyosuus oli 25 %.

Ruuan vaikutus akalabrutinibiin

Akalabrutinibin 100 mg:n kerta-annoksen antaminen tablettina terveille tutkittaville runsaasti rasvaa ja energiaa sisältävän aterian yhteydessä (noin 918 kaloria, 59 grammaa hiilihydraatteja, 59 grammaa rasvaa ja 39 grammaa proteiinia) ei vaikuttanut keskimääräiseen AUC-arvoon, kun sitä verrattiin valmisteen antamiseen tyhjään mahaan. Saatu C_{max}-arvo pieneni 54 % ja t_{max}-aika piteni 1–2 tuntia.

Jakautuminen

Akalabrutinibista 99,4 % ja ACP-5862:sta 98,8 % sitoutui reversiibelisti ihmisen plasman proteiineihin. Akalabrutinibin keskimääräinen veri/plasma-suhde *in vitro* oli 0,8 ja ACP-5862:n 0,7. Akalabrutinibin keskimääräinen vakaan tilan jakautumistilavuus (V_{ss}) oli noin 34 l.

Biotransformaatio/metabolia

Akalabrutinibi metaboloituu *in vitro* pääasiassa CYP3A-entsyymien välityksellä ja vähäisessä määrin glutationikonjugaation ja amidihydrolyysin välityksellä. ACP-5862 oli pääasiallinen plasmassa todettu metaboliitti, ja se metaboloitui edelleen pääasiassa CYP3A-välitteisen oksidaation kautta. ACP-5862-altistuksen (AUC) geometrinen keskiarvo oli noin 2–3 kertaa suurempi kuin akalabrutinibialtistus. ACP-5862:n teho on BTK:n eston suhteen noin 50 % pienempi kuin akalabrutinibin.

In vitro -tutkimusten mukaan akalabrutinibi ei estä CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6-, UGT1A1- tai UGT2B7-entsyymejä kliinisesti merkityksellisinä pitoisuuksina eikä todennäköisesti vaikuta näiden CYP-entsyymien substraattien puhdistumaan.

In vitro -tutkimusten mukaan ACP-5862 ei estä CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6-, CYP3A4/5-, UGT1A1- tai UGT2B7-entsyymejä kliinisesti merkityksellisinä pitoisuuksina eikä todennäköisesti vaikuta näiden CYP-entsyymien substraattien puhdistumaan.

Yhteisvaikutukset kuljettajaproteiinien kanssa

In vitro -tutkimusten mukaan akalabrutinibi ja ACP-5862 ovat P-gp:n ja BCRP:n substraatteja. Samanaikainen käyttö BCRP:n estäjien kanssa ei kuitenkaan todennäköisesti johda kliinisesti merkityksellisiin yhteisvaikutuksiin. Samanaikainen käyttö OATP1B1/1B3:n estäjän (600 mg rifampisiinia, kerta-annos) kanssa suurensi akalabrutinibin C_{max}-arvon 1,2-kertaiseksi ja AUC-arvon 1,4-kertaiseksi (N = 24, terveet tutkittavat), mikä ei ole kliinisesti merkityksellistä.

Akalabrutinibi ja ACP-5862 eivät estä P-gp:tä, OAT1:tä, OAT3:a, OCT2:ta, OATP1B1:tä, OATP1B3:a tai MATE2-K:ta kliinisesti merkityksellisinä pitoisuuksina. Akalabrutinibi saattaa estää BCRP:ia suolistossa, ja ACP-5862 saattaa estää MATE1:tä kliinisesti merkityksellisinä pitoisuuksina (ks. kohta 4.5). Akalabrutinibi ei estä MATE1:tä eikä ACP-5862 estä BCRP:ia kliinisesti merkityksellisinä pitoisuuksina.

Eliminaatio

Suun kautta tablettina otetun 100 mg:n kerta-annoksen jälkeen akalabrutinibin terminaalisen eliminaation puoliintumisajan ($t_{1/2}$) geometrinen keskiarvo oli 1,4 tuntia. Aktiivisen metaboliitin ACP-5862:n $t_{1/2}$ oli 6,6 tuntia.

Suun kautta otetun akalabrutinibin keskimääräinen näennäinen puhdistuma (CL/F) B-solusyöpiä sairastavilla potilailla oli 134 l/h ja ACP-5862:n 22 l/h.

Kun terveille tutkittaville annettiin 100 mg:n kerta-annos radioaktiivisesti merkittyä [^{14}C]-akalabrutinibia, 84 % annoksesta erittyi ulosteeseen ja 12 % virtsaan; alle 2 % annoksesta poistui elimistöstä muuttumattomana akalabrutinibina.

Erityisryhmät

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella potilaan ikä (> 18 vuotta), sukupuoli, rotu (valkoihoinen, afroamerikkalainen) ja paino eivät vaikuttaneet kliinisesti merkityksellisesti akalabrutinibin ja sen aktiivisen metaboliitin ACP-5862:n farmakokinetiikkaan.

Pediatriset potilaat

Alle 18-vuotiailla potilailla ei ole tehty Calquence-valmistetta koskevia farmakokineettisiä tutkimuksia.

Munuaisten vajaatoiminta

Akalabrutinibin eliminoituminen munuaisten kautta on erittäin vähäistä. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty farmakokineettistä tutkimusta.

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella ei havaittu kliinisesti merkityksellistä eroa farmakokinetiikassa, kun tarkasteltiin 408:aa tutkittavaa, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta (eGFR 60–89 ml/min/1,73 m^2 MDRD-kaavalla arvioituna), 109:ää tutkittavaa, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m^2), ja 192:ta tutkittavaa, joilla munuaisten toiminta oli normaalia (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m^2). Akalabrutinibin farmakokinetiikkaa ei ole määritetty potilailla, jotka sairastavat vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (eGFR alle 29 ml/min/1,73 m^2) tai dialyysihoitoa vaativaa munuaisten vajaatoimintaa. Kliinisiin tutkimuksiin ei otettu potilaita, joilla kreatiniinipitoisuus oli yli 2,5 kertaa suurempi kuin hoitopaikan käytännön mukainen viitealueen yläraja (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Akalabrutinibi metaboloituu maksassa. Maksan vajaatoimintaa tarkastelevissa tutkimuksissa akalabrutinibialtistus (AUC) suureni 1,9-kertaiseksi lievää maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka A) sairastavilla (n = 6), 1,5-kertaiseksi kohtalaista maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka B) sairastavilla (n = 6) ja 5,3-kertaiseksi vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka C) sairastavilla tutkittavilla (n = 8) verrattuna tutkittaviin, joilla maksan toiminta oli normaalia (n = 6). Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla lääkkeiden eliminaatiokykyä osoittavat markkerit eivät kuitenkaan muuttuneet merkitsevästi, joten kohtalaisen maksan vajaatoiminnan vaikutus todennäköisesti aliarvioitiin tässä tutkimuksessa.
Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella ei havaittu kliinisesti merkityksellistä eroa, kun verrattiin lievää (n = 79) tai kohtalaista (n = 6) maksan vajaatoimintaa (kokonaisbilirubiini 1,5–3 x viitealueen yläraja ja mikä tahansa ASAT-arvo) sairastavia tutkittavia tutkittaviin, joilla maksan toiminta oli normaalia (n = 613) (kokonaisbilirubiini ja ASAT-arvo viitealueella) (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuus

Akalabrutinibilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Genotoksisuus/mutageenisuus/valotoksisuus

Akalabrutinibi ei ollut mutageeninen bakteereilla tehdyssä takaisinmutaatiokokeessa, *in vitro* -kromosomipoikkeamakokeessa tai hiirillä *in vivo* tehdyssä luuytimen mikrotumatestissä.

3T3-solulinjassa *in vitro* tehtyjen valotoksisuuskokeiden perusteella akalabrutinibiin katsotaan liittyvän pieni valotoksisuuden riski ihmisellä.

Toistuvan altistuksen aiheuttama toksisuus

Rotilla havaittiin mikroskooppisia, vaikeusasteeltaan minimaalisista lieviin vaihtelevia löydöksiä haimassa (verenvuoto/pigmentti/tulehdus/fibroosi haimasaarekkeessa) kaikilla annostasoilla. Vaikeusasteeltaan minimaalisesta lievään vaihtelevia ei-haitallisia löydöksiä munuaisissa (tubulaarinen basofilia, tubulaarinen regeneraatio ja tulehdus) havaittiin rotilla enintään 6 kuukautta kestäneissä tutkimuksissa, joissa suurin annos, joka ei aiheuttanut havaittavaa haittavaikutusta (NOAEL-taso, No Observed Adverse Effect Level), oli 30 mg/kg/vrk. Keskimääräiset altistukset (AUC) NOAEL-tasolla urosrotilla vastaavat 0,6-kertaista kliinistä altistusta ja naarasrotilla 1-kertaista kliinistä altistusta suositellulla annostuksella 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Pienin havaittavan haittavaikutuksen aiheuttava altistustaso (LOAEL, Lowest Observed Adverse Effect Level), jolla havaittiin palautuvia munuaisiin liittyviä (keskivaikea tubulaarinen degeneraatio) ja maksaan liittyviä (yksittäisten hepatosyyttien nekroosi) löydöksiä pitkäkestoisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa, oli 100 mg/kg/vrk, ja sillä altistusmarginaali oli 4,2 kertaa suurempi kuin kliininen altistus käytettäessä suositeltua annosta 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Yhdeksän kuukautta kestäneissä koirilla tehdyissä tutkimuksissa NOAEL-taso oli 10 mg/kg/vrk, mikä vastaa altistusta, joka on kolminkertainen kliiniseen AUC:iin nähden käytettäessä suositeltua kliinistä annosta. Koirilla havaittiin annostuksella 30 mg/kg/vrk (9 kertaa kliininen AUC) minimaalista tubulaarista degeneraatiota munuaisissa, vähäistä pernan painon laskua ja ohimenevää minimaalista tai lievää punasolumassan pienenemistä ja ALAT- ja AFOS-arvojen suurenemista. Sydäntoksisuutta havaittiin rotilla (sydänlihaksen verenvuoto, tulehdus ja nekroosi) ja koirilla (perivaskulaarinen/vaskulaarinen inflammaatio) vain niillä eläimillä, jotka kuolivat tutkimusten aikana, kun käytettiin suurinta siedettyä annosta suurempia annoksia. Sydänlöydösten yhteydessä altistus rotilla oli vähintään 6,8-kertainen ja koirilla 25-kertainen verrattuna kliiniseen AUC-arvoon. Sydänlöydösten palautuvuutta ei voitu arvioida, sillä löydöksiä havaittiin vain käytettäessä suurinta siedettyä annosta suurempia annoksia.

Lisääntymistoksikologia

Vaikutuksia hedelmällisyyteen ei havaittu urosrotilla, kun altistus oli 10-kertainen, tai naarasrotilla, kun altistus oli 9-kertainen verrattuna kliiniseen AUC-arvoon käytettäessä suositeltua annosta.

Vaikutuksia alkion ja sikiön kehitykseen ja eloonjäämiseen ei havaittu tiineillä rotilla, kun altistukset olivat noin 9-kertaisia verrattuna potilaiden AUC-arvoon käytettäessä suositeltua annosta 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Kahdessa rotilla tehdyssä lisääntymistutkimuksessa havaittiin synnytyshäiriöitä (pitkittynyt/vaikea synnytys), kun altistukset olivat > 2,3-kertaisia verrattuna kliiniseen altistukseen annostuksella 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Rotilla sikiön plasmassa vahvistettiin olevan akalabrutinibia ja sen aktiivista metaboliittia. Akalabrutinibia ja sen aktiivista metaboliittia oli imettävien rottien maidossa.

Tiineillä kaneilla tehdyssä alkio-/sikiötutkimuksessa sikiön painon alenemista ja luutumisen viivästymistä havaittiin altistustasoilla, joilla maternaalinen toksisuus oli 2,4-kertainen verrattuna ihmisen AUC-arvoon käytettäessä suositeltua annosta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mannitoli (E421)
Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Matalasubstituutioasteinen hydroksipropyyliselluloosa (E463)
Natriumstearyylifumaraatti

Tabletin päällyste

Hypromelloosi (E464)
Kopovidoni
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli
Keskipitkäketjuiset tyydyttyneet triglyseridit
Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Alumiini/alumiiniläpipainopakkaukset, joissa on aurinko-/kuusymbolit ja jotka sisältävät 8 tai 10 kalvopäällysteistä tablettia. Pahvikotelossa on 56 tai 60 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1479/003
EU/1/20/1479/004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5. marraskuuta 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu.

LIITE II

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Ruotsi

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa
- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO, 100 MG:N KAPSELIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Calquence 100 mg kovat kapselit
akalabrutinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 100 mg akalabrutinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kovat kapselit
56 kovaa kapselia
60 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Niele kokonaisena.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1479/001 56 kovaa kapselia
EU/1/20/1479/002 60 kovaa kapselia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

calquence

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS, 100 MG:N KAPSELIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CALQUENCE 100 mg kapselit
akalabrutinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

AstraZeneca

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Aurinko-/kuusymboli

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO, 100 MG:N TABLETIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Calquence 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
akalabrutinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg akalabrutinibia (akalabrutinibimaleaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit
56 kalvopäällysteistä tablettia
60 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Niele kokonaisena.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1479/003 56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/20/1479/004 60 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

calquence

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS, 100 MG:N TABLETIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CALQUENCE 100 mg tabletit
akalabrutinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

AstraZeneca

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Aurinko-/kuusymboli

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Calquence 100 mg kovat kapselit
akalabrutinibi

▼Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Calquence on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Calquence-valmistetta
3. Miten Calquence-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Calquence-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Calquence on ja mihin sitä käytetään

Mitä Calquence on
Calquence on syövän hoitoon käytettävä lääke.
- Calquence sisältää vaikuttavana aineena akalabrutinibia.
- Valmiste kuuluu Brutonin tyrosiinikinaasin (BTK) estäjiksi kutsuttujen lääkkeiden ryhmään.

Mihin Calquence-valmistetta käytetään
Calquence-valmistetta käytetään kroonista lymfaattista leukemiaa (KLL) sairastavien aikuispotilaiden hoitoon.

Krooninen lymfaattinen leukemia on B-lymfosyyteiksi (tai B-soluiksi) kutsuttujen valkosolujen syöpä. Nämä solut ovat osa elimistön immuunijärjestelmää (puolustusjärjestelmää).

Miten Calquence vaikuttaa
Calquence vaikuttaa estämällä Brutonin tyrosiinikinaasin toimintaa. Brutonin tyrosiinikinaasi on elimistössä oleva proteiini, joka auttaa syöpäsoluja kasvamaan ja selviämään hengissä. Estämällä Brutonin tyrosiinikinaasin toimintaa Calquence tappaa syöpäsoluja ja pystyy vähentämään niiden määrää, jolloin syövän eteneminen voi hidastua.

Jos sinulla on kysyttävää Calquence-valmisteen vaikutuksista tai siitä, miksi tätä lääkettä on määrätty sinulle, ota yhteyttä lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan tai sairaanhoitajaan.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Calquence-valmistetta

Älä käytä Calquence-valmistetta
- jos olet allerginen akalabrutinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Jos olet epävarma, keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Calquence-valmistetta.

Varoitukset ja varotoimet
Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Calquence-valmistetta, jos
- sinulla on aiemmin ollut epätavallista mustelmien muodostusta tai verenvuotoa tai jos käytät verenvuotoriskiä suurentavia lääkkeitä (ks. kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”)
- sinulla on infektio (ks. kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”)
- olet äskettäin ollut leikkauksessa tai olet menossa leikkaukseen lähiaikoina; lääkäri saattaa lopettaa Calquence-hoidon ennen lääketieteellistä, kirurgista tai hammastoimenpidettä ja näiden toimenpiteiden jälkeiseksi ajaksi
- sinulla on aiemmin ollut hepatiitti B (maksatulehdus), sillä Calquence voi saada hepatiitti B -viruksen aktivoitumaan uudelleen; lääkäri seuraa, ilmeneekö sinulla merkkejä tämän tulehduksen uusiutumisesta (ks. kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”)
- sinulla on tai on aiemmin ollut epäsäännöllinen sydämensyke (ks. kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”).

Kerro lääkärille, jos sinulla ilmenee uusi vaurio tai jokin ulkonäkömuutos iholla, sillä ihosyövän kehittymisen riski on suuri, ks. kohta 4. Suojaudu auringolta ja tarkasta iho säännöllisesti.

Lääkäri tarkistaa veriarvosi tarvittaessa hoidon aikana.

Lapset ja nuoret
Tätä lääkettä ei saa antaa lapsille tai alle 18-vuotiaille nuorille, sillä sitä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Calquence
Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, ja etenkin, jos käytät jotakin seuraavista:

- bakteeri-infektioiden hoitoon käytettävät antibiootit, kuten klaritromysiini
- sieni-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten posakonatsoli, itrakonatsoli tai vorikonatsoli
- ketokonatsoli – Cushingin oireyhtymän (tila, jossa elimistö tuottaa liikaa kortisolihormonia) hoitoon käytettävä lääke
- HIV-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten indinaviiri tai ritonaviiri
- hepatiitti C -tulehduksen hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten telapreviiri
- rifampisiini – bakteeri-infektioiden (tuberkuloosin) hoitoon käytettävä antibiootti
- migreenin hoitoon käytettävä lääke – ergotamiini
- veren pienen natriumpitoisuuden hoitoon käytettävä lääke – konivaptaani
- korkean verensokerin hoitoon käytettävä lääke – metformiini
- elinsiirteiden hyljinnän ehkäisyyn käytettävä lääke – siklosporiini
- kouristusten tai epilepsian hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten karbamatsepiini tai fenytoiini
- pimotsidi – Touretten oireyhtymän (tila, joka aiheuttaa tahattomia liikkeitä ja sanojen ja äänten purkauksia) hoitoon käytettävä lääke
- mäkikuisma – masennuksen hoitoon käytettävä kasvirohdosvalmiste
- teofylliini – hengityksen vinkumisen, hengenahdistuksen ja rinnassa ilmenevän puristavan tunteen hoitoon käytettävä lääke

- mahahapon vähentämiseen käytettävät lääkkeet:
    - antasidit, kuten kalsiumkarbonaatti
        - Ota Calquence 2 tuntia ennen näiden lääkkeiden ottamista tai 2 tuntia niiden ottamisen jälkeen.
    - histamiini-2-reseptorin salpaajat, kuten ranitidiini tai famotidiini
        - Ota Calquence 2 tuntia ennen näiden lääkkeiden ottamista tai 10 tuntia niiden ottamisen jälkeen.
    - protonipumpun estäjät, kuten omepratsoli
        - Vältä näiden lääkkeiden käyttöä Calquence-hoidon aikana.
- metotreksaatti – lääke, jota käytetään immuunijärjestelmän toimintahäiriöistä johtuvien sairauksien, kuten nivelreuman, psoriaasin ja haavaisen paksusuolitulehduksen, hoitoon.
    - Tämä lääke on otettava vähintään 6 tuntia ennen Calquence-valmisteen ottamista tai vähintään 6 tuntia sen ottamisen jälkeen.

Verenvuotoriskiä suurentavat lääkkeet
Calquence saattaa lisätä verenvuototaipumusta. Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos käytät muita lääkkeitä, jotka suurentavat verenvuotoriskiä:

- verihiutaleiden estäjät (ehkäisevät verihyytymien muodostumista), kuten asetyylisalisyylihappo ja klopidogreeli
- antikoagulantit (verenohennuslääkkeet), kuten varfariini tai enoksapariini.

Raskaus
Kerro lääkärille ennen Calquence-valmisteen käyttöä, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, sillä Calquence voi vahingoittaa syntymätöntä lasta.

Imetys
Älä imetä Calquence-hoidon aikana äläkä 2 päivään viimeisen Calquence-annoksen ottamisen jälkeen. Ei tiedetä, erittyykö Calquence rintamaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö
Calquence ei todennäköisesti vaikuta kykyyn ajaa autoa ja käyttää koneita. Et kuitenkaan saa aja autoa tai käyttää koneita, jos sinua huimaa, heikottaa tai väsyttää Calquence-valmisteen käytön aikana.

Calquence sisältää natriumia
Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Calquence-valmistetta käytetään

Calquence-valmisteen voi määrätä vain syöpälääkkeiden käyttöön perehtynyt lääkäri. Käytä Calquence-valmistetta juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Paljonko lääkettä otetaan

- Tavanomainen annos on yksi kapseli (100 mg) kaksi kertaa vuorokaudessa. Ota annokset noin 12 tunnin välein.

Miten lääke otetaan

- Niele kapseli kokonaisena veden kanssa suunnilleen samaan aikaan joka päivä.
- Älä pureskele, liuota tai avaa kapseleita, sillä tällöin lääkkeen imeytymisnopeus elimistöön voi muuttua.
- Voit ottaa Calquence-kapselin joko aterian yhteydessä tai aterioiden välissä.
- Voit tarkistaa läpipainopakkauksesta, milloin viimeksi otit Calquence-kapselin. Läpipainopakkauksessa olevat kuvat auttavat sinua ottamaan annokset oikeaan aikaan – aamuannos auringon kohdalta ja ilta-annos kuun kohdalta.

Jos otat enemmän Calquence-valmistetta kuin sinun pitäisi
Jos olet ottanut enemmän Calquence-valmistetta kuin sinun pitäisi, hakeudu välittömästi lääkärin vastaanotolle tai lähimpään sairaalaan. Ota kapselit ja tämä pakkausseloste mukaasi.

Jos unohdat ottaa annoksen
- Jos annoksen tavanomaisesta ottamisajankohdasta on kulunut alle 3 tuntia, ota unohtunut annos heti. Ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan.
- Jos annoksen tavanomaisesta ottamisajankohdasta on kulunut yli 3 tuntia, jätä unohtunut annos ottamatta. Ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan.
- Älä ota kaksinkertaista Calquence-annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Lopeta Calquence-valmisteen käyttö ja ota yhteyttä lääkäriin tai mene lähimmälle päivystyspoliklinikalle välittömästi, jos havaitset jonkin seuraavista oireista:

- verenvuoto, jonka oireita voivat olla mustat tai veriset ulosteet, vaaleanpunainen tai ruskea virtsa, nenäverenvuoto, mustelmien muodostuminen, odottamaton verenvuoto, verioksennus tai veren yskiminen, huimaus, heikkous tai sekavuus
- infektiot, joiden oireita voivat olla kuume, vilunväristykset, heikko tai sekava olo, yskä tai hengenahdistus [keuhkokuume, **hyvin yleinen haittavaikutus** (voi ilmetä yli 1 henkilöllä kymmenestä), tai *Aspergillus*-infektiot, **melko harvinainen haittavaikutus** (voi ilmetä enintään 1 henkilöllä sadasta)].

Yleiset vakavat haittavaikutukset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä)
- nopea sydämensyke, sydämenlyöntien väliin jääminen, heikko tai epätasainen pulssi, huimaus, pyörrytys, epämiellyttävä tunne rinnassa tai hengenahdistus (eteisvärinäksi ja eteislepatukseksi kutsuttujen sydämen rytmihäiriöiden merkkejä).

Melko harvinaiset vakavat haittavaikutukset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä sadasta)
- kuume, vilunväristykset, pahoinvointi, oksentelu, sekavuus, hengenahdistus, kouristukset, epäsäännöllinen sydämensyke, virtsan muuttuminen tummaksi tai sameaksi, epätavallinen väsymys tai lihas- tai nivelkipu. Nämä voivat olla tuumorilyysioireyhtymän oireita. Tuumorilyysioireyhtymä on tila, jonka aiheuttaa syöpäsolujen nopea hajoaminen.

Muita haittavaikutuksia:

Hyvin yleiset (voivat ilmetä yli 1 henkilöllä kymmenestä):
- lihas- tai nivelkipu
- päänsärky
- ihottuma
- väsymys (uupumus), heikkous tai tarmottomuus
- pahoinvointi, oksentelu, mahakipu, ummetus (pitkä ulostamisväli tai ulostamisvaikeudet), ripuli (lyhyt ulostamisväli tai löysä uloste)
- punasolujen pienentynyt määrä, neutrofiilien (tietyntyyppisten valkosolujen) pienentynyt määrä tai veren hyytymiseen osallistuvien solujen (verihiutaleiden) pienentynyt määrä
- korkea verenpaine
- huimaus
- päänsärky, paineen tunne silmissä, nenässä tai poskien alueella (sinuiitti)

- kurkkukipu ja vuotava nenä (nenänielutulehdus)
- ylähengitystieinfektio
- virtsatieinfektio (kipu tai polttava tunne virtsatessa)
- Calquence-hoidon aikana saattaa kehittyä uusia syöpiä, mukaan lukien ihosyöpiä (ks. kohta 2 ”Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Calquence-valmistetta”).

Yleiset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä):
- keuhkoputkitulehdus (ei edellytä välittömiä toimenpiteitä)
- herpes.

Melko harvinaiset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä sadasta):
- muistinmenetys, ajatushäiriöt, vaikeus kävellä tai näkökyvyn heikkeneminen – nämä saattavat olla merkkejä vakavasta aivotulehduksesta (etenevä multifokaalinen leukoenkefalopatia, PML)
- kuume, vilunväristykset, heikkous, sekavuus, oksentelu ja ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus – nämä voivat olla merkkejä (maksan) hepatiitti B -tulehduksen uudelleen aktivoitumisesta
- lymfosytoosi (lymfosyyttien eli tietyntyyppisten valkosolujen tavallista suurempi määrä veressä).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Calquence-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Calquence sisältää
Vaikuttava aine on akalabrutinibi. Yksi kova kapseli sisältää 100 mg akalabrutinibia.

Muut aineet ovat:
- kapselin sisältö: mikrokiteinen selluloosa, kolloidinen vedetön piidioksidi, osittain esigelatinoitu maissitärkkelys, magnesiumstearaatti (E470b) ja natriumtärkkelysglykolaatti (ks. kohta 2 ”Calquence sisältää natriumia”)
- kapselin kuori: liivate, titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172) ja indigokarmiini (E132)
- painoväri: shellakka, musta rautaoksidi (E172), propyleeniglykoli (E1520) ja ammoniumhydroksidi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot
Calquence on 20 mm:n kokoinen kova liivatekapseli, jossa on keltainen runko, sininen kansi ja mustalla tehty merkintä ”ACA 100”.

Calquence-kapselit on pakattu alumiiniläpipainopakkauksiin, jotka sisältävät joko 6 tai 8 kovaa kapselia. Yksi kotelo sisältää joko 56 tai 60 kovaa kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

Valmistaja
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Ruotsi

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел: +359 24455000

Česká republika
AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

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

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

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

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

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

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel: +36 1 883 6500

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

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

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

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

Ireland
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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Calquence 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
akalabrutinibi

▼Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Calquence on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Calquence-valmistetta
3. Miten Calquence-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Calquence-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Calquence on ja mihin sitä käytetään

Mitä Calquence on
Calquence on syövän hoitoon käytettävä lääke.
- Calquence sisältää vaikuttavana aineena akalabrutinibia.
- Valmiste kuuluu Brutonin tyrosiinikinaasin (BTK) estäjiksi kutsuttujen lääkkeiden ryhmään.

Mihin Calquence-valmistetta käytetään
Calquence-valmistetta käytetään kroonista lymfaattista leukemiaa (KLL) sairastavien aikuispotilaiden hoitoon.

Krooninen lymfaattinen leukemia on B-lymfosyyteiksi (tai B-soluiksi) kutsuttujen valkosolujen syöpä. Nämä solut ovat osa elimistön immuunijärjestelmää (puolustusjärjestelmää).

Miten Calquence vaikuttaa
Calquence vaikuttaa estämällä Brutonin tyrosiinikinaasin toimintaa. Brutonin tyrosiinikinaasi on elimistössä oleva proteiini, joka auttaa syöpäsoluja kasvamaan ja selviämään hengissä. Estämällä Brutonin tyrosiinikinaasin toimintaa Calquence tappaa syöpäsoluja ja pystyy vähentämään niiden määrää, jolloin syövän eteneminen voi hidastua.

Jos sinulla on kysyttävää Calquence-valmisteen vaikutuksista tai siitä, miksi tätä lääkettä on määrätty sinulle, ota yhteyttä lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan tai sairaanhoitajaan.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Calquence-valmistetta

Älä käytä Calquence-valmistetta
- jos olet allerginen akalabrutinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Jos olet epävarma, keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Calquence-valmistetta.

Varoitukset ja varotoimet
Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Calquence-valmistetta, jos
- sinulla on aiemmin ollut epätavallista mustelmien muodostusta tai verenvuotoa tai jos käytät verenvuotoriskiä suurentavia lääkkeitä (ks. kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”)
- sinulla on infektio (ks. kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”)
- olet äskettäin ollut leikkauksessa tai olet menossa leikkaukseen lähiaikoina; lääkäri saattaa lopettaa Calquence-hoidon ennen lääketieteellistä, kirurgista tai hammastoimenpidettä ja näiden toimenpiteiden jälkeiseksi ajaksi
- sinulla on aiemmin ollut hepatiitti B (maksatulehdus), sillä Calquence voi saada hepatiitti B -viruksen aktivoitumaan uudelleen; lääkäri seuraa, ilmeneekö sinulla merkkejä tämän tulehduksen uusiutumisesta (ks. kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”)
- sinulla on tai on aiemmin ollut epäsäännöllinen sydämensyke (ks. kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”).

Kerro lääkärille, jos sinulla ilmenee uusi vaurio tai jokin ulkonäkömuutos iholla, sillä ihosyövän kehittymisen riski on suuri, ks. kohta 4. Suojaudu auringolta ja tarkasta iho säännöllisesti.

Lääkäri tarkistaa veriarvosi tarvittaessa hoidon aikana.

Lapset ja nuoret
Tätä lääkettä ei saa antaa lapsille tai alle 18-vuotiaille nuorille, sillä sitä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Calquence
Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, ja etenkin, jos käytät jotakin seuraavista:

- bakteeri-infektioiden hoitoon käytettävät antibiootit, kuten klaritromysiini
- sieni-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten posakonatsoli, itrakonatsoli tai vorikonatsoli
- ketokonatsoli – Cushingin oireyhtymän (tila, jossa elimistö tuottaa liikaa kortisolihormonia) hoitoon käytettävä lääke
- HIV-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten indinaviiri tai ritonaviiri
- hepatiitti C -tulehduksen hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten telapreviiri
- rifampisiini – bakteeri-infektioiden (tuberkuloosin) hoitoon käytettävä antibiootti
- migreenin hoitoon käytettävä lääke – ergotamiini
- veren pienen natriumpitoisuuden hoitoon käytettävä lääke – konivaptaani
- korkean verensokerin hoitoon käytettävä lääke – metformiini
- elinsiirteiden hyljinnän ehkäisyyn käytettävä lääke – siklosporiini
- kouristusten tai epilepsian hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten karbamatsepiini tai fenytoiini
- pimotsidi – Touretten oireyhtymän (tila, joka aiheuttaa tahattomia liikkeitä ja sanojen ja äänten purkauksia) hoitoon käytettävä lääke
- mäkikuisma – masennuksen hoitoon käytettävä kasvirohdosvalmiste
- teofylliini – hengityksen vinkumisen, hengenahdistuksen ja rinnassa ilmenevän puristavan tunteen hoitoon käytettävä lääke

- metotreksaatti – lääke, jota käytetään immuunijärjestelmän toimintahäiriöistä johtuvien sairauksien, kuten nivelreuman, psoriaasin ja haavaisen paksusuolitulehduksen, hoitoon.
    - Tämä lääke on otettava vähintään 6 tuntia ennen Calquence-valmisteen ottamista tai vähintään 6 tuntia sen ottamisen jälkeen.

Voit ottaa Calquence-tablettien kanssa mahahapon vähentämiseen käytettäviä lääkkeitä kuten antasideja (kalsiumkarbonaattia), histamiini-2-reseptorin salpaajia (ranitidiinia tai famotidiinia) ja protonipumpun estäjiä (omepratsolia).

Verenvuotoriskiä suurentavat lääkkeet
Calquence saattaa lisätä verenvuototaipumusta. Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos käytät muita lääkkeitä, jotka suurentavat verenvuotoriskiä:
- verihiutaleiden estäjät (ehkäisevät verihyytymien muodostumista), kuten asetyylisalisyylihappo ja klopidogreeli
- antikoagulantit (verenohennuslääkkeet), kuten varfariini tai enoksapariini.

Raskaus
Kerro lääkärille ennen Calquence-valmisteen käyttöä, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, sillä Calquence voi vahingoittaa syntymätöntä lasta.

Imetys
Älä imetä Calquence-hoidon aikana äläkä 2 päivään viimeisen Calquence-annoksen ottamisen jälkeen. Ei tiedetä, erittyykö Calquence rintamaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö
Calquence ei todennäköisesti vaikuta kykyyn ajaa autoa ja käyttää koneita. Et kuitenkaan saa aja autoa tai käyttää koneita, jos sinua huimaa, heikottaa tai väsyttää Calquence-valmisteen käytön aikana.

Calquence sisältää natriumia
Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Calquence-valmistetta käytetään

Calquence-valmisteen voi määrätä vain syöpälääkkeiden käyttöön perehtynyt lääkäri. Käytä Calquence-valmistetta juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Paljonko lääkettä otetaan
- Tavanomainen annos on yksi tabletti (100 mg) kaksi kertaa vuorokaudessa. Ota annokset noin 12 tunnin välein.

Miten lääke otetaan
- Niele tabletti kokonaisena veden kanssa suunnilleen samaan aikaan joka päivä.
- Älä pureskele, murskaa, liuota tai jaa tabletteja.
- Voit ottaa Calquence-tabletin joko aterian yhteydessä tai aterioiden välissä.
- Voit tarkistaa läpipainopakkauksesta, milloin viimeksi otit Calquence-tabletin. Läpipainopakkauksessa olevat kuvat auttavat sinua ottamaan annokset oikeaan aikaan – aamuannos auringon kohdalta ja ilta-annos kuun kohdalta.

Jos otat enemmän Calquence-valmistetta kuin sinun pitäisi
Jos olet ottanut enemmän Calquence-valmistetta kuin sinun pitäisi, hakeudu välittömästi lääkärin vastaanotolle tai lähimpään sairaalaan. Ota tabletit ja tämä pakkausseloste mukaasi.

Jos unohdat ottaa annoksen
- Jos annoksen tavanomaisesta ottamisajankohdasta on kulunut alle 3 tuntia, ota unohtunut annos heti. Ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan.
- Jos annoksen tavanomaisesta ottamisajankohdasta on kulunut yli 3 tuntia, jätä unohtunut annos ottamatta. Ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan.
- Älä ota kaksinkertaista Calquence-annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Lopeta Calquence-valmisteen käyttö ja ota yhteyttä lääkäriin tai mene lähimmälle päivystyspoliklinikalle välittömästi, jos havaitset jonkin seuraavista oireista:

- verenvuoto, jonka oireita voivat olla mustat tai veriset ulosteet, vaaleanpunainen tai ruskea virtsa, nenäverenvuoto, mustelmien muodostuminen, odottamaton verenvuoto, verioksennus tai veren yskiminen, huimaus, heikkous tai sekavuus
- infektiot, joiden oireita voivat olla kuume, vilunväristykset, heikko tai sekava olo, yskä tai hengenahdistus [keuhkokuume, **hyvin yleinen haittavaikutus** (voi ilmetä yli 1 henkilöllä kymmenestä), tai *Aspergillus*-infektiot, **melko harvinainen haittavaikutus** (voi ilmetä enintään 1 henkilöllä sadasta)].

Yleiset vakavat haittavaikutukset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä)
- nopea sydämensyke, sydämenlyöntien väliin jääminen, heikko tai epätasainen pulssi, huimaus, pyörrytys, epämiellyttävä tunne rinnassa tai hengenahdistus (eteisvärinäksi ja eteislepatukseksi kutsuttujen sydämen rytmihäiriöiden merkkejä).

Melko harvinaiset vakavat haittavaikutukset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä sadasta)
- kuume, vilunväristykset, pahoinvointi, oksentelu, sekavuus, hengenahdistus, kouristukset, epäsäännöllinen sydämensyke, virtsan muuttuminen tummaksi tai sameaksi, epätavallinen väsymys tai lihas- tai nivelkipu. Nämä voivat olla tuumorilyysioireyhtymän oireita. Tuumorilyysioireyhtymä on tila, jonka aiheuttaa syöpäsolujen nopea hajoaminen.

Muita haittavaikutuksia:

Hyvin yleiset (voivat ilmetä yli 1 henkilöllä kymmenestä):
- lihas- tai nivelkipu
- päänsärky
- ihottuma
- väsymys (uupumus), heikkous tai tarmottomuus
- pahoinvointi, oksentelu, mahakipu, ummetus (pitkä ulostamisväli tai ulostamisvaikeudet), ripuli (lyhyt ulostamisväli tai löysä uloste)
- punasolujen pienentynyt määrä, neutrofiilien (tietyntyyppisten valkosolujen) pienentynyt määrä tai veren hyytymiseen osallistuvien solujen (verihiutaleiden) pienentynyt määrä
- korkea verenpaine
- huimaus
- päänsärky, paineen tunne silmissä, nenässä tai poskien alueella (sinuiitti)
- kurkkukipu ja vuotava nenä (nenänielutulehdus)
- ylähengitystieinfektio
- virtsatieinfektio (kipu tai polttava tunne virtsatessa)
- Calquence-hoidon aikana saattaa kehittyä uusia syöpiä, mukaan lukien ihosyöpiä (ks. kohta 2 ”Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Calquence-valmistetta”).

Yleiset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä):
- keuhkoputkitulehdus (ei edellytä välittömiä toimenpiteitä)
- herpes.

Melko harvinaiset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä sadasta):
- muistinmenetys, ajatushäiriöt, vaikeus kävellä tai näkökyvyn heikkeneminen – nämä saattavat olla merkkejä vakavasta aivotulehduksesta (etenevä multifokaalinen leukoenkefalopatia, PML)
- kuume, vilunväristykset, heikkous, sekavuus, oksentelu ja ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus – nämä voivat olla merkkejä (maksan) hepatiitti B -tulehduksen uudelleen aktivoitumisesta
- lymfosytoosi (lymfosyyttien eli tietyntyyppisten valkosolujen tavallista suurempi määrä veressä).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Calquence-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Calquence sisältää
Vaikuttava aine on akalabrutinibi. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg akalabrutinibia (akalabrutinibimaleaattina).

Muut aineet ovat:
- Tabletin ydin: mannitoli (E421), mikrokiteinen selluloosa (E460), matalasubstituutioasteinen hydroksipropyyliselluloosa (E463) ja natriumstearyylifumaraatti (ks. kohta 2 ”Calquence sisältää natriumia”).
- Tabletin päällyste: hypromelloosi (E464), kopovidoni, titaanidioksidi (E171), makrogoli, keskipitkäketjuiset tyydyttyneet triglyseridit, keltainen rautaoksidi (E172) ja punainen rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot
Calquence on oranssi, 7,5 x 13 mm:n kokoinen, soikea, kaksoiskupera tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”ACA 100” ja jonka toinen puoli on sileä.

Calquence-tabletit on pakattu alumiiniläpipainopakkauksiin, jotka sisältävät joko 8 tai 10 kalvopäällysteistä tablettia. Jokaisessa läpipainopakkauksessa on aurinko/kuu-symbolit, jotka auttavat ottamaan annokset oikeaan aikaan. Aurinkosymboli tarkoittaa aamuannosta ja kuusymboli ilta-annosta. Aurinko- ja kuusymbolein merkityissä läpipainopakkauksen koloissa on samaa lääkettä. Yksi kotelo sisältää joko 56 tai 60 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

Valmistaja
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Ruotsi

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел: +359 24455000

Česká republika
AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

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

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

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

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

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

Ireland
AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

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

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel: +36 1 883 6500

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

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

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
http://www.ema.europa.eu