

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Calquence 100 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hart hylki inniheldur 100 mg acalabrutinib.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki (hylki).

Gulur bolur, blá hetta, stærð 1 (20 mm) hart hylki merkt „ACA 100 mg“ með svörtu bleki.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Calquence sem einlyfjameðferð eða ásamt obinutuzumabi er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með áður ómeðhöndlað langvinnt eitilfrumuhvítblæði (chronic lymphocytic leukaemia, CLL).

Calquence ásamt venetoclaxi með eða án obinutuzumabs er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með áður ómeðhöndlað langvinnt eitilfrumuhvítblæði (chronic lymphocytic leukaemia, CLL).

Calquence sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði (CLL) sem hafa fengið a.m.k. eina meðferð áður.

Calquence ásamt bendamustini og rituximabi er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með áður ómeðhöndlað möttulfrumukrabbamein (mantle cell lymphoma, MCL) sem geta ekki fengið eigin stofnfrumuígræðslu.

Calquence sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með endurkomið eða þrálátt möttulfrumukrabbamein (mantle cell lymphoma, MCL) sem hafa ekki áður fengið meðferð með BTK hemli.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Sérfræðingur í notkun krabbameinslyfja á að hefja meðferð með lyfinu og hafa eftirlit með henni.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Calquence sem einlyfjameðferð eða í samsetningu með öðrum lyfjum er 100 mg acalabrutinib tvisvar á sólarhring (jafngildir 200 mg heildardagskammti).

Skammtabil Calquence er u.þ.b. 12 klst.

Sjá lyfjaupplýsingar fyrir hvert lyf fyrir sig varðandi upplýsingar um skammtaráðleggingar fyrir samsettar meðferðir (sjá kafla 5.1 fyrir nánari upplýsingar varðandi samsettar meðferðir).

Calquence sem einlyfjameðferð eða ásamt obinutuzumabi

Meðferð með Calquence sem einlyfjameðferð eða ásamt obinutuzumabi á að halda áfram þar til sjúkdómur ágerist eða óásættanlegar eiturverkanir koma fram.

Calquence ásamt venetoclaxi með eða án obinutuzumabs

Meðferð með Calquence ásamt venetoclaxi með eða án obinutuzumabs á að halda áfram þar til sjúkdómur ágerist, óásættanlegar eiturverkanir koma fram eða að loknum 14 meðferðarlotum (hver lota er 28 dagar).

Gefa á Calquence á degi 1 í lotu 1 í samtals 14 lotur. Gefa á venetoclax á degi 1 í lotu 3 í samtals 12 lotur, byrjað á 20 mg og skammtur aukinn vikulega í 50 mg, 100 mg, 200 mg og að lokum 400 mg.

Ef Calquence er gefið ásamt venetoclaxi og obinutuzumabi, á að gefa obinutuzumab í skammtinum 100 mg á degi 1 í lotu 2, síðan skal gefa 900 mg á degi 1 eða degi 2. Gefa skal obinutuzumab í skammtinum 1.000 mg á degi 8 og 15 í lotu 2, síðan skal gefa 1.000 mg á degi 1 í lotum 3 til 7. Obinutuzumab er gefið í samtals 6 lotur.

Calquence ásamt bendamustini og rituximabi

Gefa á Calquence á degi 1 í lotu 1 (hver lota er 28 dagar) þar til sjúkdómur ágerist eða óásættanlegar eiturverkanir koma fram. Gefa á bendamustin í skammtinum 90 mg/m² á dögum 1 og 2 í hverri lotu í samtals 6 lotur. Gefa á rituximab í skammtinum 375 mg/m² á degi 1 í hverri lotu í samtals 6 lotur. Sjúklingar sem sýna svörun (hlutasvörun eða fulla svörun) eftir 6 fyrstu loturnar mega fá viðhaldsmeðferð með rituximabi í skammtinum 375 mg/m² á degi 1 í annarri hverri lotu, að hámarki 12 viðbótarskammta, byrjað á lotu 8 fram að lotu 30.

Skammtaaðlögun

Aukaverkanir

Ráðlagðar breytingar á skömmtum Calquence vegna ≥ 3 . stigs aukaverkana hjá sjúklingum sem fá Calquence einlyfjameðferð og Calquence í samsetningu með obinutuzumabi eru í töflu 1.

Ráðlagðar breytingar á skömmtum vegna ≥ 3 . stigs aukaverkana hjá sjúklingum sem fá Calquence í samsetningu með bendamustini og rituximabi eru í töflu 2.

Tafla 1. Ráðlagðar breytingar á skömmtum vegna aukaverkana*

Aukaverkun	Aukaverkanatilvik	Breyting á skömmtum (Upphafsskammtur = 100 mg á u.þ.b. 12 klst. fresti)
3. stigs blóðflagnafæð með blæðingu, 4. stigs blóðflagnafæð eða 4. stigs daufkyrningafæð sem stendur yfir lengur en í 7 daga 3. stigs eða meira eiturvekanir aðrar en á blóðmynd	Fyrsta og annað	Gera á hlé á notkun Calquence þegar eiturvekanir hafa gengið til baka að 1. stigi eða að upphafsgildi má hefja notkun Calquence á ný með 100 mg á u.þ.b. 12 klst. fresti
	Þriðja	Gera á hlé á notkun Calquence þegar eiturvekanir hafa gengið til baka að 1. stigi eða að upphafsgildi má hefja notkun Calquence á ný og gefa sjaldnar þ.e. 100 mg einu sinni á dag
	Fjórða	Hætta á notkun Calquence

*Aukaverkanir eru flokkaðar samkvæmt NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) útgáfa 4.03.

Tafla 2. Ráðlagðar breytingar á skömmtum vegna ≥3. stigs aukaverkana* hjá sjúklingum sem fá Calquence í samsetningu með bendamustini og rituximabi

Aukaverkun	Breyting á skömmtum bendamustins [†]	Breyting á skömmtum Calquence
Daufkyrningafæð	Ef 3. stigs eða 4. stigs daufkyrningafæð [‡] : Gera á hlé á notkun bendamustins. Þegar eiturvekanir hafa gengið til baka að ≤2. stigi eða að upphafsgildi má hefja notkun bendamustins á ný í skammtinum 70 mg/m ² . Hætta á notkun bendamustins ef minnka þarf skammtinn enn frekar.	Gera á hlé á notkun Calquence ef 4. stigs daufkyrningafæð stendur yfir lengur en í 7 daga. Þegar eiturvekanir hafa gengið til baka að ≤2. stigi eða að upphafsgildi má hefja notkun Calquence á ný í upphafsskammtastærð (1. tilvik aukaverkunar) eða gefa sjaldnar þ.e. 100 mg einu sinni á dag (2. og 3. tilvik aukaverkunar). Hætta á notkun Calquence við 4. tilvik aukaverkunar.
Blóðflagnafæð	Ef 3. stigs eða 4. stigs blóðflagnafæð: Gera á hlé á notkun bendamustins. Þegar eiturvekanir hafa gengið til baka að ≤2. stigi eða að upphafsgildi má hefja notkun bendamustins á ný í skammtinum 70 mg/m ² . Hætta á notkun bendamustins ef minnka þarf skammtinn enn frekar.	Gera á hlé á notkun Calquence ef 3. stigs blóðflagnafæð með verulegri blæðingu eða 4. stigs blóðflagnafæð koma fram. Þegar eiturvekanir hafa gengið til baka að ≤2. stigi eða að upphafsgildi má hefja notkun Calquence á ný með upphafsskammti (1.tilvik aukaverkunar) eða gefa sjaldnar þ.e. 100 mg einu sinni á dag (2. og 3.tilvik aukaverkunar). Hætta á notkun Calquence við 3. tilvik aukaverkunar fyrir blóðflagnafæð með verulegri blæðingu. Hætta á notkun Calquence við 4. tilvik aukaverkunar.

Aukaverkun	Breyting á skömmtum bendamustins [†]	Breyting á skömmtum Calquence
Aðrar 4. stigs [§] eða óviðráðanlegar 3. stigs eiturvekanir á blóðmynd	Gera á hlé á notkun bendamustins. Þegar eiturvekanir hafa gengið til baka að ≤2. stigi eða að upphafsgildi má hefja notkun bendamustins á ný í skammtinum 70 mg/m ² . Hætta á notkun bendamustins ef minnka þarf skammtinn enn frekar.	Gera á hlé á notkun Calquence. Þegar eiturvekanir hafa gengið til baka að ≤2. stigi eða að upphafsgildi má hefja notkun Calquence á ný með upphafsskammti (1. tilvik aukaverkunar) eða gefa sjaldnar þ.e. 100 mg einu sinni á dag (2. og 3. tilvik aukaverkunar). [¶] Hætta á notkun Calquence við 4. tilvik aukaverkunar.
3. stigs eiturvekanir eða meira aðrar en á blóðmynd	Gera á hlé á notkun bendamustins. Þegar eiturvekanir hafa gengið til baka að 1. stigi eða að upphafsgildi má hefja notkun bendamustins á ný í skammtinum 70 mg/m ² . Hætta á notkun bendamustins ef minnka þarf skammtinn enn frekar.	Gera á hlé á notkun Calquence. Þegar eiturvekanir hafa gengið til baka að 2. stigi eða að upphafsgildi má hefja notkun Calquence á ný í upphafsskammtastærð (1. tilvik aukaverkunar) eða gefa sjaldnar þ.e. 100 mg einu sinni á dag (2. og 3. tilvik aukaverkunar). Hætta á notkun Calquence við 3. tilvik aukaverkunar.

*Aukaverkanir eru flokkaðar samkvæmt NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) útgáfu 4.03.

[†]Fyrir eiturvekanir sem koma ekki fram í þessari töflu, sjá lyfjaupplýsingar bendamustins.

[‡]Íhuga skal notkun mergvaxtarþátta áður en skömmtum bendamustins er breytt.

[§]4. stigs eitilfrumnafæð er væntanleg útkoma meðferðar með bendamustini og rituximabi. Einungis er bóúist við skammtabreytingum vegna eitilfrumnafæðar ef lækinnirinn telur það klínískt mikilvægt, t.d. með tilheyrandi endurteknum sýkingum.

[¶]Auka má skammtinn að nýju samkvæmt fyrirmælum læknis ef sjúklingur þolir minni skammt í ≥4 vikur.

Sjá lyfjaupplýsingar fyrir hvert lyf fyrir sig sem notað er í samsettri meðferð með Calquence fyrir frekari upplýsingar varðandi viðbrögð við eiturvekunum.

Milliverkanir

Ráðleggingar varðandi notkun Calquence ásamt CYP3A hemlum eða virkjum og lyfjum sem draga úr magasýru eru sýndar í töflu 3 (sjá kafla 4.5).

Tafla 3 Notkun ásamt CYP3A hemlum eða virkjum og lyfjum sem draga úr magasýru

	Lyf gefin samhliða	Ráðlögð notkun Calquence
CYP3A hemlar	Öflugur CYP3A hemill	Forðast á samhliðanotkun. Ef þessir hemlar eru notaðir í skamman tíma (t.d. við sýkingum í allt að sjö daga) á að gera hlé á meðferð með Calquence.
	Meðalöflugur CYP3A hemill	Ekki þarf að breyta skömmtum. Fylgjast á náið með sjúklingum m.t.t. aukaverkana ef þeir nota meðalöfluga CYP3A hemla

	Vægur CYP3A hemill	Ekki þarf að breyta skömmtum.
CYP3A virkjar	Öflugur CYP3A virkir	Forðast á samhliðanotkun.
Lyf sem draga úr magasýru	Prótónpumpu hemlar	Forðast á samhliðanotkun.
	H2-viðtakablokkar	Calquence á að taka 2 klst. fyrir (eða 10 klst. eftir) töku H2-viðtakablokka.
	Sýrubindandi lyf	A.m.k 2. klst. eiga að líða á milli töku þessara lyfja.

Skammtur sem gleymist

Ef skammtur af Calquence gleymist lengur en í 3 klst. á að gefa sjúklingnum fyrirsmæli um að taka næsta skammt samkvæmt venjulegri áætlun. Ekki á að taka tvöfaldan Calquence skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Sérstakir hópar

Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára) (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Engar sérstakar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Sjúklingar með vægt og meðalskerta nýrnastarfsemi fengu meðferð í klínískum rannsóknum á Calquence. Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt eða meðalskerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun meiri en 30 ml/mín.). Vökvagjöf skal viðhaldið og fylgjast á reglulega með þéttni kreatíníns í sermi. Aðeins á að gefa sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.) Calquence ef ávinningur vegur þyngra en áhætta og fylgjast á náið með þeim sjúklingum m.t.t. eiturverkana. Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi eða sjúklinga í skilun (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Engin skammtaaðlögun er ráðlögð hjá sjúklingum með vægt eða meðalskerta lifrastarfsemi (Child-Pugh A, Child-Pugh B eða heildarbilirúbín á bilinu 1,5-3 föld eðlileg efri mörk og hvaða ASAT sem er). Hins vegar á að fylgjast náið með sjúklingum með meðalskerta lifrastarfsemi m.t.t. eiturverkana. Ekki er mælt með notkun Calquence hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh C eða heildarbilirúbín >3 föld eðlileg efri mörk og hvaða ASAT sem er) (sjá kafla 5.2).

Alvarlegur hjartasjúkdómur

Sjúklingar með alvarlegan hjarta- og æðasjúkdóm voru útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknum á Calquence.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Calquence hjá börnum og unglingum á aldrinum 0 til 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Calquence er til inntöku. Hylkin á að gleypa heil með vatni u.þ.b. á sama tíma dag hvern, með mat eða án (sjá kafla 4.5). Ekki má tryggja hylkin, leysa upp eða opna þar sem það getur haft áhrif á frásog lyfsins.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Blæðing

Alvarlegar blæðingar, m.a. í miðtaugakerfi og frá meltingarfærum, hafa komið fram, þ.m.t. banvænar, hjá sjúklingum með illkynja blóðsjúkdóma sem fengu Calquence einlyfjameðferð og í samsetningu með öðrum lyfjum. Þessi tilvik komu bæði fram hjá sjúklingum með og án blóðflagnafæðar. Í heildina voru blæðingatilvik óveruleg, m.a. mar og depilblæðingar (sjá kafla 4.8).

Verkunarháttur blæðingartengdra tilvika er ekki að fullu þekktur.

Sjúklingar sem fá segavarnarlyf geta verið í aukinni hættu á blæðingu. Gæta á varúðar við notkun segavarnarlyfja og íhuga aukið eftirlit m.t.t. vísbendinga um blæðingu þegar samhliðanotkun er nauðsynleg. Warfarín og aðra K-vítamínhemla á ekki að gefa samhliða Calquence.

Íhuga á ávinning og áhættu þess að fresta töku Calquence í a.m.k. 3 daga fyrir og eftir skurðagerð.

Sýkingar

Alvarlegar sýkingar (bakteríu-, veiru- eða sveppasýkingar), þ.m.t. banvæn tilvik, hafa komið fram hjá sjúklingum með illkynja blóðsjúkdóma sem hafa fengið Calquence einlyfjameðferð og í samsetningu með öðrum lyfjum. Sýkingarnar hafa aðallega komið fram þegar daufkýrningafæð var ekki til staðar, þar sem greint var frá daufkýrningafæð ásamt sýkingu hjá 10,1% sjúklinga sem fengu einlyfjameðferð og 26,8% sjúklinga sem fengu samsetta meðferð. Sýkingar vegna endurvirkjunar lifrabólgu B veiru og herpes zoster veiru, aspergillois og ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)) hafa komið fram (sjá kafla 4.8).

Endurvirkjun veiru

Greint hefur verið frá endurvirkjun lifrabólgu B hjá sjúklingum sem fengu Calquence. Prófa á fyrir lifrabólgu B veiru áður en meðferð með Calquence er hafin. Hjá sjúklingum sem greinast sermisjálkvæðir fyrir lifrabólgu B á að leita ráðgjafar hjá sérfræðingi í lifrarsjúkdómum áður en meðferð er hafin og fylgjast á með þeim sjúklingum og meðhöndla samkvæmt staðbundnum meðferðarleiðbeiningum til að fyrirbyggja endurvirkjun lifrabólgu B.

Greint hefur verið frá ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (PML), þ.m.t. banvænum tilvikum, eftir notkun Calquence í tengslum við fyrri eða samhliða ónæmisbælandi meðferð. Læknar eiga að íhuga ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu í mismunargreiningu hjá sjúklingum með ný eða versnandi teikn og einkenni í tengslum við taugar, vitsmuni eða atferli. Ef grunur er um ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu skal grípa til viðeigandi greiningarmats og fresta meðferð með Calquence þar til ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga hefur verið útilokuð. Ef einhver vafi leikur á skal íhuga tilvísun til taugalæknis og viðeigandi greiningaraðferðir fyrir ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu, þ.m.t. segulóm skoðun helst með skuggaefni, prófun heila- og mænuvökva fyrir DNA JC-veiru og endurtekið taugafræðilegt mat.

Íhuga á fyrirbyggjandi aðgerðir samkvæmt hefðbundinni meðhöndlun sjúklinga sem eru í aukinni hættu á tækifærissýkingum. Fylgjast á með teiknum og einkennum sýkinga og meðhöndla eftir því sem við á.

Frumufæð

Þriðja eða 4. stigs meðferðartengd frumufæð, þ.m.t. daufkyrningafæð, blóðleysi og blóðflagnafæð, kom fram hjá sjúklingum með illkynja blóðsjúkdóma sem fengu Calquence einlyfjameðferð og í samsetningu með öðrum lyfjum. Mæla skal heildarblóðkornafjölda eftir því sem við á (sjá kafla 4.8).

Aðrir frumkomnir illkynja sjúkdómar

Aðrir frumkomnir illkynja sjúkdómar, þ.m.t. krabbamein í húð og önnur krabbamein, komu fram hjá sjúklingum með illkynja blóðsjúkdóma sem fengu Calquence einlyfjameðferð og í samsetningu með öðrum lyfjum. Algengt var að greint væri frá krabbameini í húð. Fylgjast á með sjúklingum m.t.t. húðkrabbameins og ráðleggja vörn gegn sólarljósi (sjá kafla 4.8).

Gáttatif

Gáttatif/gáttaflökt kom fram hjá sjúklingum með illkynja blóðsjúkdóma sem fengu Calquence einlyfjameðferð og í samsetningu með öðrum lyfjum. Fylgjast á með einkennum (t.d. hjartsláttarónot, sundl, yfirlið, brjóstverkur, mæði) gáttatifs og gáttaflökts og taka hjartalínurit eftir því sem við á (sjá kafla 4.5 og 4.2). Gera á ítarlegt mat á sjúklingum m.t.t. hættu á segarekssjúkdómi þegar gáttatif kemur fram hjá sjúklingum á meðferð með Calquence. Hjá sjúklingum í mikilli hættu á segarekssjúkdómi á að íhuga meðferð með segavarnarlyfjum með tíðu eftirliti og önnur meðferðarúrræði en Calquence.

Æxlislýsuheilkenni

Greint hefur verið frá æxlislýsuheilkenni í tengslum við meðferð með Calquence. Sjúklingar sem eiga á hættu að fá æxlislýsuheilkenni (t.d. með fyrirferðarmikinn sjúkdóm við upphaf meðferðar) skal meta m.t.t. æxlislýsuheilkennis og fylgjast skal náið með þeim eins og klínískt á við.

Millivefslungnasjúkdómur/millivefslungnabólga

Greint hefur verið frá millivefslungnasjúkdómi/millivefslungnabólgu hjá sjúklingum með möttulfrumukrabbamein sem fá Calquence í samsetningu með bendamustini og rituximabi. Fylgjast skal með sjúklingum m.t.t. lungnaeinkenna sem benda til millivefslungnasjúkdóms/millivefslungnabólgu (t.d. hósta, mæði og súrefnisskorts) og meðhöndla millivefslungnasjúkdóm/millivefslungnabólgu eftir því sem á við klínískt.

Önnur lyf

Samhliðanotkun öflugra CYP3A hemla og Calquence getur aukið útsetningu fyrir acalabrutinibi og þar með aukið hættu á eiturverkunum. Aftur á móti getur samhliðanotkun CYP3A virkja dregið úr útsetningu fyrir acalabrutinibi og þar af leiðandi er hættu á verkunarleysi. Forðast á samhliðanotkun öflugra CYP3A hemla. Ef þessir hemlar eru notaðir í skamman tíma (t.d. við sýkingum í allt að sjö daga) á að gera hlé á meðferð með Calquence. Fylgjast á náið með vísbendingum eiturverkana ef meðalöflugur CYP3A hemill er notaður (sjá kafla 4.2 og 4.5). Forðast á notkun öflugra CYP3A4 virkja vegna hættu á verkunarleysi.

Calquence inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Acalabrutinib og virka umbrotsefni þess umbrotna aðallega fyrir tilstilli cytochróm P450 ensímsins 3A4 (CYP3A4) og bæði efnin eru hvarfefni P-gp og BCRP (breast cancer resistance protein).

Virk hvarfefni sem geta aukið plasmabéttni acalabrutinibs

CYP3A/P-gp hemlar

Við samhliðagjöf öflugs CYP3A/P-gp hemils (200 mg itraconazol einu sinni á dag í 5 daga) jókst C_{max} fyrir acalabrutinib 3,9 falt og AUC 5,0 falt hjá heilbrigðum einstaklingum (N=17).

Forðast á samhliðanotkun með öflugum CYP3A/P-gp hemlum. Ef öflugum CYP3A/P-gp hemlarnir (t.d. ketoconazol, conivaptan, clarithromycin, indinavir, itraconazol, ritonavir, telaprevir, posaconazol, voriconazol) eru notaðir í skamman tíma, á að gera hlé á meðferð með Calquence (sjá kafla 4.2).

Við samhliðagjöf meðalöfluga CYP3A hemla (400 mg fluconazol sem stakur skammtur eða 200 mg isavuconazol sem endurtekinn skammtur í 5 daga) hjá heilbrigðum einstaklingum jókst C_{max} og AUC fyrir acalabrutinib 1,4-falt til 2-falt en C_{max} og AUC fyrir virka umbrotsefnið ACP-5862 minnkaði 0,65-falt til 0,88-falt miðað við þegar acalabrutinib var gefið eitt og sér. Ekki er þörf á skammtaaðlögun þegar acalabrutinib er gefið samhliða meðalöflugum CYP3A hemlum. Fylgjast skal vel með sjúklingum m.t.t. aukaverkana (sjá kafla 4.2).

Virk efni sem geta dregið úr plasmabéttni acalabrutinibs

CYP3A virkjar

Við samhliðagjöf öflugs CYP3A virkja (600 mg rifampicin einu sinni á dag í 9 daga) minnkaði C_{max} fyrir acalabrutinib um 68% og AUC um 77% hjá heilbrigðum einstaklingum (N=24).

Forðast á samhliðanotkun öfluga CYP3A virkja (t.d. phenytoin, rifampicin, carbamazepin). Forðast á samhliðameðferð með jóhannesarjurt sem getur fyrirvaralaust dregið úr plasmabéttni acalabrutinibs.

Lyf sem draga úr magasýru

Laysanleiki acalabrutinibs minnkar með auknu sýrustigi (pH). Við samhliðagjöf acalabrutinibs og sýrubindandi lyfs (1 g calcium carbonat) minnkaði AUC fyrir acalabrutinib um 53% hjá heilbrigðum einstaklingum. Við samhliðagjöf prótónpumpuhemils (40 mg omeprazol í 5 daga) minnkaði AUC fyrir acalabrutinib um 43%.

Ef meðferð með sýrulækkandi lyfi er nauðsynleg á að íhuga notkun sýrubindandi lyfja (t.d. calcium carbonat) eða H2-viðtakablokka (t.d. ranitidin eða famotidin). Við notkun samhliða sýrubindandi lyfjum eiga a.m.k. 2 klst. að líða á milli þess að lyfin eru tekin (sjá kafla 4.2). Við notkun H2-viðtakablokka á að taka Calquence 2 klst. fyrir (eða 10 klst. eftir) töku H2-viðtakablokka. Vegna langrar verkunar prótónpumpuhemla er ekki víst að tíminn á milli töku Calquence og prótónpumpuhemla komi í veg fyrir milliverkun við Calquence og því á að forðast samhliðanotkun (sjá kafla 4.2).

Plasmabéttni virkra efna getur breyst fyrir tilstilli Calquence

Hvarfefni CYP3A

Samkvæmt *in vitro* upplýsingum er ekki hægt að útiloka að acalabrutinib sé CYP3A4 hemill í þörmum og geti aukið útsetningu fyrir CYP3A4 hvarfefnum sem eru næm fyrir CYP3A umbrotum í þörmum. Gæta á varúðar við samhliðagjöf acalabrutinibs og CYP3A4 hvarfefna sem gefin eru til inntöku og eru með þröngt meðferðarbil (t.d. cyclosporin, ergotamin, pimozid).

Áhrif acalabrutinibs á hvarfefni CYP1A2

In vitro rannsóknir benda til að acalabrutinib virki CYP1A2. Samhliðagjöf acalabrutinibs og hvarfefna CYP1A2 (t.d. theophyllins, koffeins) getur dregið úr útsetningu fyrir þeim.

Áhrif acalabrutinibs og virka umbrotsefnis þess, ACP-5862, á flutningskerfi lyfja

Við samhliðagjöf getur acalabrutinib aukið útsetningu fyrir hvarfefnum BCRP (t.d. metotrexati) með því að blokka BCRP í þörmum (sjá kafla 5.2). Til þess að lágmarka hugsanlega milliverkun í meltingarvegi, þarf að taka hvarfefni BCRP sem ætluð eru til inntöku og eru með þröngt meðferðarbil, t.d. metotrexat, minnst 6 klst. fyrir eða eftir acalabrutinib.

Við samhliðagjöf getur ACP-5862 aukið útsetningu fyrir MATE1 hvarfefnum (t.d. metformini) með MATE1 hömlun (sjá kafla 5.2). Fylgjast á með sjúklingum sem taka lyf með dreifingu og brotthvarf háð MATE1 (t.d. metformin) samhliða m.t.t. vísbendinga um breytt þol vegna aukinnar útsetningar fyrir lyfinu sem gefið er samhliða Calquence.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur sem geta orðið þungaðar

Konum sem geta orðið þungaðar á að ráðleggja að forðast þungun meðan á töku Calquence stendur.

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun acalabrutinibs á meðgöngu. Samkvæmt upplýsingum úr dýrarannsknum getur útsetning fyrir acalabrutinibi á meðgöngu skapað hættu fyrir fóstur. Erfið fæðing (erfið eða löng fæðing) sást hjá rottum og við gjöf hjá ungafullum kaninum sáust tengsl við minnkaðan fósturvöxt (sjá kafla 5.3).

Ekki má nota Calquence á meðgöngu nema meðferð með acalabrutinibi sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort acalabrutinib skilst út í brjóstamjólki. Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif acalabrutinibs á börn á brjósti eða mjólkurframleiðslu. Acalabrutinib og virka umbrotsefni þess greindust í mjólk hjá mjólkandi rottum. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Konum sem hafa barn á brjósti er ráðið frá brjóstagjöf meðan á meðferð með Calquence stendur og í 2 daga eftir síðasta skammt.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif Calquence á frjósemi hjá mönnum. Í öðrum rannsóknum en klínískum á acalabrutinib hjá karl- og kvenkynsrottum sáust engin skaðleg áhrif á frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Calquence hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þó hefur verið greint frá þreytu og sundli meðan á meðferð með acalabrutinibi stóð og sjúklingar sem finna fyrir þessum einkennum er ráðið frá því að aka og nota vélar þar til einkennin dvína.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi lyfsins

Calquence einlyfjameðferð

Hjá 1.478 sjúklingum sem fengu Calquence einlyfjameðferð voru algengustu ($\geq 20\%$) aukaverkanirnar af hvaða stigi sem er sýking, niðurgangur, höfuðverkur, stoðkerfisverkur, mar, hósti, liðverkir, þreyta, ógleði og útbrot. Algengustu ($\geq 5\%$) ≥ 3 . stigs aukaverkanirnar sem greint var frá voru sýking, hvítkornafæð, daufkyrningafæð, blóðleysi, aðrir frumkomnir illkynja sjúkdómar og blóðflagnafæð.

Calquence ásamt obinutuzumabi

Hjá 223 sjúklingum sem fengu Calquence ásamt obinutuzumabi voru algengustu ($\geq 20\%$) aukaverkanirnar af hvaða stigi sem er sýking, stoðkerfisverkur, niðurgangur, höfuðverkur, hvítkornafæð, daufkyrningafæð, hósti, þreyta, liðverkir, ógleði, sundl og hægðatregða. Algengustu ($\geq 5\%$) ≥ 3 . stigs aukaverkanirnar sem greint var frá voru hvítkornafæð, daufkyrningafæð, sýking, blóðflagnafæð og blóðleysi.

Calquence ásamt venetoclaxi

Hjá 291 sjúklingi sem fékk Calquence ásamt venetoclaxi voru algengustu ($\geq 20\%$) aukaverkanirnar af hvaða stigi sem er sýkingar, daufkyrningafæð, höfuðverkur, mar, niðurgangur og stoðkerfisverkur. Algengasta ($\geq 5\%$) ≥ 3 . stigs aukaverkunin sem greint var frá var daufkyrningafæð.

Calquence ásamt venetoclaxi og obinutuzumabi

Hjá 284 sjúklingum sem fengu Calquence ásamt venetoclaxi og obinutuzumabi voru algengustu ($\geq 20\%$) aukaverkanirnar af hvaða stigi sem er sýkingar, daufkyrningafæð, höfuðverkur, mar, niðurgangur, ógleði og stoðkerfisverkur. Algengustu ($\geq 5\%$) ≥ 3 . stigs aukaverkanirnar sem greint var frá voru daufkyrningafæð og blóðflagnafæð.

Calquence ásamt bendamustini og rituximabi

Hjá 297 sjúklingum sem fengu Calquence í samsettri meðferð með bendamustini og rituximabi voru algengustu ($\geq 20\%$) aukaverkanirnar af hvaða stigi sem er daufkyrningafæð, ógleði, útbrot, niðurgangur, stoðkerfisverkur, höfuðverkur, þreyta, uppköst, hægðatregða, blóðleysi og blóðflagnafæð. Algengustu ($\geq 5\%$) ≥ 3 . stigs aukaverkanirnar sem greint var frá voru daufkyrningafæð, útbrot, blóðflagnafæð, blóðleysi, lungnabólga, aðrir frumkomnir illkynja sjúkdómar, háþrýstingur og aðrir frumkomnir illkynja sjúkdómar fyrir utan krabbamein í húð sem ekki er sortuæxli.

Tafla með aukaverkunum

Í töflunni hér á eftir eru aukaverkanir sem komið hafa fram í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem fengu Calquence einlyfjameðferð eða samsetta meðferð við illkynja blóðsjúkdómum. Miðgildi meðferðarlengdar Calquence einlyfjameðferðar í sameinuðu gagnasafni var 38,2 mánuðir. Miðgildi meðferðarlengdar Calquence hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Calquence ásamt bendamustini og rituximabi var 28,6 mánuðir. Miðgildi meðferðarlengdar Calquence hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Calquence ásamt venetoclaxi með eða án obinutuzumabs var 12,9 mánuðir.

Aukaverkanirnar eru taldar upp samkvæmt flokkun eftir líffærum (MedDRA). Innan hvers líffæraflokks eru aukaverkanirnar flokkaðar samkvæmt tíðni, algengasta aukaverkunin talin upp fyrst. Tíðnin er flokkuð samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanirnar taldar upp eftir minnkandi alvarleika.

Tafla 4. Aukaverkanir* hjá sjúklingum með illkynja blóðsjúkdóma sem fengu acalabrutinib einlyfjameðferð (N=1.478)

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkun	Öll stig (%)	≥3. stig* (%)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking í efri öndunarvegi	Mjög algengar (25,8)	1,2
	Lungnabólga	Mjög algengar (15,8)	8,7
	Skútabólga	Mjög algengar (11,4)	0,4
	Þvagsfærasýking	Algengar (9,9)	1,8
	Berkjubólga	Algengar (9,7)	0,6
	Herpes veirusýkingar†	Algengar (9,1)	0,9
	Nefkoksbólga	Algengar (8,3)	0
	Aspergillus sýkingar†	Sjaldgæfar (0,7)	0,6
	Endurvirkjun lifrabólgu B	Sjaldgæfar (0,4)	0,3
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind	Aðrir frumkomnir illkynja sjúkdómar †	Mjög algengar (17,6)	6,7
	Húðkrabbamein annað en sortuæxli†	Algengar (9,9)	1,4
	Aðrir frumkomnir illkynja sjúkdómar fyrir utan krabbamein í húð sem ekki er sortuæxli†	Algengar (9,7)	5,5
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð†	Mjög algengar (19,4)	17,5
	Blóðleysi†	Mjög algengar (17,1)	9,5
	Blóðflagnafæð†	Mjög algengar (11,5)	6,2
	Eitilfrumnafjölgun	Sjaldgæfar (0,5)	0,3
Efnaskipti og næring	Æxlislýsuheilkenni	Sjaldgæfar (0,5)	0,4
Taugakerfi	Höfuðverkur	Mjög algengar (36,5)	1,2
	Sundl	Mjög algengar (13,9)	0,1
Hjarta	Gáttatif/gáttaflökt†	Algengar (7,4)	2,3
Æðar	Mar†	Mjög algengar (30,9)	0
	Marblettir	Mjög algengar (20,7)	0
	Depilblæðingar	Algengar (8,9)	0
	Flekkblæðingar	Algengar (5,7)	0
	Blæðing/margúll†	Mjög algengar (16,3)	3,2
	Blæðing í meltingarvegi	Sjaldgæfar (0,9)	0,7
	Innankúpublæðing	Sjaldgæfar (0,1)	0,1
Meltingarfæri	Háprýstingur†	Mjög algengar (11,9)	4,9
	Blóðnasir	Algengar (8,0)	0,3
	Niðurgangur	Mjög algengar (36,7)	2,6
	Ógleði	Mjög algengar (21,8)	0,8

	Hægðatregða	Mjög algengar (15,2)	0,1
	Kviðverkur [†]	Mjög algengar (14,5)	1,2
	Uppköst	Mjög algengar (14,0)	0,7
Húð og undirhúð	Útbrot [†]	Mjög algengar (20,3)	0,9
Stoðkerfi og bandvefur	Stoðkerfisverkur [†]	Mjög algengar (31,9)	1,8
	Liðverkir	Mjög algengar (24,0)	0,9
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta	Mjög algengar (23,6)	2,0
	Þróttleysi	Algengar (7,0)	0,9
Rannsóknaniðurstöður[§] (Niðurstöður úr rannsóknum)	Minnkað hemóglóbín [±]	Mjög algengar (47,4)	10,8
	Minnkaður heildarfjöldi daufkyrninga [±]	Mjög algengar (43,9)	24,0
	Fækkun blóðflagna [±]	Mjög algengar (36,9)	9,5

*Samkvæmt NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), útgáfu 4.03.

[†]Felur í sér fjölda aukaverkanahugtaka.

[±]Stendur fyrir tíðni rannsóknaniðurstaða, ekki tilkynnta aukaverkana.

[§]Sett fram sem gildi CTCAE stigs.

Tafla 5. Aukaverkanir* hjá sjúklingum með illkynja blóðsjúkdóma sem fengu acalabrutinib í samsettri meðferð (N=1.095)

	Calquence + Obinutuzumab N=223		Calquence + bendamustin + rituximab N=297		Calquence + venetoclax N=291		Calquence + venetoclax + obinutuxumab N=284	
	Öll stig (%)	≥3. stig* (%)	Öll stig (%)	≥3. stig* (%)	Öll stig (%)	≥3. stig* (%)	Öll stig (%)	≥3. stig* (%)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra								
Sýking í efri öndunarvegi	Mjög algengar (31,4)	1,8	Mjög algengar (18,2)	0,3	Algengar (8,2)	0,3	Algengar (6,3)	0
Skútabólga	Mjög algengar (15,2)	0,4	Algengar (6,4)	0	Algengar (2,7)	0	Algengar (2,5)	0
Nefkoksþólga	Mjög algengar (13,5)	0,4	Algengar (5,4)	0	Algengar (1,4)	0	Algengar (1,1)	0
Þvagfærasýking	Mjög algengar (13)	0,9	Mjög algengar (11,1)	1,7	Algengar (3,1)	0	Algengar (6,0)	0,4
Lungnabólga	Mjög algengar (10,8)	5,4	Mjög algengar (16,2)	8,8	Algengar (3,8)	1,4	Algengar (5,3)	3,9
Berkjubólga	Algengar (9,9)	0	Algengar (6,4)	0,3	Algengar (2,1)	0	Algengar (2,5)	0

	Calquence + Obinutuzumab N=223		Calquence + bendamustin + rituximab N=297		Calquence + venetoclax N=291		Calquence + venetoclax + obinutuzumab N=284	
Flokkun eftir líffærum og heiti aukaverkunar	Öll stig (%)	≥3. stig* (%)	Öll stig (%)	≥3. stig* (%)	Öll stig (%)	≥3. stig* (%)	Öll stig (%)	≥3. stig* (%)
Herpes veirusýkingar †	Algengar (6,7)	1,3	Mjög algengar (12,8)	1,0	Algengar (4,8)	0	Algengar (3,5)	0,4
Ágeng fjölhreiddra innlyksuheilaból ga	Sjaldgæfar (0,4)	0,4	Tíðni ekki þekkt	0	Tíðni ekki þekkt	0	Tíðni ekki þekkt	0
Endurvirkjun lifrabólgu B	Sjaldgæfar (0,9)	0,1	Algengar (1,3)	0,3	Tíðni ekki þekkt	0	Tíðni ekki þekkt	0
Aspergillus sýkingar †	Tíðni ekki þekkt	0	Sjaldgæfar (0,3)	0,3	Tíðni ekki þekkt	0	Sjaldgæfar (0,4)	0,4
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind								
Aðrir frumkomnir illkynja sjúkdómar† (SPM)	Mjög algengar (13)	4,0	Mjög algengar (17,8)	7,4	Algengar (5,2)	1,7	Algengar (4,2)	1,8
Húðkrabbamei n annað en sortuæxli†	Algengar (7,6)	0,4	Mjög algengar (11,1)	2,0	Algengar (3,1)	0	Algengar (1,8)	0,4
Aðrir frumkomnir illkynja sjúkdómar fyrir utan húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli†	Algengar (6,3)	3,6	Algengar (9,8)	5,4	Algengar (2,7)	1,7	Algengar (2,5)	1,4
Blóð og eitlar								
Daufkyrningafæ ð†	Mjög algengar (31,8)	30	Mjög algengar (54,9)	50,2	Mjög algengar (37,1)	32,3	Mjög algengar (50,4)	46,1
Blóðflagnafæð†	Mjög algengar (13,9)	9	Mjög algengar (22,9)	9,8	Algengar (5,8)	2,1	Mjög algengar (12,3)	9,2
Blóðleysi†	Mjög algengar (11,7)	5,8	Mjög algengar (24,2)	9,4	Algengar (6,9)	3,8	Algengar (4,6)	2,1
Eitilfrumnafjölgu n	Sjaldgæfar (0,4)	0,4	Sjaldgæfar (0,7)	0	Tíðni ekki þekkt	0	Sjaldgæfar (0,7)	0,4
Efnaskipti og næring								
Æxlislýsuheilken ni	Algengar (1,8)	1,3	Algengar (1,3)	1,3	Sjaldgæfar (0,3)	0,3	Sjaldgæfar (0,4)	0,4

	Calquence + Obinutuzumab N=223		Calquence + bendamustin + rituximab N=297		Calquence + venetoclax N=291		Calquence + venetoclax + obinutuxumab N=284	
Flokkun eftir líffærum og heiti aukaverkunar	Öll stig (%)	≥3. stig* (%)	Öll stig (%)	≥3. stig* (%)	Öll stig (%)	≥3. stig* (%)	Öll stig (%)	≥3. stig* (%)
Taugakerfi								
Höfuðverkur	Mjög algengar (43)	0,9	Mjög algengar (30,3)	1,3	Mjög algengar (35,1)	1,4	Mjög algengar (28,2)	0,4
Sundl	Mjög algengar (23,8)	0	Mjög algengar (14,5)	0,7	Algengar (5,5)	0	Algengar (6,7)	0
Hjarta								
Gáttatif/gáttaflök †	Algengar (3,1)	0,9	Algengar (6,7)	4,0	Sjaldgæfar (0,7)	0,3	Algengar (2,1)	0,7
Æðar								
Mar†	Mjög algengar (38,6)	0	Mjög algengar (14,1)	0,3	Mjög algengar (20,6)	0	Mjög algengar (21,8)	0
Marblettir	Mjög algengar (27,4)	0	Mjög algengar (11,1)	0	Mjög algengar (14,1)	0	Mjög algengar (16,2)	0
Depilblæðingar	Mjög algengar (11,2)	0	Algengar (2,0)	0	Algengar (4,8)	0	Algengar (5,3)	0
Flekkblæðingar	Algengar (3,1)	0	Algengar (3,0)	0,3	Algengar (2,7)	0	Algengar (3,9)	0
Blæðing/margúll †	Mjög algengar (17,5)	1,3	Mjög algengar (15,5)	1,0	Algengar (8,9)	0,7	Algengar (8,5)	1,1
Blæðing í meltingarvegi	Algengar (3,6)	0,9	Sjaldgæfar (0,3)	0	Sjaldgæfar (0,7)	0,3	Tíðni ekki þekkt	0
Innankúpublæðing	Sjaldgæfar (0,9)	0	Tíðni ekki þekkt	0	Tíðni ekki þekkt	0	Tíðni ekki þekkt	0
Háprýstingur†	Mjög algengar (13,5)	3,6	Mjög algengar (12,5)	5,7	Algengar (4,1)	2,7	Algengar (3,9)	2,1
Blóðnasir	Algengar (8,5)	0	Algengar (2,7)	0	Algengar (1,7)	0	Algengar (4,2)	0
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti								
Millivefslungnabólga†	-	-	Algengar (2,4)	0,3	-	-	-	-
Meltingarfæri								

	Calquence + Obinutuzumab N=223		Calquence + bendamustin + rituximab N=297		Calquence + venetoclax N=291		Calquence + venetoclax + obinutuxumab N=284	
Flokkun eftir líffærum og heiti aukaverkunar	Öll stig (%)	≥3. stig* (%)	Öll stig (%)	≥3. stig* (%)	Öll stig (%)	≥3. stig* (%)	Öll stig (%)	≥3. stig* (%)
Niðurgangur	Mjög algengar (43,9)	4,5	Mjög algengar (37,4)	3,0	Mjög algengar (32,6)	1,7	Mjög algengar (36,3)	1,4
Ógleði	Mjög algengar (26,9)	0	Mjög algengar (42,8)	1,3	Mjög algengar (14,8)	0	Mjög algengar (21,8)	0,7
Hægðatregða	Mjög algengar (20,2)	0	Mjög algengar (24,6)	1,0	Algengar (6,5)	0,3	Algengar (8,1)	0
Uppköst	Mjög algengar (19,3)	0,9	Mjög algengar (25,6)	0,7	Algengar (5,5)	0	Algengar (6,7)	0
Kviðverkur†	Mjög algengar (14,8)	1,3	Mjög algengar (12,1)	2,0	Algengar (7,9)	1,0	Algengar (8,1)	0,7
Húð og undirhúð								
Útbrot†	Mjög algengar (30,9)	1,8	Mjög algengar (39,1)	9,8	Mjög algengar (12,0)	0,3	Mjög algengar (16,2)	1,1
Stoðkerfi og bandvefur								
Stoðkerfisverkur†	Mjög algengar (44,8)	2,2	Mjög algengar (34,3)	3,7	Mjög algengar (24,1)	0,7	Mjög algengar (21,8)	1,1
Liðverkir	Mjög algengar (26,9)	1,3	Mjög algengar (17,5)	0,7	Mjög algengar (12,7)	1,0	Mjög algengar (10,9)	0,4
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað								
Þreyta	Mjög algengar (30,5)	1,8	Mjög algengar (29,3)	2,7	Mjög algengar (14,8)	0,3	Mjög algengar (14,4)	0
Þróttleysi	Algengar (7,6)	0,4	Mjög algengar (10,4)	1,0	Algengar (4,1)	0	Algengar (3,2)	0
Rannsóknaniðurstöður¶								
Minnkaður heildarfjöldi daufkyrninga§	Mjög algengar (57,4)	35	Mjög algengar (76,8)	56,6	Mjög algengar (78,0)	38,1	Mjög algengar (81,7)	53,5
Fækkun blóðflagna§	Mjög algengar (46,2)	10,8	Mjög algengar (69,4)	17,8	Mjög algengar (42,6)	5,2	Mjög algengar (54,9)	13,7
Minnkað hemóglóbín§	Mjög algengar (43,9)	9	Mjög algengar (79,5)	10,8	Mjög algengar (34,7)	6,5	Mjög algengar (45,8)	3,5
Aukning alanín amínótransferasa ‡	-	-	Algengar (9,1)	4,4	-	-	-	-

	Calquence + Obinutuzumab N=223		Calquence + bendamustin + rituximab N=297		Calquence + venetoclax N=291		Calquence + venetoclax + obinutuzumab N=284	
Flokkun eftir líffærum og heiti aukaverkunar	Öll stig (%)	≥3. stig* (%)	Öll stig (%)	≥3. stig* (%)	Öll stig (%)	≥3. stig* (%)	Öll stig (%)	≥3. stig* (%)
Aukning aspartat amínótransferasa ‡	-	-	Algengar (8,1)	3,0	-	-	-	-

*Samkvæmt NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), útgáfu 4.03.

†Felur í sér fjölda aukaverkanahugtaka.

‡Greint var frá einu banvænu tilviki.

§Stendur fyrir tíðni rannsóknaniðurstaða, ekki tilkynnta aukaverkana.

¶Sett fram sem gildi CTCAE stigs.

‡Aukaverkun eingöngu fyrir hópinn sem fékk Calquence + bendamustin/rituximab í ECHO rannsókninni.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Alvarlegar sýkingar þegar sjúklingar eru meðhöndlaðir með Calquence ásamt venetoclaxi með eða án obinutuzumabs

Hjá 291 sjúklingi sem fékk Calquence ásamt venetoclaxi var greint frá verulegum (≥3. stigs) sýkingum hjá 12,4% sjúklinga (þær algengustu voru COVID-19 eða COVID-19 lungnabólga). Banvænar sýkingar komu fram hjá 3,1% sjúklinga (þær algengustu voru COVID-19 eða COVID-19 lungnabólga).

Hjá 284 sjúklingum sem fengu Calquence ásamt venetoclaxi og obinutuzumabi var greint frá verulegum (≥3. stigs) sýkingum hjá 23,6% sjúklinga (þær algengustu voru COVID-19 eða COVID-19 lungnabólga). Banvænar sýkingar komu fram hjá 5,6% sjúklinga (þær algengustu voru COVID-19 eða COVID-19 lungnabólga).

Meðferð hætt og skammtar minnkaðir vegna aukaverkana

Af 1.478 sjúklingum sem fengu Calquence einlyfjameðferð þurftu 14,6% sjúklinga að hætta meðferð vegna aukaverkana. Helstu aukaverkanirnar voru m.a. lungnabólga, blóðflagnafæð og niðurgangur. Greint var frá minnkun skammta vegna aukaverkana hjá 5,9% sjúklinga. Helstu aukaverkanirnar voru m.a. endurvirkjun lifrabólgu B, sýklasótt og niðurgangur.

Af 223 sjúklingum sem fengu Calquence í samsettri meðferð með obinutuzumabi þurftu 10,8% sjúklinga að hætta meðferð með Calquence vegna aukaverkana. Helstu aukaverkanirnar voru m.a. lungnabólga, blóðflagnafæð og niðurgangur. Greint var frá minnkun skammta vegna aukaverkana hjá 6,7% sjúklinga. Helstu aukaverkanirnar voru m.a. daufkyrningafæð, niðurgangur og uppköst.

Af 291 sjúklingi sem fékk Calquence í samsettri meðferð með venetoclaxi þurftu 7,6% sjúklinga að hætta meðferð með Calquence vegna aukaverkana og greint var frá minnkun skammta Calquence vegna aukaverkana hjá 5,8% sjúklinga. Helstu aukaverkanirnar sem leiddu til að meðferð var hætt voru m.a. COVID-19 lungnabólga og COVID-19 og aukaverkunin sem leiddi til minnkunar skammta var daufkyrningafæð.

Af 284 sjúklingum sem fengu Calquence í samsettri meðferð með venetoclaxi og obinutuzumabi þurftu 13,7% sjúklinga að hætta meðferð með Calquence vegna aukaverkana og greint var frá minnkun skammta Calquence vegna aukaverkana hjá 6,3% sjúklinga. Helstu aukaverkanirnar sem leiddu til að meðferð var hætt voru m.a. COVID-19 lungnabólga og COVID-19 og aukaverkunin sem leiddi til minnkunar skammta var daufkyrningafæð.

Af 297 sjúklingum sem fengu Calquence í samsettri meðferð með bendamustini og rituximabi þurftu 42,8% sjúklinga að hætta meðferð með Calquence vegna aukaverkana. Helstu aukaverkanirnar voru m.a. COVID-19, lungnabólga vegna COVID-19, daufkyrningafæð og lungnabólga. Greint var frá minnkun skammta vegna aukaverkana hjá 10,1% sjúklinga. Helstu aukaverkanirnar voru m.a. daufkyrningafæð og ógleði.

Aldraðir

Af 1.478 sjúklingum í klínískum rannsóknum með Calquence einlyfjameðferð var 42% eldri en 65 ára og yngri en 75 ára og 20,6% voru 75 ára eða eldri. Enginn munur á öryggi og verkun sem skiptir máli klínískt var hjá sjúklingum ≥ 65 ára og yngri sjúklingum.

Af 223 sjúklingum í klínískum rannsóknum með Calquence ásamt obinutuzumabi voru 47% eldri en 65 ára og yngri en 75 ára og 26% voru 75 ára eða eldri. Enginn munur á öryggi og verkun sem skiptir máli klínískt var hjá sjúklingum ≥ 65 ára og yngri sjúklingum.

Af 291 sjúklingi sem fékk meðferð með Calquence ásamt venetoclaxi voru 28,9% eldri en 65 ára og yngri en 75 ára og 4,5% voru 75 ára eða eldri. Enginn munur á öryggi og verkun sem skiptir máli klínískt var hjá sjúklingum ≥ 65 ára og yngri sjúklingum.

Af 284 sjúklingum sem fengu meðferð með Calquence ásamt venetoclaxi og obinutuzumabi voru 24% eldri en 65 ára og yngri en 75 ára og 6,3% voru 75 ára eða eldri. Enginn munur á öryggi og verkun sem skiptir máli klínískt var hjá sjúklingum ≥ 65 ára og yngri sjúklingum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Engin sérstök meðferð er við ofskömmtnun acalabrutinibs og einkenni ofskömmtnunar hafa ekki verið skilgreind. Við ofskömmtnun á að fylgjast náið með sjúklingum m.t.t. teikna og einkenna aukaverkana og grípa til viðeigandi einkennameðferðar.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, próteínkínasahemlar, ATC-flokkur: L01EL02.

Verkunarháttur

Acalabrutinib er sértækur hemill Bruton tyrosín kínasa (BTK). BTK er boðsameind B-frumu mótefnavakaviðtaka (BCR) og cytokínviðtakaferla. Í B-frumum leiða BTK boð til afkomu og fjölgunar B-fruma og eru nauðsynleg fyrir frumusamloðun, flutning og efnasækni.

Acalabrutinib og virka umbrotsefni þess, ACP-5862, mynda samgilt tengi við cystein-leif á virkniseti BTK sem leiðir til varanlegrar óvirkjunar BTK með hverfandi víxlverkanir aðrar en markverkanir.

Lyfhrif

Hjá sjúklingum með B-frumu illkynja sjúkdóma sem fá acalabrutinib 100 mg tvisvar á sólarhring var miðgildi BTK bindingar $\geq 95\%$ við jafnvægi í útæðablóði viðhaldið í 12 klst., sem veldur óvirkjun BTK á öllu skammtabilinu.

Raflífeðlisfræði hjartans

Áhrif acalabrutinibs á QTc bil voru metin hjá 46 heilbrigðum körlum og konum í slembaðri, tvíblindri ítarlegri QT rannsókn með lyfleysu og jákvæð viðmið. Við stærri skammt en meðferðarskammt, 4-faldan ráðlagðan hámarksskammt, varð ekki lenging á QT/QTc bili vegna Calquence svo nokkru nemi klínískt (t.d. ekki meira en eða jafnt og 10 ms) (sjá kafla 4.4, 4.8 og 5.3).

Verkun og öryggi

Sjúklingar með áður ómeðhöndlað langvinnt eitilfrumuhvítblæði

Calquence einlyfjameðferð eða ásamt obinutuzumabi

Öryggi og verkun Calquence einlyfjameðferðar eða ásamt obinutuzumabi hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað langvinnt eitilfrumuhvítblæði voru metin í slembaðri, fjölsetra opinni 3. stigs rannsókn (ELEVATE-TN) með 535 sjúklingum. Sjúklingarnir fengu Calquence ásamt obinutuzumabi, Calquence einlyfjameðferð eða obinutuzumab ásamt chlorambucili. Sjúklingar 65 ára eða eldri, eða 18 til 65 ára sem voru einnig með aðra sjúkdóma, tóku þátt í ELEVATE-TN, 27,9% sjúklinga voru með kreatínínúthreinsun < 60 ml/mín. Hjá sjúklingum < 65 ára var miðgildi CIRS-G skor 8 hjá 16,1% sjúklinga. Í rannsókninni var sjúklingum leyft að fá segavarnarlyf. Sjúklingar sem þurftu blóðþynningu með warfaríni eða jafngildum K-vítamínhemla voru útilokaðir.

Sjúklingum var slembiraðað 1:1:1 í 3 hópa og fengu:

- Calquence ásamt obinutuzumabi (Calquence+G): Calquence 100 mg var gefið tvisvar á sólarhring byrjað á degi 1 í lotu 1 þar til sjúkdómur ágerðist eða óásættanlegar eiturverkanir komu fram. Obinutuzumab var fyrst gefið á degi 1 í lotu 2 í að hámarki 6 meðferðarlotur. Obinutuzumab 1.000 mg var gefið á dögum 1 og 2 (100 mg á degi 1 og 900 mg á degi 2), dögum 8 og 15 í lotu 2, síðan voru 1.000 mg gefin á degi 1 í lotu 3 fram að lotu 7. Hver meðferðarlota var 28 dagar.
- Calquence einlyfjameðferð: Calquence 100 mg var gefið tvisvar á sólarhring þar til sjúkdómur ágerðist eða óásættanlegar eiturverkanir komu fram.
- Obinutuzumab ásamt chlorambucili (GClb): Obinutuzumab og chlorambucil voru gefin að hámarki í 6 meðferðarlotur. Obinutuzumab 1.000 mg var gefið á dögum 1 og 2 (100 mg á degi 1 og 900 mg á degi 2), dögum 8 og 15 í lotu 1, síðan voru 1.000 mg gefin á degi 1 í lotum 2 til 6. Chlorambucil 0,5 mg/kg var gefið á dögum 1 og 15 í lotu 1 fram að lotu 6. Hver meðferðarlota var 28 dagar.

Sjúklingum var lagskipt samkvæmt 17p úrfellingarstökkbreytingu (með eða án), ECOG færnistöðu (0 eða 1 á móti 2) og landsvæðum (Norður Ameríka og Vestur Evrópa á móti öðrum landssvæðum). Eftir staðfestingu á að sjúkdómur hafði ágerst skiptu 45 sjúklingar, sem hafði verið slembiraðað í GClb hópinn, yfir í Calquence einlyfjameðferð. Í töflu 6 er yfirlit yfir lýðfræðilega þætti og sjúkdómseinkenni hjá þátttakendum við upphaf rannsóknarinnar.

Tafla 6. Upphafseinkenni hjá (ELEVATE-TN) sjúklingum með áður ómeðhöndlað langvinnt eitilfrumuhvítblæði

Einkenni	Calquence ásamt obinutuzumabi N=179	Calquence einlyfja- meðferð N=179	Obinutuzumab ásamt chlorambucili N=177
Aldur; miðgildi (á bilinu)	70 (41-88)	70 (44-87)	71 (46-91)

Karlar; %	62	62	59,9
Hvítur kynþáttur; %	91,6	95	93,2
ECOG færnistaða 0-1; %	94,4	92,2	94,4
Tími frá greiningu, miðgildi (mánuðir)	30,5	24,4	30,7
Sjúkdómur með fyrirferð, með æxlum ≥ 5 cm; %	25,7	38	31,1
Litningarannsóknir/FISH (fluorescence in situ hybridization) flokkur; %			
17p úrfelling	9,5	8,9	9
11q úrfelling	17,3	17,3	18,6
TP53 stökkbreyting	11,7	10,6	11,9
IGHV án stökkbreytinga	57,5	66,5	65,5
Flókin litningamynd (≥ 3 frávik)	16,2	17,3	18,1
Rai stig; %			
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

Aðalendapunktur var lifun án versnunar (PFS) í Calquence+G hópnum miðað við GClb hóp metið af IRC (Independent Review Committee) samkvæmt viðmiðum IWCLL (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia) frá 2008 þar sem útskýring á meðferðartengdri eítílfrumnafjölgun (Cheson 2012) hefur verið bætt við. Við 28,3 mánaða eftirfylgni (miðgildi) benti lifun án versnunar samkvæmt IRC til 90% tölfræðilegrar marktækrar minnkunar á hættu á sjúkdómsframgangi eða dauðsfalli hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað langvinnt eítílfrumuhvítblæði í Calquence+G hópnum miðað við GClb hópinn. Verkunarniðurstöður eru sýndar í töflu 7.

Tafla 7. Verkunarniðurstöður samkvæmt IRC mati hjá (ELEVATE-TN) sjúklingum með langvinnt eítílfrumuhvítblæði

	Calquence ásamt obinutuzumabi N=179	Calquence einlyfjameðferð N=179	Obinutuzumab ásamt chlorambucili N=177
Lifun án versnunar*			
Fjöldi tilvika (%)	14 (7,8)	26 (14,5)	93 (52,5)
PD, n (%)	9 (5)	20 (11,2)	82 (46,3)
Dauðsföll(%)	5 (2,8)	6 (3,4)	11 (6,2)
Miðgildi (95% CI), mánuðir	NR	NR (34,2; NR)	22,6 (20,2; 27,6)
HR [†] (95% CI)	0,10 (0,06; 0,17)	0,20 (0,13; 0,30)	-
P-gildi	< 0,0001	< 0,0001	-
24 mánaða mat, % (95% CI)	92,7 (87,4; 95,8)	87,3 (80,9; 91,7)	46,7 (38,5; 54,6)
Heildarlifun^a			
Dauðsföll(%)	9 (5)	11 (6,1)	17 (9,6)
Áhættuhlutfall (95% CI) [†]	0,47 (0,21; 1,06)	0,60 (0,28; 1,27)	-
Besta heildarsvörunartíðni* (CR + CRi + nPR + PR)			
Heildarsvörunartíðni, n (%) (95% CI)	168 (93,9) (89,3; 96,5)	153 (85,5) (79,6; 89,9)	139 (78,5) (71,9; 83,9)
P-gildi	< 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)

	Calquence ásamt obinutuzumabi N=179	Calquence einlyfjameðferð N=179	Obinutuzumab ásamt chlorambucili N=177
--	--	--	---

CI=öryggisbil; HR=áhættuhlutfall; NR=ekki náð; CR=full svörun; CRi=full svörun með ófullkominn bata m.t.t. blóðkornafjölda; nPR=hlutasvörun æxlis; PR=hlutasvörun.

*Samkvæmt IRC mati.

†Samkvæmt lagskiptu Cox-hlutfalla áhættulíkani.

^a Miðgildi heildarlifunar ekki náð í báðum hópum.

Samræmi var í niðurstöðum m.t.t. lifunar án versnunar fyrir Calquence með eða án obinutuzumabs hjá undirhópum, þ.m.t. hááhættuþáttum. Í hááhættuhópnum með langvinnt eítílfrumuhvítblæði (17p úrfelling, 11q úrfelling, TP53 stökkbreyting eða IGHV án stökkbreytinga) var áhættuhlutfall lifunar án versnunar fyrir Calquence með eða án obinutuzumabs samanborið við obinutuzumab ásamt chlorambucili 0,08 [95% CI (0,04; 0,15)] og 0,13 [95% CI (0,08; 0,21)], talið í sömu röð.

Tafla 8. Undirflokkagreining m.t.t. lifunar án versnunar (rannsókn ELEVATE-TN)

	Calquence einlyfjameðferð			Calquence+G		
	N	Áhættu- hlutfall	95% CI	N	Áhættu- hlutfall	95% CI
Allir þátttakendur	179	0,20	(0,13; 0,30)	179	0,10	(0,06; 0,17)
17P úrfelling						
Já	19	0,20	(0,06; 0,64)	21	0,13	(0,04; 0,46)
Nei	160	0,20	(0,12; 0,31)	158	0,09	(0,05; 0,17)
TP53 stökkbreyting						
Já	19	0,15	(0,05; 0,46)	21	0,04	(0,01; 0,22)
Nei	160	0,20	(0,12; 0,32)	158	0,11	(0,06; 0,20)
17P úrfelling eða/og TP53 stökkbreyting						
Já	23	0,23	(0,09; 0,61)	25	0,10	(0,03; 0,34)
Nei	156	0,19	(0,11; 0,31)	154	0,10	(0,05; 0,18)
IGHV stökkbr.	58	0,69	(0,31; 1,56)	74	0,15	
Stökkbreyting	119	0,11	(0,07; 0,19)	103	0,08	(0,04; 0,52)
Án stökkbr.						(0,04; 0,16)
11q úrfelling						
Já	31	0,07	(0,02; 0,22)	31	0,09	(0,03; 0,26)
Nei	148	0,26	(0,16; 0,41)	148	0,10	(0,05; 0,20)
Flókin litningamynd						
Já	31	0,10	(0,03; 0,33)	29	0,09	(0,03; 0,29)
Nei	117	0,27	(0,16; 0,46)	126	0,11	(0,05; 0,21)

Í gögnum sem ná yfir langan tíma var miðgildi eftirfylgni 58,2 mánuðir fyrir Calquence+G hópinn, 58,1 mánuður fyrir Calquence hópinn og 58,2 mánuðir fyrir GClb hópinn. Miðgildi lifunar án versnunar samkvæmt mati rannsóknarlæknis var ekki náð fyrir Calquence+G og Calquence einlyfjameðferð, og var 27,8 mánuðir í GClb hópnum. Við nýjustu lokadagsetningu gagnaöflunar skiptu samtals 72 sjúklingar (40,7%), sem upphaflega var slembiraðað í GClb hópinn, yfir á Calquence einlyfjameðferð. Miðgildi heildarlifunar hafði ekki verið náði í neinum hópi með samtals 76 dauðsföllum: 18 (10,1%) í Calquence+G hópnum, 30 (16,8%) í hópnum sem fékk Calquence einlyfjameðferð og 28 (15,8%) í GClb hópnum.

Tafla 9. Verkunarniðurstöður samkvæmt mati rannsóknarlæknis hjá (ELEVATE-TN) sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði

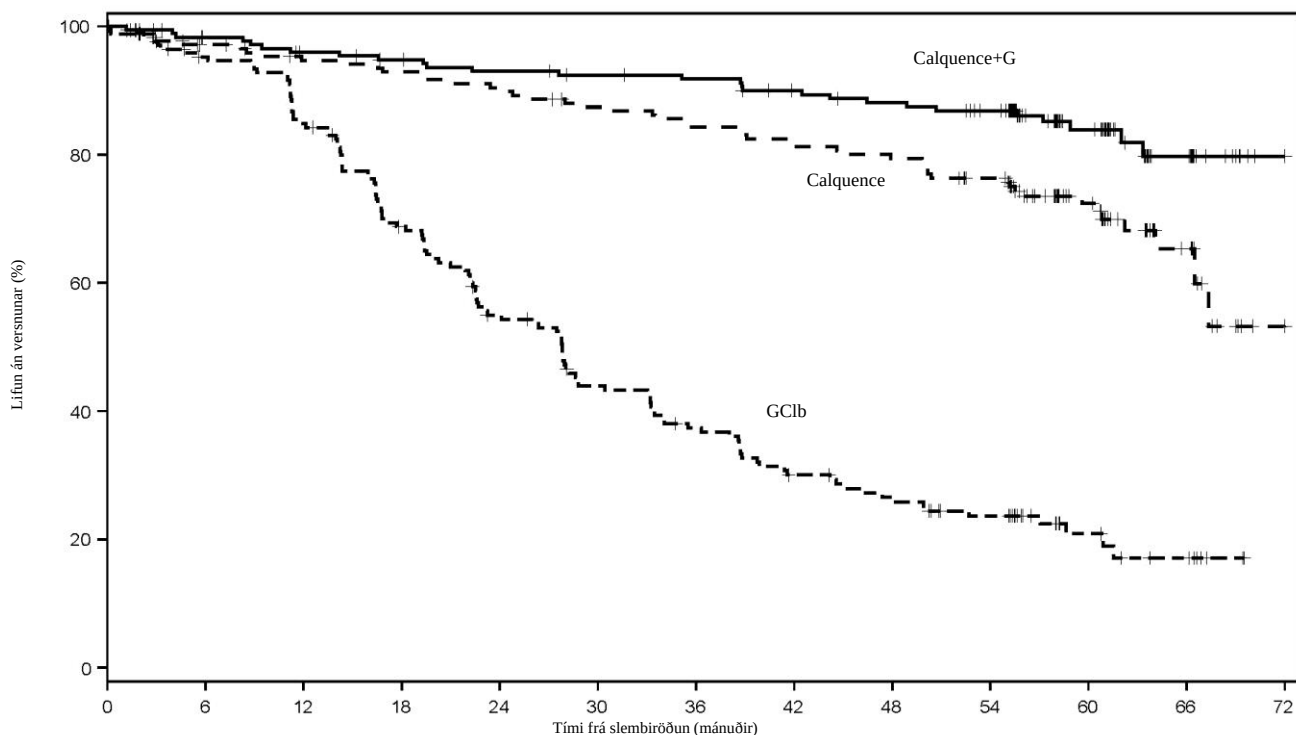
	Calquence ásamt obinutuzumabi N=179	Calquence einlyfjameðferð N=179	Obinutuzumab ásamt chlorambucili N=177
Lifun án versnunar			
Fjöldi tilvika (%)	27 (15,1)	50 (27,9)	124 (70,1)
PD, n (%)	14 (7,8)	30 (16,8)	112 (63,3)
Dauðsföll(%)	13 (7,3)	20 (11,2)	12 (6,8)
Miðgildi (95% CI), mánuðir*	NR	NR (66,5; NR)	27,8 (22,6; 33,2)
HR [†] (95% CI)	0,11 (0,07; 0,16)	0,21 (0,15; 0,30)	-
Heildarlifun			
Dauðsföll(%)	18 (10,1)	30 (16,8)	28 (15,8)
Áhættuhlutfall (95% CI) [†]	0,55 (0,30; 0,99)	0,98 (0,58; 1,64)	-

CI=öryggisbil; HR=áhættuhlutfall; NR=ekki náð

*95% öryggisbil byggt á Kaplan-Meier mati.

†Mat byggt á lagskiptu Cox-hlutfalla áhættulíkani fyrir áhættuhlutfall (95% CI) lagskiptu samkvæmt 17p úrfellingarstökkbreytingu (já eða nei).

Mynd 1. Kaplan-Meier graf fyrir lifun án versnunar samkvæmt mati INV hjá (ELEVATE-TN) sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði (þýði sem til standur að meðhöndla (ITT))



Mánuður	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

Sjúklingar með áður ómeðhöndlað langvinnt eitilfrumuhvítblæði – meðferð í fyrirfram ákveðinn tíma

Calquence ásamt venetoclaxi með eða án obinutuzumabs

Öryggi og verkun Calquence ásamt venetoclaxi með eða án obinutuzumabs hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað langvinnt eitilfrumuhvítblæði voru metin í slembaðri, fjölsetra, opinni 3. stigs rannsókn (AMPLIFY) með 867 sjúklingum. Sjúklingarnir fengu Calquence ásamt venetoclaxi, Calquence ásamt venetoclaxi og obinutuzumabi, eða meðferð með krabbameinslyfjum og ónæmislyfjum samkvæmt vali rannsóknarlæknis, annaðhvort FCR (fludarabin ásamt cyclophosphamidi og rituximabi) eða BR (bendamustin ásamt rituximabi). Í AMPLIFY voru sjúklingar með áður ómeðhöndlað langvinnt eitilfrumuhvítblæði án 17p úrfellingar eða TP53 stökkbreytingar sem voru 18 ára og eldri. Í rannsókninni var sjúklingum leyft að fá segavarnarlyf nema warfarín og aðra K-vítamínhempla.

Sjúklingum var slembiraðað 1:1:1 í 3 hópa og fengu:

- Calquence ásamt venetoclaxi (AV): Calquence 100 mg var gefið tvisvar á sólarhring byrjað á degi 1 í lotu 1 í samtals 14 lotur eða þar til sjúkdómur ágerðist eða óásættanlegar eiturvekanir komu fram. Á degi 1 í lotu 3 byrjuðu sjúklingar á 5-vikna skammtaaðlögunaráætlun með venetoclaxi, byrjað á 20 mg og skammtur aukinn vikulega í 50 mg, 100 mg, 200 mg og að lokum í 400 mg einu sinni á sólarhring. Venetoclax var gefið í samtals 12 lotur. Hver meðferðarlota var 28 dagar.
- Calquence ásamt venetoclaxi og obinutuzumabi (AVO): Calquence 100 mg var gefið tvisvar á sólarhring byrjað á degi 1 í lotu 1 í samtals 14 lotur eða þar til sjúkdómur ágerðist eða óásættanlegar eiturvekanir komu fram. Á degi 1 í lotu 3 byrjuðu sjúklingar á 5-vikna skammtaaðlögunaráætlun með venetoclaxi, byrjað á 20 mg og skammtur aukinn vikulega í 50 mg, 100 mg, 200 mg og að lokum í 400 mg einu sinni á sólarhring. Venetoclax var gefið í samtals 12 lotur. Obinutuzumab 1.000 mg var gefið á degi 1 eða degi 1 og 2 (100 mg á degi 1 og 900 mg á degi 1 eða 2), 8 og 15 í lotu 2, síðan voru 1.000 mg gefin á degi 1 í lotum 3-7. Hver meðferðarlota var 28 dagar.
- Krabbameinslyfja og ónæmislyfja meðferð samkvæmt vali rannsóknarlæknis (FCR/BR):
 - Fludarabin ásamt cyclophosphamidi og rituximabi (FCR): Fludarabin (25 mg/m²) og cyclophosphamid (250 mg/m²) voru gefin á dögum 1-3 í að hámarki 6 lotur. Rituximab var gefið í skammtinum 375 mg/m² á degi 1 í lotu 1 og 500 mg/m² á degi 1 í lotum 2 til 6. Hver meðferðarlota var 28 dagar.
 - Bendamustin ásamt rituximabi (BR): Bendamustin 90 mg/m² var gefið á dögum 1 og 2 í allt að 6 lotur. Rituximab var gefið í skammtinum 375 mg/m² á degi 1 í lotu 1 og 500 mg/m² á degi 1 í lotum 2 til 6. Hver meðferðarlota var 28 dagar.

Sjúklingum var lagskipt samkvæmt aldri (>65 ára eða ≤65 ára), IGHV stökkbreytingastaða (með stökkbreytingum á móti án stökkbreytinga), Rai stigi (mikil áhætta [≥3] á móti ekki mikilli áhættu) og landsvæðum (Norður Ameríka og Vestur Evrópa á móti öðrum landssvæðum). Í töflu 10 er yfirlit yfir lýðfræðilega þætti og sjúkdómseinkenni hjá þátttakendum við upphaf rannsóknarinnar.

Tafla 10. Upphafseinkenni hjá (AMPLIFY) sjúklingum með áður ómeðhöndlað langvinnt eitilfrumuhvítblæði

Einkenni	AV N=291	AVO N=286	FCR/BR N=290
Aldur, ár; miðgildi (bil)	61 (31-84)	61 (29-81)	61 (26-86)
Karlar; %	61,2	69,2	63,1
Hvítur kynþáttur; %	91,1	86,7	86,9
ECOG færnisstaða 0-1; %	90,0	95,1	90,3
Miðgildi tíma frá greiningu til slembiröðunar (mánuðir)	28,5	26,1	29,6
Sjúkdómur með fyrirferð, með æxlum ≥ 5 cm; %	38,8	35,0	42,8
Litningarannsóknir/FISH flokkur; %			
11q úrfelling	17,5	19,6	15,9
Flókin litningamynd (≥ 3 frávik)	15,5	16,1	14,5
IGHV án stökkbreytinga; %	57,4	59,1	59,3
Rai stig; %			
0	1,0	0,3	1,4
I	16,2	21,3	21,4
II	35,7	37,8	33,4
III	23,7	17,8	20,3
IV	23,4	22,7	23,4

Aðalendapunkturinn var lifun án versnunar fyrir AV samkvæmt mati IRC á móti krabbameinslyfja og ónæmislyfja meðferð samkvæmt vali rannsóknarlæknis (FCR/BR) metið af IWCLL 2018 viðmiðum. Viðbótarendapunktur verkunar voru lifun án versnunar fyrir AVO samkvæmt mati IRC á móti krabbameinslyfja og ónæmislyfja meðferð samkvæmt vali rannsóknarlæknis (FCR/BR), og heildarlifun hjá bæði AV hópnum á móti hópnum sem fékk krabbameinslyfja og ónæmislyfja meðferð samkvæmt vali rannsóknarlæknis (FCR/BR) og hjá AVO hópnum á móti hópnum sem fékk krabbameinslyfja og ónæmislyfja meðferð samkvæmt vali rannsóknarlæknis (FCR/BR).

Verkunarniðurstöður eru sýndar í töflu 11. Kaplan-Meier graf fyrir lifun án versnunar samkvæmt mati IRC er á mynd 2.

Tafla 11. Verkunarniðurstöður hjá (AMPLIFY) sjúklingum með áður ómeðhöndlað langvinnt eitilfrumuhvítblæði

	AV N=291	AVO N=286	FCR/BR ^a N=290
Lifun án versnunar*			
Fjöldi tilvika (%)	89 (30,6)	56 (19,6)	95 (32,8)
PD, n (%)	77 (26,5)	23 (8,0)	66 (22,8)
Dauðsföll (%)	12 (4,1)	33 (11,5)	29 (10,0)
Miðgildi (95% CI), mánuðir	NC (51,1; NC)	NC (NC; NC)	47,6 (43,3; NC)
HR [†] (95% CI)	0,65 (0,49; 0,87)	0,42 (0,30; 0,59)	-
P-gildi	0,0038	<0,0001	-
Heildarlifun^b			
Dauðsföll (%)	23 (7,9)	37 (12,9)	44 (15,2)
HR [†] (95% CI)	0,42 (0,25; 0,70) ^c	0,75 (0,48; 1,16)	-

NC= Ekki hægt að reikna; CI=öryggisbil; PD=ágengur sjúkdómur.

*Samkvæmt IRC mati.

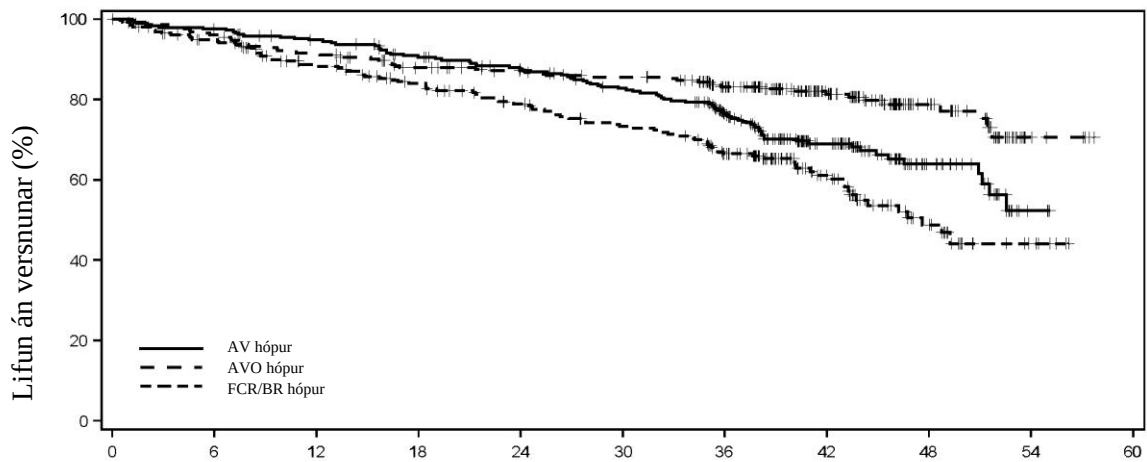
[†]Samkvæmt lagskiptu Cox-hlutfalla áhættulíkani.

^aSamkvæmt vali rannsóknarlæknis áttu 143 sjúklingar að fá FCR og 147 sjúklingar áttu að fá BR.

^bGögn um heildarlifun við viðbótar 6 mánaða eftirfylgni úr milligreiningu á lifun án versnunar.

^cp-gildið er ekki marktækt eftir að leiðrétt hefur verið fyrir margföldun.

Mynd 2. Kaplan-Meier graf fyrir lifun án versnunar samkvæmt mati IRC hjá (AMPLIFY) sjúklingum með langvinnt eitelfrumuhvítblæði (þýði sem til stendur að meðhöndla (ITT))



	Sjúklingar í hættu										Mánuðir frá slembiröðun									
AV hópur	291	282	269	251	237	219	177	102	35	3	0									
AVO hópur	286	272	258	237	225	219	191	116	51	7	0									
FCR/BR hópur	290	236	208	189	170	154	127	66	28	6	0									

Sjúklingar með langvinnt eitelfrumuhvítblæði sem hafa fengið a.m.k. eina meðferð áður

Öryggi og verkun Calquence í endurkomnu eða þrálátu langvinnu eitelfrumuhvítblæði voru metin í slembaðri, fjölsetra opinni 3. stigs rannsókn (ASCEND) með 310 sjúklingum sem höfðu fengið a.m.k. eina meðferð áður sem innihélt hvorki BCL-2 hemla né B-frumuvíðtakahemla. Sjúklingar fengu Calquence einlyfjameðferð eða annaðhvort idelalisib ásamt rituximabi eða bendamustin ásamt rituximabi samkvæmt vali rannsóknarlæknis. Í rannsókninni var sjúklingum leyft að fá segavarnarlyf. Sjúklingar sem þurftu blóðþynningu með warfaríni eða jafngildum K-vítamínhemla voru útilokaðir.

Sjúklingum var slembiraðað 1:1 og fengu annaðhvort:

- Calquence 100 mg tvisvar á sólarhring þar til sjúkdómur ágerðist eða óásættanlegar eiturvekanir komu fram, eða
- Samkvæmt vali rannsóknarlæknis:
 - Idelalisib 150 mg tvisvar á sólarhring í samsettri meðferð með rituximabi 375 mg/m² í bláæð á degi 1 í fyrstu meðferðarlotu, fylgt eftir með 4 skömmtum af 500 mg/m² í bláæð á 2 vikna fresti og síðan 3 skammtar á 4 vikna fresti, alls 8 innrennsli
 - Bendamustin 70 mg/m² (á degi 1 og 2 í hverri 28 daga meðferðarlotu) í samsettri meðferð með rituximabi (375 mg/m²/500 mg/m²) á degi 1 í hverri 28 daga meðferðarlotu í allt að 6 lotur

Sjúklingum var lagskipt samkvæmt 17p úrfellingarstökkbreytingu (með eða án), ECOG færnistöðu (0 eða 1 á móti 2) og fjölda fyrri meðferða (1 til 3 á móti ≥ 4). Eftir staðfestingu á að sjúkdómur hafði ágerst skiptu 35 sjúklingar, sem höfðu annaðhvort fengið idelalisib ásamt rituximabi eða bendamustin ásamt rituximabi samkvæmt vali rannsóknarlæknis, yfir í Calquence. Í töflu 12 er yfirlit yfir lýðfræðilega þætti og sjúkdómseinkenni hjá þátttakendum við upphaf rannsóknarinnar.

Tafla 12. Upphafseinkenni hjá (ASCEND) sjúklingum með langvinnt eítílfrumuhvítblæði

Einkenni	Calquence einlyfjameðferð N=155	Val rannsóknarlæknis idelalisib + rituximab eða bendamustin + rituximab N=155
Aldur; miðgildi (bil)	68 (32-89)	67 (34-90)
Karlar; %	69,7	64,5
Hvítur kynþáttur; %	93,5	91,0
ECOG færnistaða; %		
0	37,4	35,5
1	50,3	51,0
2	12,3	13,5
Miðgildi tíma frá greiningu (mánuðir)	85,3	79,0
Sjúkdómur með fyrirferð, með æxlum ≥ 5 cm; %	49,0	48,4
Miðgildi fjölda fyrri meðferða við langvinnu eítílfrumuhvítblæði (bil)	1 (1-8)	2 (1-10)
Fjöldi fyrri meðferða við langvinnu eítílfrumuhvítblæði; %		
1	52,9	43,2
2	25,8	29,7
3	11,0	15,5
≥ 4	10,3	11,6
Litningarannsóknir/FISH flokkur; %		
17p úrfelling	18,1	13,5
11q úrfelling	25,2	28,4
TP53 stökkbreyting	25,2	21,9
IGHV án stökkbreytinga	76,1	80,6
Flókin litningamynd (≥ 3 frávik)	32,3	29,7
Rai stig; %		
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

Aðalendapunktur var lifun án versnunar metið af IRC IWCLL 2008 viðmiðum þar sem útskýring á meðferðartengdri eítílfrumnafjölgun (Cheson 2012) hefur verið bætt við. Með miðgildi eftirfylgni 16,1 mánuður, sýndi lifun án versnunar 69% tölfraðilega marktæka minnkun á hættu á dauðsfalli eða sjúkdómsframgangi hjá sjúklingum í Calquence hópnum. Verkunarniðurstöður eru sýndar í töflu 13. Kaplan-Meier graf fyrir lifun án versnunar er á mynd 3.

Tafla 13. Verkunarniðurstöður samkvæmt IRC mati hjá (ASCEND) sjúklingum með langvinnt eítílfrumuhvítblæði

	Calquence einlyfjameðferð N=155	Val rannsóknarlæknis idelalisib + rituximab eða bendamustin + rituximab N=155
Lifun án versnunar*		
Fjöldi tilvika (%)	27 (17,4)	68 (43,9)
PD, n (%)	19 (12,3)	59 (38,1)
Dauðsföll (%)	8 (5,2)	9 (5,8)
Miðgildi (95% CI), mánuðir	NR	16,5 (14,0; 17,1)
HR [†] (95% CI)	0,31 (0,20; 0,49)	

	Calquence einlyfjameðferð N=155	Val rannsóknarlæknis idelalisib + rituximab eða bendamustin + rituximab N=155
P-gildi	< 0,0001	
15 mánaða mat, % (95% CI)	82,6 (75,0; 88,1)	54,9 (45,4; 63,5)
Heildarlifun^a		
Dauðsföll (%)	15 (9,7)	18(11,6)
Áhættuhlutfall (95% CI) [†]	0,84 (0,42; 1,66)	-
Besta heildarsvörunartíðni* (CR + CRi + nPR + PR)**		
Heildarsvörunartíðni, n (%) (95% CI)	126 (81,3) (74,4; 86,6)	117 (75,5) (68,1; 81,6)
P-gildi	0,2248	-
CR, n (%)	0	2 (1,3)
PR, n (%)	126 (81,3)	115 (74,2)
Lengd svörunar (DoR)		
Miðgildi (95% CI), mánuðir	NR	13,6 (11,9;NR)

CI=öryggisbil; HR=áhættuhlutfall; NR=ekki náð; CR=full svörun; CRi=full svörun með ófullkominn bata m.t.t. blóðkornafjölda; nPR=hlutasvörun æxlis; PR=hlutasvörun; PD=ágengur sjúkdómur

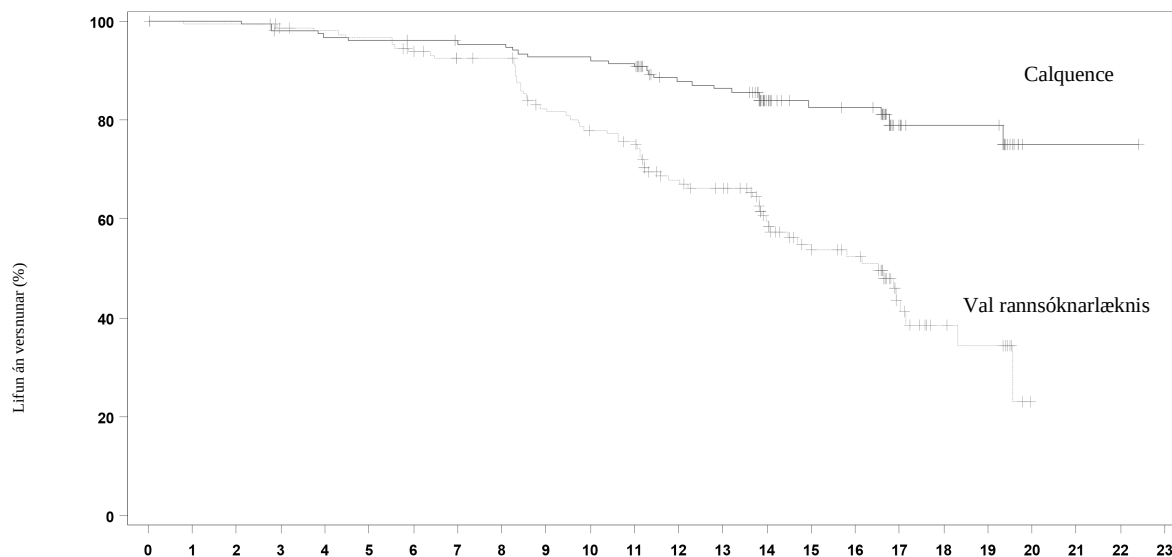
*Samkvæmt IRC mati.

^a Miðgildi heildarlifunar ekki náð í báðum hópum. P<0,6089 fyrir heildarlifun.

**CRi og nPR með gildin 0.

[†] Samkvæmt lagskiptu Cox-hlutfalla áhættulíkani.

Mynd 3. Kaplan-Meier graf fyrir lifun án versnunar samkvæmt mati IRC hjá (ASCEND) sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði (þýði sem til stendur að meðhöndla (ITT))



Tími frá slembiröðun (mánuðir)

Fjöldi sjúklinga í hættu																								
Mánuður	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
Val rannsóknarlæknis	155	150	150	146	144	142	136	130	129	112	105	101	82	77	56	44	39	18	10	8	0			

Samræmi var í niðurstöðum m.t.t. lifunar án versnunar fyrir Calquence hjá undirhópum þ.m.t. hááhættuþáttum. Í hááhættuhópnum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði (17p úrfelling, 11q úrfelling, TP53 stökkbreyting og IGHV án stökkbreytinga) var áhættuhlutfall lifunar án versnunar 0,27 [95% CI (0,17; 0,44)].

Tafla 14. Greining á undirhópum m.t.t. lifunar án versnunar samkvæmt mati IRC (ASCEND rannsókn)

	Calquence einlyfjameðferð		
	N	Áhættuhlutfall	95% CI
Allir þátttakendur	155	0,30	(0,19; 0,48)
17P úrfelling			
Já	28	0,21	(0,07; 0,68)
Nei	127	0,33	(0,21; 0,54)
TP53 stökkbreyting			
Já	39	0,24	(0,11; 0,56)
Nei	113	0,33	(0,20; 0,57)
17P úrfelling eða TP53 stökkbreyting			
Já	45	0,21	(0,09; 0,48)
Nei	108	0,36	(0,21; 0,61)
IGHV stökkbreyting			
Stökkbreyting	33	0,32	(0,11; 0,94)
Án stökkbreytingar	118	0,32	(0,19; 0,52)
11q úrfelling			
Já	39	0,28	(0,11; 0,70)
Nei	116	0,31	(0,19; 0,53)
Flókin litningamynd			
Já	50	0,32	(0,16; 0,63)
Nei	97	0,23	(0,12; 0,44)

Við lokagreiningu, þar sem miðgildi eftirfylgni var 46,5 mánuðir fyrir Calquence og 45,3 mánuðir fyrir IR/BR, kom í ljós 72% minnkuð hættu á sjúkdómsframgangi eða dauðsfalli samkvæmt mati rannsóknarlæknis hjá sjúklingum í Calquence hópnum. Miðgildi lifunar án versnunar samkvæmt mati rannsóknarlæknis var ekki náð fyrir Calquence en var 16,8 mánuðir fyrir IR/BR. Verkunarniðurstöður samkvæmt mati rannsóknarlæknis eru sýndar í töflu 15. Kaplan-Meier graf fyrir lifun án versnunar samkvæmt mati rannsóknarlæknis er sýnt á mynd 4.

Tafla 15. Verkunarniðurstöður við lokagreiningu samkvæmt mati rannsóknarlæknis hjá (ASCEND) sjúklingum með langvinnt eítílfrumuhvítblæði

	Calquence einlyfjameðferð N=155	Val rannsóknarlæknis idelalisib + rituximab eða bendamustin + rituximab N=155
Lifun án versnunar		
Fjöldi tilvika (%)	62 (40,0)	119 (76,8)
PD, n (%)	43 (27,7)	102 (65,8)
Dauðsföll(%)	19 (12,3)	17 (11,0)
Miðgildi (95% CI), mánuðir	NR	16,8 (14,1; 22,5)
HR [†] (95% CI)	0,28 (0,20; 0,38)	
Heildarlifun ^a		
Dauðsföll (%)	41 (26,5)	54 (34,8)
Áhættuhlutfall (95% CI) [†]	0.69 (0.46; 1.04)	-

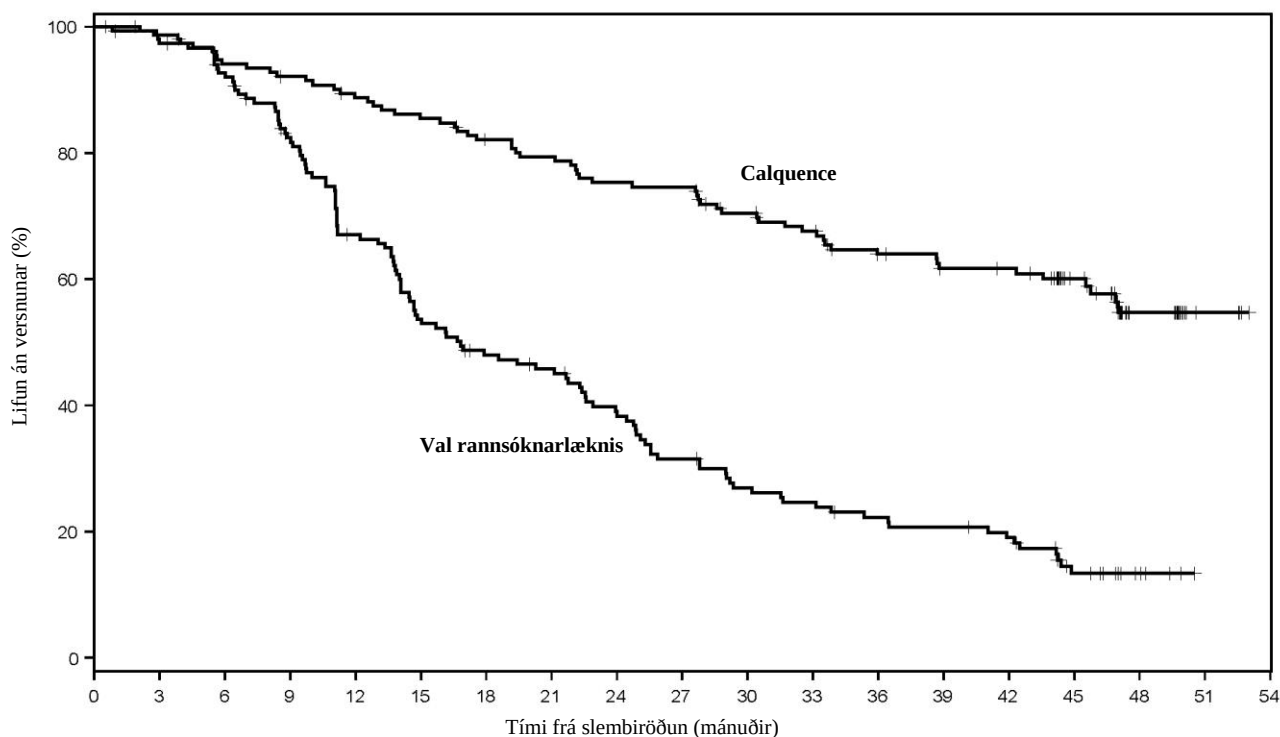
CI=öryggisbil; HR=áhættuhlutfall; NR=ekki náð; PD=ágengur sjúkdómur

*Samkvæmt mati rannsóknarlæknis.

^a Miðgildi heildarlifunar ekki náð í báðum hópum. P=0,0783 fyrir heildarlifun.

[†]Samkvæmt lagskiptu Cox-hlutfalla áhættulíkani.

Mynd 4. Kaplan-Meier graf fyrir lifun án versnunar samkvæmt mati rannsóknarlæknis við lokagreiningu hjá (ASCEND) sjúklingum með langvinnt eítílfrumuhvítblæði



Mánuður	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
Val rannsóknarlæknis	155	147	138	118	95	76	66	62	52	42	35	32	28	26	23	12	5	0	

Að mati rannsóknarlæknis var samræmi í lokagreiningu m.t.t. lifunar án versnunar fyrir Calquence hjá undirhópum þ.m.t. hááhættuþáttum og samræmi við fyrstu greiningu.

Sjúklingar með áður ómeðhöndlað möttulfrumukrabbamein

Öryggi og verkun Calquence hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað möttulfrumukrabbamein voru metin í ECHO, slembaðri, tvíblindri, fjölsetra 3. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu. Í ECHO voru 598 sjúklingar 65 ára og eldri með staðfest möttulfrumukrabbamein sem höfðu ekki áður fengið meðferð.

Sjúklingum var slembiraðað 1:1 í tvo hópá og fengu annaðhvort:

- Calquence ásamt bendamustini og rituximabi (Calquence + BR) hópur – Calquence 100 mg var gefið tvisvar á sólarhring frá og með degi 1 í lotu 1, samfelld. Bendamustin, 90 mg/m², var gefið í bláæð á 30 mínútum á dögum 1 og 2 í öllum sex 28 daga lotunum; og rituximab, 375 mg/m², var gefið í bláæð á degi 1 í öllum sex 28 daga lotunum. Calquence + BR var gefið í að hámarki 6 meðferðarlotur (innleiðslumeðferð).
- Lyfleysa ásamt bendamustini og rituximabi (Lyfleysa + BR) hópur – Lyfleysa var gefin tvisvar á sólarhring frá og með degi 1 í lotu 1, samfelld. Bendamustin, 90 mg/m², var gefið í bláæð á 30 mínútum á dögum 1 og 2 í öllum sex 28 daga lotunum; og rituximab, 375 mg/m², var gefið í bláæð á degi 1 í öllum sex 28 daga lotunum. Lyfleysa + BR var gefið í að hámarki 6 meðferðarlotur (innleiðslumeðferð).

Calquence eða lyfleysa voru gefin samfelld þar til sjúkdómur ágerðist eða óásættanlegar eiturverkanir komu fram. Eftir innleiðslumeðferðina fengu sjúklingar sem sýndu svörun (hlutasvörun eða fulla svörun) rituximab viðhaldsmeðferð í skammtinum 375mg/m² á degi 1 í annarri hverri lotu, að hámarki 12 viðbótarskammta fram að lotu 30. Sjúklingar, sem var slembiraðað í lyfleysu + BR hópinn með staðfestan ágengan sjúkdóm, máttu fara yfir í hópinn sem fékk Calquence 100 mg einlyfjameðferð tvisvar á sólarhring þar til sjúkdómur ágerðist aftur eða óásættanlegar eiturverkanir komu fram.

Slembiröðun sjúklinga var lagskipt eftir landsvæðum (Norður Ameríka á móti Vestur Evrópa á móti öðrum landssvæðum) og einfölduðu MIPI skori (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index) (0-3 á móti 4-5 á móti 6-11).

Miðgildi aldurs var 71 ár (65-86), 70,7% voru karlar, 78,3% voru af hvítum kynstofni, 93,1% voru með ECOG færnistöðu 0-1. Einfaldaða MIPI skorið var lágt (0-3) hjá 33,1%, miðlungs (4-5) hjá 42,8% og hátt (6-11) hjá 24,1% sjúklinga. Alls voru 37,7% sjúklinga með sjúkdóm með fyrirferð ≥ 5 cm og 86% sjúklinga voru með sjúkdóm af Ann Arbor stigi IV. Ágeng afbrigði möttulfrumukrabbameins, svo sem kímfrumu (blastoid) eða fjölgerðar (pleomorphic) afbrigði, sáust hjá 7,7% og 5,5% sjúklinga, talið í sömu röð. Alls voru 47,8% sjúklinga með Ki-67 skor $\geq 30\%$. Einkenni við upphaf voru svipuð hjá báðum hópunum.

Aðalendapunktur var lifun án versnunar metið af óháðri eftirlitsnefnd (Independent Review Committee (IRC)) samkvæmt Lugano 2014 flokkun fyrir eítulfrumukrabbamein sem ekki er af Hodgkins gerð (non-Hodgkin's lymphoma (NHL)) hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað möttulfrumukrabbamein. Að auki var heildarsvörunartíðni einnig metin af IRC.

Miðgildi eftirfylgni fyrir lifun án versnunar samkvæmt mati IRC var 49,8 mánuðir.

Með 6 mánaða viðbótareftirfylgni úr aðalgreiningunni á lifun án versnunar, og miðgildi eftirfylgni sem var 63,0 mánuðir, náði hvorugur hópanna miðgildi heildarlifunar. Alls voru 218 andlát: 105 (35,1%) í Calquence + BR hópnum og 113 (37,8%) í lyfleysu + BR hópnum. Verkunarniðurstöður eru sýndar í töflu 16. Kaplan-Meier gröf fyrir lifun án versnunar eru sýnd á mynd 5.

Tafla 16. Verkunarniðurstöður hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað möttulfrumukrabbamein í ECHO

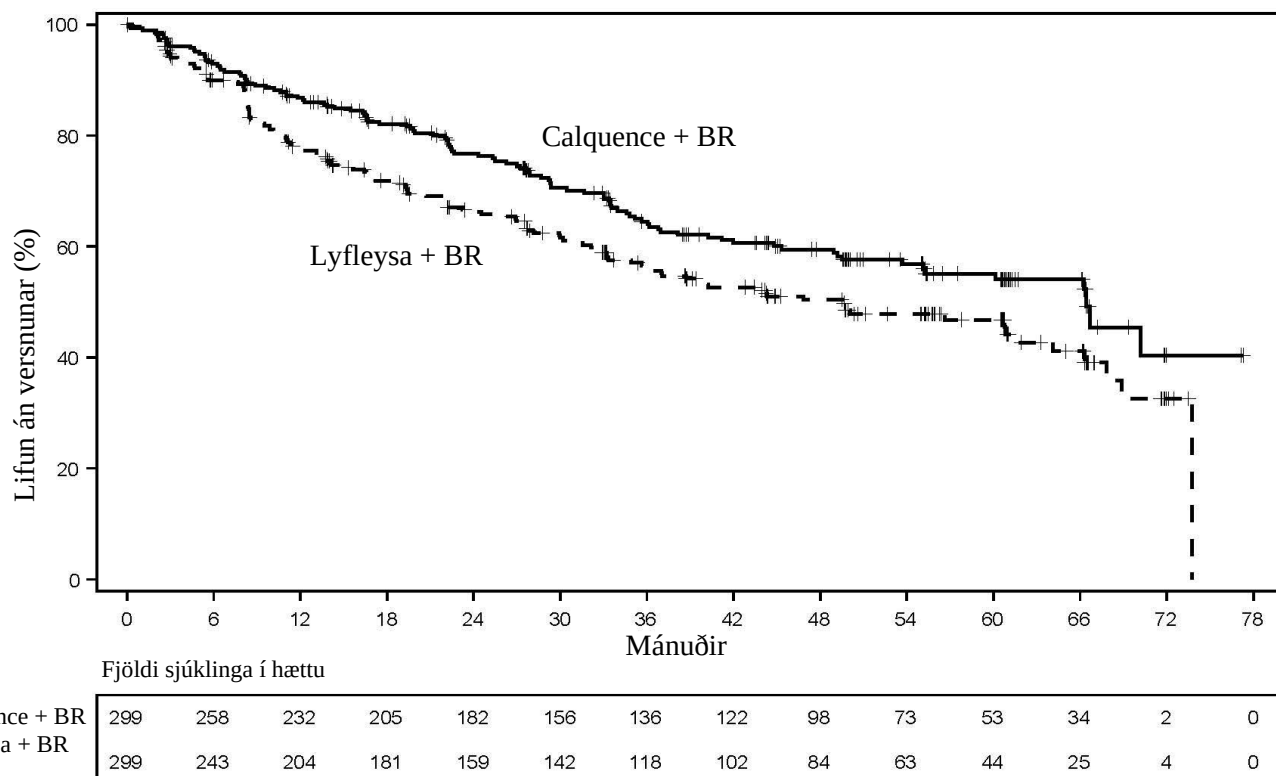
	Calquence + BR N=299	Lyfleysa + BR N=299
Lifun án versnunar samkvæmt mati IRC		
Miðgildi (95% CI)	66,4 (55,1; NE)	49,6 (36,0; 64,1)
HR (95% CI) (lagskipt)*	0,73 (0,57; 0,94)	
p-gildi‡	0,0160	
Heildarsvörunartíðni samkvæmt mati IRC		
CR + PR n (%)	272 (91,0)	263 (88,0)
95% CI	87,3; 93,8	83,9; 91,3
CR n (%)	199 (66,6)	160 (53,5)
PR n (%)	73 (24,4)	103 (34,4)
p-gildi	0,2196	-

HR = áhættuhlutfall; CR = full svörun; PR = hlutasvörun; NE = ekki hægt að meta

*Lagskipt eftir slembiröðunarþáttum: Landsvæði (Norður Ameríka, Vestur Evrópa, önnur landsvæði) og einfölduðu MIPI skori (Lítill áhætta [0 til 3], Miðlungsmikil áhætta [4 til 5], Mikil áhætta [6 til 11]) safnað saman með IXRS. Mat byggt á lagskiptu Cox Hazard líkani fyrir áhættuhlutfall (95% CI).

[‡] Mat byggt á lagskiptu log-rank prófi fyrir p-gildi.

Mynd 5. Kaplan-Meier graf fyrir lifun án versunar samkvæmt mati IRC hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað möttulfrumukrabbamein (ECHO)



Sjúklingar með möttulfrumukrabbamein sem hafa fengið a.m.k. eina meðferð áður

Öryggi og verkun CALQUENCE í möttulfrumukrabbameini voru metin í opinni, fjölsetra 2. stigs rannsókn með einum hópi (ACE-LY-004) með 124 sjúklingum sem höfðu fengið meðferð áður. Allir sjúklingar fengu CALQUENCE 100 mg til inntöku tvisvar á sólarhring þar til sjúkdómur ágerðist eða óásættanlegar eiturverkanir komu fram. Sjúklingar sem höfðu áður fengið meðferð með annaðhvort BTK eða BCL-2 hemlum tóku ekki þátt í rannsókninni. Aðalendapunktur var heildarsvörunartíðni (ORR) metin af rannsóknarlækni samkvæmt Lugano flokkun fyrir eitilfrumukrabbamein sem ekki er af Hodgkins gerð. Lengd svörunar var viðbótarútkomumæling. Verkunarniðurstöður úr lokagreiningunni (54 mánuðir) eru sýndar í töflu 17.

Við lokagreiningu var miðgildi aldurs 68 ár (á bilinu 42 til 90), 79,8% voru karlar og 74,2% voru af hvítum kynstofni. Við upphaf voru 92,8% sjúklinga með ECOG færnistöðu 0 eða 1. Miðgildi tíma frá greiningu var 46,3 mánuðir og miðgildi fjölda fyrri meðferða var 2 (á bilinu 1 til 5), þ.m.t. 17,7% sem höfðu fengið stofnfrumuígræðslu. Algengustu fyrri meðferðir voru CHOP-byggðar (51,6%) og ARA-C (33,9%). Við upphaf voru 37,1% sjúklinga með a.m.k. eitt æxli, með mesta þvermál ≥ 5 cm, hjá 72,6% sjúklinga voru æxli í fleiri en einum eitli þ.m.t. 50,8% þar sem æxli var í beinmerg. Einfaldaða MIPI-skorið (sem nær yfir aldur, ECOG stöðu og upphafsgildi laktatdehydrogenasa og hvítfrumna) var meðalhátt hjá 43,5% og hátt hjá 16,9% sjúklinga.

Tafla 17. Heildarsvörunartíðni og lengd svörunar hjá (ACE-LY-004) sjúklingum með möttulfrumukrabbamein við lokagreiningu við 54 mánuði

	Mat rannsóknarlæknis við 54 mánuði N=124 n (%) (95% CI*)
Heildarsvörunartíðni (ORR)	

	Mat rannsóknarlæknis við 54 mánuði N=124 n (%) (95% CI*)
Heildarsvörunartíðni	101 (81,5%) (73,5; 87,9)
Full svörun	59 (47,6%) (38,5; 56,7)
Hlutasvörun	42 (33,9%) (25,6; 42,9)
Ekki hægt að meta [†]	3 (2,4%) (0,5; 6,9)
Lengd svörunar (DoR)	
Miðgildi (mánuðir)	28,6 (17,5; 39,1)
CI=öryggisbil *95% nákvæmt tvíliða öryggisbil. [†] Nær yfir sjúklinga sem voru án fullnægjandi mats á sjúkdómi eftir upphaf rannsóknar.	

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Calquence hjá öllum undirhópum barna sem meðferð við þroskuðum B-frumu æxlum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf acalabrutinibs og virka umbrotsefnisins ACP-5862 voru rannsökuð hjá heilbrigðum einstaklingum og hjá sjúklingum með illkynja B-frumu sjúkdóma. Lyfjahvörf acalabrutinibs eru í réttu hlutfalli við skammta og lyfjahvörf acalabrutinibs og ACP-5862 eru næstum línuleg á skammtabilinu 75 til 250 mg. Lyfjavarfalíkan gefur til kynna að lyfjahvörf acalabrutinibs og ACP-5862 séu svipuð hjá sjúklingum með mismunandi illkynja B-frumu sjúkdóma. Við ráðlagðan 100 mg skammt tvisvar á sólarhring hjá sjúklingum með mismunandi illkynja B-frumu sjúkdóma (þ.m.t. langvinnt eitilfrumuhvítblæði) var margfeldismeðaltal flatarmáls undir plasmabéttni-tímaferli við jafnvægi (AUC_{24h}) 1.679 ng•klst./ml fyrir acalabrutinib og 4.166 ng•klst./ml fyrir ACP-5862 og hámarksplasmabéttni (C_{max}) var 438 ng/ml fyrir acalabrutinib og 446 ng/ml fyrir ACP-5862.

Frásög

Tími fram að hámarksplasmabéttni (T_{max}) var 0,5-1,5 klst. fyrir acalabrutinib og 1,0 klst. fyrir ACP-5862. Nýting Calquence var 25%.

Áhrif fæðu á acalabrutinib

Hjá heilbrigðum einstaklingum hafði gjöf staks 75 mg skammts af acalabrutinibi með fitu- og orkuríkri máltíð (u.þ.b. 918 kaloríur, 59 g kolvetni, 59 g fita og 39 g prótein) ekki áhrif á meðalgildi AUC samanborið við gjöf við fastandi aðstæður. C_{max} lækkaði um 69% og T_{max} seinkaði um 1-2 klst.

Dreifing

Afturkræf binding við plasmaprótein hjá mönnum var 99,4% fyrir acalabrutinib og 98,8% fyrir ACP-5862. Meðalgildi blóð-plasma hlutfalls *in vitro* var 0,8 fyrir acalabrutinib og 0,7 fyrir ACP-5862. Meðalgildi dreifingarrúmmáls við jafnvægi (V_{ss}) var u.þ.b. 34 lítrar fyrir acalabrutinib.

Umbrot/efnaskipti

Acalabrutinib umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP3A ensíma *in vitro* og í minna mæli með glutathionsamtengingu og amíðvatnsrofi. ACP-5862 greindist sem aðalumbrotsefni í plasma og

umbrotnaði enn frekar aðallega með oxun fyrir tilstilli CYP3A, margfeldismeðaltal útsetningar (AUC) var u.þ.b. 2-3 falt meira en útsetning fyrir acalabrutinibi. ACP-5862 er u.þ.b. 50% minna öflugt en acalabrutinib með tilliti til BTK hömlunar.

In vitro rannsóknir benda til að acalabrutinib hamli ekki CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 eða UGT2B7 við klínískt mikilvæga þéttni og ólíklegt er að það hafi áhrif á úthreinsun hvarfefna þessara CYP ensíma.

In vitro rannsóknir benda til að ACP-5862 hamli ekki CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5, UGT1A1 eða UGT2B7 við klínískt mikilvæga þéttni og ólíklegt er að það hafi áhrif á úthreinsun hvarfefna þessara CYP ensíma.

Milliverkanir við flutningsprótein

In vitro rannsóknir benda til að acalabrutinib og ACP-5862 séu hvarfefni P-gp og BCRP. Ólíklegt er þó að gjöf samhliða BCRP hemlum hafi milliverkanir í för með sér sem skipta máli klínískt. Gjöf samhliða OATP1B1/1B3 hemli (stakur 600 mg skammtur rifampins) leiddi til 1,2 faldrar aukningar C_{max} og 1,4 faldrar aukningar AUC (N=24, heilbrigðir einstaklingar) sem skiptir ekki máli klínískt.

Acalabrutinib og ACP-5862 hamla ekki P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 og MATE2-K við klínískt mikilvæga þéttni. Acalabrutinib getur hugsanlega hamlað BCRP í þörmum en ACP-5862 getur hugsanlega hamlað MATE1 við klínískt mikilvæga þéttni (sjá kafla 4.5). Acalabrutinib hamlar ekki MATE1, en ACP-5862 hamlar ekki BCRP við klínískt mikilvæga þéttni.

Brotthvarf

Eftir stakan 100 mg skammt af acalabrutinibi til inntöku var lokahelmingunartími ($t_{1/2}$) acalabrutinibs 1 til 2 klst. Lokahelmingunartími ($t_{1/2}$) virka umbrotsefnisins ACP-5862 var u.þ.b. 7 klst.

Meðalúthreinsun eftir inntöku (CL/F) var 134 l/klst. fyrir acalabrutinib og 22 l/klst. fyrir ACP-5862 hjá sjúklingum með illkynja B-frumu sjúkdóma.

Eftir stakan 100 mg geislamerktan [14 C]-acalabrutinib skammt hjá heilbrigðum einstaklingum greindist 84% af skammtinum í hægðum og 12% í þvagi og innan við 2% af skammtinum skildist út sem óbreytt acalabrutinib.

Sérstakir hópar

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hafði aldur (>18 ár), kyn, kynþáttur (hvítir, Ameríkanar af afrískum uppruna) og líkamsþyngd engin áhrif sem skipta máli klínískt á lyfjahvörf acalabrutinibs og virka umbrotsefnisins ACP-5862.

Börn

Rannsóknir á lyfjahvörfum Calquence hafa ekki verið gerðar hjá sjúklingum yngri en 18 ára.

Skert nýrnastarfsemi

Brotthvarf acalabrutinibs um nýru er hverfandi. Rannsókn á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi hefur ekki verið gerð.

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var enginn klínískt marktækur munur á lyfjahvörfum hjá 408 einstaklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (eGFR á bilinu 60 og 89 ml/mín./1,73m² samkvæmt MDRD mati), 109 einstaklingum með meðalskerta nýrnastarfsemi (eGFR á bilinu 30 til 59 ml/mín./1,73m²) samanborið við 192 einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (eGFR meira eða jafnt og 90 ml/mín./1,73m²). Lyfjahvörfum acalabrutinibs hefur ekki verið lýst hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (eGFR innan við 29 ml/mín./1,73m²) eða skerta nýrnastarfsemi sem

krefst skilunar. Sjúklingar með kreatíníngildi hærra en 2,5 föld eðlileg efri mörk hjá stofnuninni voru ekki með í klínísku rannsóknunum (sjá kafla 4.2).

Skert lifrarstarfsemi

Acalabrutinib umbrotar í lifur. Í sérstökum rannsóknum á skertri lifrarstarfsemi þar sem gerður var samanburður á þátttakendum með eðlilega lifrarstarfsemi (N=6) jókst útsetning fyrir acalabrutinibi (AUC) 1,9 falt við vægt skerta lifrarstarfsemi (N=6) (Child-Pugh A), 1,5 falt við meðalskerta lifrarstarfsemi (N=6) (Child-Pugh B) og 5,3 falt við verulega skerta lifrarstarfsemi (N=8) (Child-Pugh C). Vísar sem skipta máli fyrir brotthvarfsgetu lyfsins hjá þátttakendum í hópnum með meðalskerta lifrarstarfsemi urðu þó ekki marktækt fyrir áhrifum, þannig að áhrif meðalskertrar lifrarstarfsemi voru að öllum líkindum vanmetin í rannsókninni. Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var enginn marktækur munur á lyfjahvörfum hjá þátttakendum með vægt skerta (N=79) eða meðalskerta (N=6) lifrarstarfsemi (heildarbilirúbín á bilinu 1,5 og 3 föld eðlileg efri mörk og hvaða ASAT sem er) miðað við þátttakendur með eðlilega (N=613) lifrarstarfsemi (heildarbilirúbín og ASAT innan eðlilegra efri marka) (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Krabbameinsvaldandi áhrif

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum acalabrutinibs hafa ekki verið gerðar.

Eiturverkanir á erfðaeftni/stökkbreytandi áhrif/ljóseiturhrif

Acalabrutinib hafði ekki stökkbreytandi áhrif í greiningu á víxluðum stökkbreytingum (reverse mutation assay) hjá bakteríum, í *in vitro* greiningu á litningafrávikum og í *in vivo* örkJarnagreiningu á beinmerg úr músunum.

Samkvæmt rannsóknum á ljóseitrunaráhrifum með 3T3 frumulínu *in vitro* er lítil hættu talin á að acalabrutinib hafi ljóseitrunaráhrif í mönnum.

Eiturverkanir eftir endurtekna skammta

Hjá rottum sáust við smásjárskoðun frávik sem voru minniháttar eða væg m.t.t. alvarleika í brisi (blæðing/litarefni/bólga/trefjun í langerhanseyjum) við alla skammta. Engar minniháttar eða vægar aukaverkanir fram í nýrum (lútsækni í píplum, endurmyndun pípla og bólga) í allt að 6 mánaða rannsóknum með NOAEL (No Observed Adverse Effect level) við 30 mg/kg/dag hjá rottum. Meðalútsetning (AUC) við NOAEL hjá karl- og kvenkynsrottum samsvarar 0,6 faldri og 1 faldri klínískri útsetningu við ráðlagðan 100 mg skammt tvisvar á sólarhring. Minnsti LOAEL (Lowest Adverse Observed Effect Level) þar sem afturkvæmar breytingar m.t.t. nýrna (miðlungs rýrnun pípla) og lifrar (einstaka nýrnafrumudrep) í langtímarannsókn hjá rottum komu fram var 100 mg/kg/dag og hámarksútsetning var 4,2 falt hærri en klínísk útsetning við ráðlagðan 100 mg skammt tvisvar á sólarhring. Í 9 mánaða rannsókn hjá hundum var NOAEL 10 mg/kg/dag sem samsvarar útsetningu sem er 3 falt klínískt AUC við ráðlagðan skammt. Lítilsháttar rýrnun nýrnápípla, lítið eitt minnkuð þyngd milta og hverfandi eða væg tímabundin massaminnkun rauðkorna og aukning ALAT og ALAP komu fram við 30 mg/kg/dag (9 falt klínískt AUC) hjá hundum. Eiturverkanir á hjarta hjá rottum (blæðing í hjartavöðva, bólga, drep) og hundum (bólga utanæða/í æðum) sáust eingöngu hjá dýrum sem drápuð meðan á rannsóknunum stóð við skammta sem eru stærri en hámarksskammtur sem þolist. Útsetning hjá rottum þar sem áhrif á hjarta komu fram var minnst 6,8 falt og hundum 25 falt klínískt AUC. Ekki var hægt að meta hvort áhrif á hjarta gengu til baka þar sem áhrifin komu aðeins fram við stærri skammta en hámarksskammt sem þolist.

Eiturefnafræði í tengslum við æxlun

Engin áhrif á frjósemi komu fram hjá karl- og kvenkynsrottum við útsetningu sem var 10 föld (karlrottur) og 9 föld (kvenkynsrottur) klínísk útsetning (AUC) hjá mönnum við ráðlagðan skammt.

Engin áhrif á fósturvísis-fósturþroska og afkomu sáust hjá ungafullum rottum við útsetningu sem var u.þ.b. 9 föld útsetning hjá sjúklingum við ráðlagðan 100 mg skammt tvisvar á sólarhring. Í tveimur æxlunarrannsóknunum á rottum varð vart við erfiða fæðingu (löng/erfið fæðing) við útsetningu sem var >2-3 föld klínísk útsetning við 100 mg tvisvar á sólarhring. Staðfest var að acalabrutinib og virka umbrotsefni þess væru í plasma rottufóstra. Acalabrutinib og virka umbrotsefni þess greindust í mjólk hjá mjólkandi rottum.

Í fósturvísis-fósturrannsókn hjá ungafullum kaninum kom minnkuð fósturþyngd og seinkuð beinmyndun fram við útsetningu sem olli eiturveikunum hjá móðurdýri sem var 2,4 falt meiri en AUC hjá mönnum við ráðlagðan skammt.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Örkristallaður sellulósi
Vatnsfrí kísilkvoða
Forgelatínueruð(að hluta) maíssterkja
Magnesíumsterat (E470b)
Natríumsterkjuglýkólat

Hylkisshell

Gelatín
Títandíoxíð (E171)
Gult járnoxíð (E172)
Indigótín (E132)

Prentblek

Shellac
Svart járnoxíð (E172)
Própýlenglýkol (E1520)
Ammóníumhýdroxíð

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ál/álþynnur með táknum fyrir sól/tungl með 6 eða 8 hörðum hylkjum. Öskjur með 56 eða 60 hylkjum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 5. nóvember 2020
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

1. HEITI LYFS

Calquence 100 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg acalabrutinib (sem acalabrutinib maleat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Appelsínugul, 7,5 x 13 mm, sporöskjulaga, tvíkúpt tafla, greypt með „ACA 100“ á annarri hliðinni og ómerkt á hinn hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Calquence sem einlyfjameðferð eða ásamt obinutuzumabi er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með áður ómeðhöndlað langvinnt eitilfrumuhvítblæði (chronic lymphocytic leukaemia, CLL).

Calquence ásamt venetoclaxi með eða án obinutuzumabs er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með áður ómeðhöndlað langvinnt eitilfrumuhvítblæði (chronic lymphocytic leukaemia, CLL).

Calquence sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði (CLL) sem hafa fengið a.m.k. eina meðferð áður.

Calquence ásamt bendamustini og rituximabi er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með áður ómeðhöndlað möttulfrumukrabbamein (mantle cell lymphoma, MCL) sem geta ekki fengið eigin stofnfrumuígræðslu.

Calquence sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með endurkomið eða þrálátt möttulfrumukrabbamein (mantle cell lymphoma, MCL) sem hafa ekki áður fengið meðferð með BTK hemli.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Sérfræðingur í notkun krabbameinslyfja á að hefja meðferð með lyfinu og hafa eftirlit með henni.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Calquence sem einlyfjameðferð eða í samsetningu með öðrum lyfjum er 100 mg acalabrutinib tvisvar á sólarhring (jafngildir 200 mg heildardagskammti).

Skammtabil Calquence er u.þ.b. 12 klst.

Sjá lyfjaupplýsingar fyrir hvert lyf fyrir sig varðandi upplýsingar um skammtaráðleggingar fyrir samsettar meðferðir (sjá kafla 5.1 fyrir nánari upplýsingar varðandi samsettar meðferðir).

Calquence sem einlyfjameðferð eða ásamt obinutuzumabi

Meðferð með Calquence sem einlyfjameðferð eða ásamt obinutuzumabi á að halda áfram þar til sjúkdómur ágerist eða óásættanlegar eiturverkanir koma fram.

Calquence ásamt venetoclaxi með eða án obinutuzumabs

Meðferð með Calquence ásamt venetoclaxi með eða án obinutuzumabs á að halda áfram þar til sjúkdómur ágerist, óásættanlegar eiturverkanir koma fram eða að loknum 14 meðferðarlotum (hver lota er 28 dagar).

Gefa á Calquence á degi 1 í lotu 1 í samtals 14 lotur. Gefa á venetoclax á degi 1 í lotu 3 í samtals 12 lotur, byrjað á 20 mg og skammtur aukinn vikulega í 50 mg, 100 mg, 200 mg og að lokum 400 mg.

Ef Calquence er gefið ásamt venetoclaxi og obinutuzumabi, á að gefa obinutuzumab í skammtinum 100 mg á degi 1 í lotu 2, síðan skal gefa 900 mg á degi 1 eða degi 2. Gefa skal obinutuzumab í skammtinum 1.000 mg á degi 8 og 15 í lotu 2, síðan skal gefa 1.000 mg á degi 1 í lotum 3 til 7. Obinutuzumab er gefið í samtals 6 lotur.

Calquence ásamt bendamustini og rituximabi

Gefa á Calquence á degi 1 í lotu 1 (hver lota er 28 dagar) þar til sjúkdómur ágerist eða óásættanlegar eiturverkanir koma fram. Gefa á bendamustin í skammtinum 90 mg/m² á dögum 1 og 2 í hverri lotu í samtals 6 lotur. Gefa á rituximab í skammtinum 375 mg/m² á degi 1 í hverri lotu í samtals 6 lotur. Sjúklingar sem sýna svörun (hlutasvörun eða fulla svörun) eftir 6 fyrstu loturnar mega fá viðhaldsmeðferð með rituximabi í skammtinum 375 mg/m² á degi 1 í annarri hverri lotu, að hámarki 12 viðbótarskammta, byrjað á lotu 8 fram að lotu 30.

Skammtaaðlögun

Aukaverkanir

Ráðlagðar breytingar á skömmtum Calquence vegna ≥ 3 . stigs aukaverkana hjá sjúklingum sem fá Calquence einlyfjameðferð og Calquence í samsetningu með obinutuzumabi eru í töflu 1.

Ráðlagðar breytingar á skömmtum vegna ≥ 3 . stigs aukaverkana hjá sjúklingum sem fá Calquence í samsetningu með bendamustini og rituximabi eru í töflu 2.

Tafla 1. Ráðlagðar breytingar á skömmtum vegna aukaverkana*

Aukaverkun	Aukaverkanatilvik	Breyting á skömmtum (Upphafsskammtur = 100 mg á u.þ.b. 12 klst. fresti)
3. stigs blóðflagnafæð með blæðingu, 4. stigs blóðflagnafæð eða 4. stigs daufkyrningafæð sem stendur yfir lengur en í 7 daga 3. stigs eða meira eiturvekanir aðrar en á blóðmynd	Fyrsta og annað	Gera á hlé á notkun Calquence þegar eiturvekanir hafa gengið til baka að 1. stigi eða að upphafsgildi má hefja notkun Calquence á ný með 100 mg á u.þ.b. 12 klst. fresti
	Þriðja	Gera á hlé á notkun Calquence þegar eiturvekanir hafa gengið til baka að 1. stigi eða að upphafsgildi má hefja notkun Calquence á ný og gefa sjaldnar þ.e. 100 mg einu sinni á dag
	Fjórða	Hætta á notkun Calquence

*Aukaverkanir eru flokkaðar samkvæmt NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) útgáfa 4.03.

Tafla 2. Ráðlagðar breytingar á skömmtum vegna ≥3. stigs aukaverkana* hjá sjúklingum sem fá Calquence í samsetningu með bendamustini og rituximabi

Aukaverkun	Breyting á skömmtum bendamustins [†]	Breyting á skömmtum Calquence
Daufkyrningafæð	Ef 3. stigs eða 4. stigs daufkyrningafæð [‡] : Gera á hlé á notkun bendamustins. Þegar eiturvekanir hafa gengið til baka að ≤2. stigi eða að upphafsgildi má hefja notkun bendamustins á ný í skammtinum 70 mg/m ² . Hætta á notkun bendamustins ef minnka þarf skammtinn enn frekar.	Gera á hlé á notkun Calquence ef 4. stigs daufkyrningafæð stendur yfir lengur en í 7 daga. Þegar eiturvekanir hafa gengið til baka að ≤2. stigi eða að upphafsgildi má hefja notkun Calquence á ný í upphafsskammtastærð (1. tilvik aukaverkunar) eða gefa sjaldnar þ.e. 100 mg einu sinni á dag (2. og 3. tilvik aukaverkunar). Hætta á notkun Calquence við 4. tilvik aukaverkunar.
Blóðflagnafæð	Ef 3. stigs eða 4. stigs blóðflagnafæð: Gera á hlé á notkun bendamustins. Þegar eiturvekanir hafa gengið til baka að ≤2. stigi eða að upphafsgildi má hefja notkun bendamustins á ný í skammtinum 70 mg/m ² . Hætta á notkun bendamustins ef minnka þarf skammtinn enn frekar.	Gera á hlé á notkun Calquence ef 3. stigs blóðflagnafæð með verulegri blæðingu eða 4. stigs blóðflagnafæð koma fram. Þegar eiturvekanir hafa gengið til baka að ≤2. stigi eða að upphafsgildi má hefja notkun Calquence á ný með upphafsskammti (1.tilvik aukaverkunar) eða gefa sjaldnar þ.e. 100 mg einu sinni á dag (2. og 3.tilvik aukaverkunar). Hætta á notkun Calquence við 3. tilvik aukaverkunar fyrir blóðflagnafæð með verulegri blæðingu. Hætta á notkun Calquence við 4. tilvik aukaverkunar.

Aukaverkun	Breyting á skömmtum bendamustins [†]	Breyting á skömmtum Calquence
Aðrar 4. stigs [§] eða óviðráðanlegar 3. stigs eiturvekanir á blóðmynd	Gera á hlé á notkun bendamustins. Þegar eiturvekanir hafa gengið til baka að ≤2. stigi eða að upphafsgildi má hefja notkun bendamustins á ný í skammtinum 70 mg/m ² . Hætta á notkun bendamustins ef minnka þarf skammtinn enn frekar.	Gera á hlé á notkun Calquence. Þegar eiturvekanir hafa gengið til baka að ≤2. stigi eða að upphafsgildi má hefja notkun Calquence á ný með upphafsskammti (1. tilvik aukaverkunar) eða gefa sjaldnar þ.e. 100 mg einu sinni á dag (2. og 3. tilvik aukaverkunar). [¶] Hætta á notkun Calquence við 4. tilvik aukaverkunar.
3. stigs eiturvekanir eða meira aðrar en á blóðmynd	Gera á hlé á notkun bendamustins. Þegar eiturvekanir hafa gengið til baka að 1. stigi eða að upphafsgildi má hefja notkun bendamustins á ný í skammtinum 70 mg/m ² . Hætta á notkun bendamustins ef minnka þarf skammtinn enn frekar.	Gera á hlé á notkun Calquence. Þegar eiturvekanir hafa gengið til baka að 2. stigi eða að upphafsgildi má hefja notkun Calquence á ný í upphafsskammtastærð (1. tilvik aukaverkunar) eða gefa sjaldnar þ.e. 100 mg einu sinni á dag (2. og 3. tilvik aukaverkunar). Hætta á notkun Calquence við 3. tilvik aukaverkunar.

*Aukaverkanir eru flokkaðar samkvæmt NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) útgáfu 4.03.

[†]Fyrir eiturvekanir sem koma ekki fram í þessari töflu, sjá lyfjaupplýsingar bendamustins.

[‡]Íhuga skal notkun mergvaxtarþátta áður en skömmtum bendamustins er breytt.

[§]4. stigs eitilfrumnafæð er væntanleg útkoma meðferðar með bendamustini og rituximabi. Einungis er bóúist við skammtabreytingum vegna eitilfrumnafæðar ef rannsóknarlæknar telja það klínískt mikilvægt, t.d. með tilheyrandi endurteknum sýkingum.

[¶]Auka má skammtinn að nýju samkvæmt fyrirmælum læknis ef sjúklingur þolir minni skammt í ≥4 vikur.

Sjá lyfjaupplýsingar fyrir hvert lyf fyrir sig sem notað er í samsettri meðferð með Calquence fyrir frekari upplýsingar varðandi viðbrögð við eiturvekunum.

Milliverkanir

Ráðleggingar varðandi notkun Calquence ásamt CYP3A hemlum eða virkjum eru sýndar í töflu 3 (sjá kafla 4.5).

Tafla 3 Notkun ásamt CYP3A hemlum eða virkjum

	Lyf gefin samhliða	Ráðlögð notkun Calquence
CYP3A hemlar	Öflugur CYP3A hemill	Forðast á samhliðanotkun. Ef þessir hemlar eru notaðir í skamman tíma (t.d. við sýkingum í allt að sjö daga) á að gera hlé á meðferð með Calquence.
	Meðalöflugur CYP3A hemill	Ekki þarf að breyta skömmtum. Fylgjast á náið með sjúklingum m.t.t. aukaverkana ef þeir nota meðalöfluga CYP3A hemla

	Vægur CYP3A hemill	Ekki þarf að breyta skömmtum.
CYP3A virkjar	Öflugur CYP3A virkir	Forðast á samhliðanotkun.

Acalabrutinib töflur má gefa samhliða lyfjum sem draga úr magasýru (prótónpumpuþemlum, H₂-viðtakablokkum, sýrubindandi lyfjum), ólíkt acalabrutinib hylkjum en upptaka þeirra skerðist þegar þau er notuð samhliða lyfjum sem draga úr magasýru (sjá kafla 4.5).

Skammtur sem gleymist

Ef skammtur af Calquence gleymist lengur en í 3 klst. á að gefa sjúklingnum fyrirmæli um að taka næsta skammt samkvæmt venjulegri áætlun. Ekki á að taka tvöfaldan Calquence skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Sérstakir hópar

Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára) (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Engar sérstakar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Sjúklingar með vægt og meðalskerta nýrnastarfsemi fengu meðferð í klínískum rannsóknum á Calquence. Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt eða meðalskerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun meiri en 30 ml/mín.). Vökvagjöf skal viðhaldið og fylgjast á reglulega með þétni kreatíníns í sermi. Aðeins á að gefa sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.) Calquence ef ávinningur vegur þyngra en áhætta og fylgjast á náið með þeim sjúklingum m.t.t. eiturverkana. Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi eða sjúklinga í skilun (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Engin skammtaaðlögun er ráðlögð hjá sjúklingum með vægt eða meðalskerta lifrastarfsemi (Child-Pugh A, Child-Pugh B eða heildarbilirúbín á bilinu 1,5-3 föld eðlileg efri mörk og hvaða ASAT sem er). Hins vegar á að fylgjast náið með sjúklingum með meðalskerta lifrastarfsemi m.t.t. eiturverkana. Ekki er mælt með notkun Calquence hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh C eða heildarbilirúbín >3 föld eðlileg efri mörk og hvaða ASAT sem er) (sjá kafla 5.2).

Alvarlegur hjartasjúkdómur

Sjúklingar með alvarlegan hjarta- og æðasjúkdóm voru útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknum á Calquence.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Calquence hjá börnum og unglingum á aldrinum 0 til 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Calquence er til inntöku. Töflurnar á að gleypa heilar með vatni u.þ.b. á sama tíma dag hvern, með mat eða án (sjá kafla 4.5). Ekki má tyggja töflurnar, mylja þær, leysa upp eða brjóta.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Blæðing

Alvarlegar blæðingar, m.a. í miðtaugakerfi og frá meltingarfærum, hafa komið fram, þ.m.t. banvænar, hjá sjúklingum með illkynja blóðsjúkdóma sem fengu Calquence einlyfjameðferð og í samsetningu með öðrum lyfjum. Þessi tilvik komu bæði fram hjá sjúklingum með og án blóðflagnafæðar. Í heildina voru blæðingatilvik óveruleg, m.a. mar og depilblæðingar (sjá kafla 4.8).

Verkunarháttur blæðingartengdra tilvika er ekki að fullu þekktur.

Sjúklingar sem fá segavarnarlyf geta verið í aukinni hættu á blæðingu. Gæta á varúðar við notkun segavarnarlyfja og íhuga aukið eftirlit m.t.t. vísbendinga um blæðingu þegar samhliðanotkun er nauðsynleg. Warfarín og aðra K-vítamínhemla á ekki að gefa samhliða Calquence.

Íhuga á ávinning og áhættu þess að fresta töku Calquence í a.m.k. 3 daga fyrir og eftir skurðagerð.

Sýkingar

Alvarlegar sýkingar (bakteríu-, veiru- eða sveppasýkingar), þ.m.t. banvæn tilvik, hafa komið fram hjá sjúklingum með illkynja blóðsjúkdóma sem hafa fengið Calquence einlyfjameðferð og í samsetningu með öðrum lyfjum. Sýkingarnar hafa aðallega komið fram þegar daufkýrningafæð var ekki til staðar, þar sem greint var frá daufkýrningafæð ásamt sýkingu hjá 10,1% sjúklinga sem fengu einlyfjameðferð og 26,8% sjúklinga sem fengu samsetta meðferð. Sýkingar vegna endurvirkjunar lifrabólgu B veiru og herpes zoster veiru, aspergillosis og ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)) hafa komið fram (sjá kafla 4.8).

Endurvirkjun veiru

Greint hefur verið frá endurvirkjun lifrabólgu B hjá sjúklingum sem fengu Calquence. Prófa á fyrir lifrabólgu B veiru áður en meðferð með Calquence er hafin. Hjá sjúklingum sem greinast sermisjálkvæðir fyrir lifrabólgu B á að leita ráðgjafar hjá sérfræðingi í lifrarsjúkdómum áður en meðferð er hafin og fylgjast á með þeim sjúklingum og meðhöndla samkvæmt staðbundnum meðferðarleiðbeiningum til að fyrirbyggja endurvirkjun lifrabólgu B.

Greint hefur verið frá ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (PML), þ.m.t. banvænum tilvikum, eftir notkun Calquence í tengslum við fyrri eða samhliða ónæmisbælandi meðferð. Læknar eiga að íhuga ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu í mismunargreiningu hjá sjúklingum með ný eða versnandi teikn og einkenni í tengslum við taugar, vitsmuni eða atferli. Ef grunur er um ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu skal grípa til viðeigandi greiningarmats og fresta meðferð með Calquence þar til ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga hefur verið útilokuð. Ef einhver vafi leikur á skal íhuga tilvísun til taugalæknis og viðeigandi greiningaraðferðir fyrir ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu, þ.m.t. segulómsskoðun helst með skuggaefni, prófun heila- og mænuvökva fyrir DNA JC-veiru og endurtekið taugafræðilegt mat.

Íhuga á fyrirbyggjandi aðgerðir samkvæmt hefðbundinni meðhöndlun sjúklinga sem eru í aukinni hættu á tækifærissýkingum. Fylgjast á með teiknum og einkennum sýkinga og meðhöndla eftir því sem við á.

Frumufæð

Þriðja eða 4. stigs meðferðartengd frumufæð, þ.m.t. daufkyrningafæð, blóðleysi og blóðflagnafæð, kom fram hjá sjúklingum með illkynja blóðsjúkdóma sem fengu Calquence einlyfjameðferð og í samsetningu með öðrum lyfjum. Mæla skal heildarblóðkornafjölda eftir því sem við á (sjá kafla 4.8).

Aðrir frumkomnir illkynja sjúkdómar

Aðrir frumkomnir illkynja sjúkdómar, þ.m.t. krabbamein í húð og önnur krabbamein, komu fram hjá sjúklingum með illkynja blóðsjúkdóma sem fengu Calquence einlyfjameðferð og í samsetningu með öðrum lyfjum. Algenzt var að greint væri frá krabbameini í húð. Fylgjast á með sjúklingum m.t.t. húðkrabbameins og ráðleggja vörn gegn sólarljósi (sjá kafla 4.8).

Gáttatif

Gáttatif/gáttaflökt kom fram hjá sjúklingum með illkynja blóðsjúkdóma sem fengu Calquence einlyfjameðferð og í samsetningu með öðrum lyfjum. Fylgjast á með einkennum (t.d. hjartsláttarónot, sundl, yfirlið, brjóstverkur, mæði) gáttatífs og gáttaflökts og taka hjartalínurit eftir því sem við á (sjá kafla 4.5 og 4.2). Gera á ítarlegt mat á sjúklingum m.t.t. hættu á segarekssjúkdómi þegar gáttatif kemur fram hjá sjúklingum á meðferð með Calquence. Hjá sjúklingum í mikilli hættu á segarekssjúkdómi á að íhuga meðferð með segavarnarlyfjum með tíðu eftirliti og önnur meðferðarúrræði en Calquence.

Æxlislýsuheilkenni

Greint hefur verið frá æxlislýsuheilkenni í tengslum við meðferð með Calquence. Sjúklingar sem eiga á hættu að fá æxlislýsuheilkenni (t.d. með fyrirferðarmikinn sjúkdóm við upphaf meðferðar) skal meta m.t.t. æxlislýsuheilkennis og fylgjast skal náið með þeim eins og klínískt á við.

Millivefslungnasjúkdómur/millivefslungnabólga

Greint hefur verið frá millivefslungnasjúkdómi/millivefslungnabólgu hjá sjúklingum með möttulfrumukrabbamein sem fá Calquence í samsetningu með bendamustini og rituximabi. Fylgjast skal með sjúklingum m.t.t. lungnaeinkenna sem benda til millivefslungnasjúkdóms/millivefslungnabólgu (t.d. hósta, mæði og súrefnisskorts) og meðhöndla millivefslungnasjúkdóm/millivefslungnabólgu eftir því sem á við klínískt.

Önnur lyf

Samhliðanotkun öflugra CYP3A hemla og Calquence getur aukið útsetningu fyrir acalabrutinibi og þar með aukið hættu á eiturvefunum. Aftur á móti getur samhliðanotkun CYP3A virkja dregið úr útsetningu fyrir acalabrutinibi og þar af leiðandi er hættu á verkunarleysi. Forðast á samhliðanotkun öflugra CYP3A hemla. Ef þessir hemlar eru notaðir í skamman tíma (t.d. við sýkingum í allt að sjö daga) á að gera hlé á meðferð með Calquence. Fylgjast á náið með vísbendingum eiturvekana ef meðalöflugur CYP3A hemill er notaður (sjá kafla 4.2 og 4.5). Forðast á notkun öflugra CYP3A4 virkja vegna hættu á verkunarleysi.

Calquence inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Acalabrutinib og virka umbrotsefni þess umbrotna aðallega fyrir tilstilli cytochróm P450 ensímsins 3A4 (CYP3A4) og bæði efnin eru hvarfefni P-gp og BCRP (breast cancer resistance protein).

Virk hvarfefni sem geta aukið plasmabéttni acalabrutinibs

CYP3A/P-gp hemlar

Við samhliðagjöf öflugs CYP3A/P-gp hemils (200 mg itraconazol einu sinni á dag í 5 daga) jókst C_{max} fyrir acalabrutinib 3,9 falt og AUC 5,0 falt hjá heilbrigðum einstaklingum (N=17).

Forðast á samhliðanotkun með öflugum CYP3A/P-gp hemlum. Ef öflugum CYP3A/P-gp hemlarnir (t.d. ketoconazol, conivaptan, clarithromycin, indinavir, itraconazol, ritonavir, telaprevir, posaconazol, voriconazol) eru notaðir í skamman tíma, á að gera hlé á meðferð með Calquence (sjá kafla 4.2).

Við samhliðagjöf meðalöflugra CYP3A hemla (400 mg fluconazol sem stakur skammtur eða 200 mg isavuconazol sem endurtekinn skammtur í 5 daga) hjá heilbrigðum einstaklingum jókst C_{max} og AUC fyrir acalabrutinib 1,4-falt til 2-falt en C_{max} og AUC fyrir virka umbrotsefnið ACP-5862 minnkaði 0,65-falt til 0,88-falt miðað við þegar acalabrutinib var gefið eitt og sér. Ekki er þörf á skammtaaðlögun þegar acalabrutinib er gefið samhliða meðalöflugum CYP3A hemlum. Fylgjast skal vel með sjúklingum m.t.t. aukaverkana (sjá kafla 4.2).

Virk efni sem geta dregið úr plasmabéttni acalabrutinibs

CYP3A virkjar

Við samhliðagjöf öflugs CYP3A virkja (600 mg rifampicin einu sinni á dag í 9 daga) minnkaði C_{max} fyrir acalabrutinib um 68% og AUC um 77% hjá heilbrigðum einstaklingum (N=24).

Forðast á samhliðanotkun öflugra CYP3A virkja (t.d. phenytoin, rifampicin, carbamazepin). Forðast á samhliðameðferð með jóhannesarjurt sem getur fyrirvaralaust dregið úr plasmabéttni acalabrutinibs.

Lyf sem draga úr magasýru

Enginn klínískt marktækur munur á lyfjahvörfum acalabrutinibs kom fram þegar 100 mg acalabrutinib tafla var notuð samhliða prótónpumpuhamli (20 mg af rabeprazoli tvisvar á sólarhring í 3 daga). Gefa má acalabrutinib töflur samhliða lyfjum sem draga úr magasýru (prótónpumpuhamlum, H₂-viðtakablokkum, sýrubindandi lyfjum), ólíkt acalabrutinib hylkjum en upptaka þeirra skerðist þegar þau eru gefin samhliða lyfjum sem draga úr magasýru.

Plasmabéttni virkra efna getur breyst fyrir tilstilli Calquence

Hvarfefni CYP3A

Samkvæmt *in vitro* upplýsingum er ekki hægt að útiloka að acalabrutinib sé CYP3A4 hemill í þörmum og geti aukið útsetningu fyrir CYP3A4 hvarfefnum sem eru næm fyrir CYP3A umbrotum í þörmum. Gæta á varúðar við samhliðagjöf acalabrutinibs og CYP3A4 hvarfefna sem gefin eru til inntöku og eru með þröngt meðferðarbil (t.d. cyclosporin, ergotamin, pimoizid).

Áhrif acalabrutinibs á hvarfefni CYP1A2

In vitro rannsóknir benda til að acalabrutinib virki CYP1A2. Samhliðagjöf acalabrutinibs og hvarfefna CYP1A2 (t.d. theophyllins, koffeins) getur dregið úr útsetningu fyrir þeim.

Áhrif acalabrutinibs og virka umbrotsefnis þess, ACP-5862, á flutningskerfi lyfja

Við samhliðagjöf getur acalabrutinib aukið útsetningu fyrir hvarfefnum BCRP (t.d. metotrexati) með því að blokka BCRP í þörmum (sjá kafla 5.2). Til þess að lágmarka hugsanlega milliverkun í meltingarvegi, þarf að taka hvarfefni BCRP sem ætluð eru til inntöku og eru með þröngt meðferðarbil, t.d. metotrexat, minnst 6 klst. fyrir eða eftir acalabrutinib.

Við samhliðagjöf getur ACP-5862 aukið útsetningu fyrir MATE1 hvarfefnum (t.d. metformini) með MATE1 hömlun (sjá kafla 5.2). Fylgjast á með sjúklingum sem taka lyf með dreifingu og brotthvarf háð MATE1 (t.d. metformin) samhliða m.t.t. vísbendinga um breytt þol vegna aukinnar útsetningar fyrir lyfinu sem gefið er samhliða Calquence.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur sem geta orðið þungaðar

Konum sem geta orðið þungaðar á að ráðleggja að forðast þungun meðan á töku Calquence stendur.

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun acalabrutinibs á meðgöngu. Samkvæmt upplýsingum úr dýrarannsóknunum getur útsetning fyrir acalabrutinibi á meðgöngu skapað hættu fyrir fóstur. Erfið fæðing (erfið eða löng fæðing) sást hjá rottum og við gjöf hjá ungafullum kaninum sáust tengsl við minnkaðan fósturvöxt (sjá kafla 5.3).

Ekki má nota Calquence á meðgöngu nema meðferð með acalabrutinibi sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort acalabrutinib skilst út í brjóstamjólk. Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif acalabrutinibs á börn á brjósti eða mjólkurframleiðslu. Acalabrutinib og virka umbrotsefni þess greindust í mjólk hjá mjólkandi rottum. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Konum sem hafa barn á brjósti er ráðið frá brjóstagjöf meðan á meðferð með Calquence stendur og í 2 daga eftir síðasta skammt.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif Calquence á frjósemi hjá mönnum. Í öðrum rannsóknum en klínískum á acalabrutinib hjá karl- og kvenkynsrottum sáust engin skaðleg áhrif á frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Calquence hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þó hefur verið greint frá þreytu og sundli meðan á meðferð með acalabrutinibi stóð og sjúklingar sem finna fyrir þessum einkennum er ráðið frá því að aka og nota vélar þar til einkennin dvína.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi lyfsins

Calquence einlyfjameðferð

Hjá 1.478 sjúklingum sem fengu Calquence einlyfjameðferð voru algengustu ($\geq 20\%$) aukaverkanirnar af hvaða stigi sem er sýking, niðurgangur, höfuðverkur, stoðkerfisverkur, mar, hósti, liðverkir, þreyta,

ógleði og útbrot. Algengustu ($\geq 5\%$) ≥ 3 . stigs aukaverkanirnar sem greint var frá voru sýking, hvítkornafæð, daufkyrningafæð, blóðleysi, aðrir frumkomnir illkynja sjúkdómar og blóðflagnafæð.

Calquence ásamt obinutuzumabi

Hjá 223 sjúklingum sem fengu Calquence ásamt obinutuzumabi voru algengustu ($\geq 20\%$) aukaverkanirnar af hvaða stigi sem er sýking, stoðkerfisverkur, niðurgangur, höfuðverkur, hvítkornafæð, daufkyrningafæð, hósti, þreyta, liðverkir, ógleði, sundl og hægðatregða. Algengustu ($\geq 5\%$) ≥ 3 . stigs aukaverkanirnar sem greint var frá voru hvítkornafæð, daufkyrningafæð, sýking, blóðflagnafæð og blóðleysi.

Calquence ásamt venetoclaxi

Hjá 291 sjúklingi sem fékk Calquence ásamt venetoclaxi voru algengustu ($\geq 20\%$) aukaverkanirnar af hvaða stigi sem er sýkingar, daufkyrningafæð, höfuðverkur, mar, niðurgangur og stoðkerfisverkur. Algengasta ($\geq 5\%$) ≥ 3 . stigs aukaverkunin sem greint var frá var daufkyrningafæð.

Calquence ásamt venetoclaxi og obinutuzumabi

Hjá 284 sjúklingum sem fengu Calquence ásamt venetoclaxi og obinutuzumabi voru algengustu ($\geq 20\%$) aukaverkanirnar af hvaða stigi sem er sýkingar, daufkyrningafæð, höfuðverkur, mar, niðurgangur, ógleði og stoðkerfisverkur. Algengustu ($\geq 5\%$) ≥ 3 . stigs aukaverkanirnar sem greint var frá voru daufkyrningafæð og blóðflagnafæð.

Calquence ásamt bendamustini og rituximabi

Hjá 297 sjúklingum sem fengu Calquence í samsettri meðferð með bendamustini og rituximabi voru algengustu ($\geq 20\%$) aukaverkanirnar af hvaða stigi sem er daufkyrningafæð, ógleði, útbrot, niðurgangur, stoðkerfisverkur, höfuðverkur, þreyta, uppköst, hægðatregða, blóðleysi og blóðflagnafæð. Algengustu ($\geq 5\%$) ≥ 3 . stigs aukaverkanirnar sem greint var frá voru daufkyrningafæð, útbrot, blóðflagnafæð, blóðleysi, lungnabólga, aðrir frumkomnir illkynja sjúkdómar, háþrýstingur og aðrir frumkomnir illkynja sjúkdómar fyrir utan krabbamein í húð sem ekki er sortuæxli.

Tafla með aukaverkunum

Í töflunni hér á eftir eru aukaverkanir sem komið hafa fram í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem fengu Calquence einlyfjameðferð eða samsetta meðferð við illkynja blóðsjúkdómum.. Miðgildi meðferðarlengdar Calquence einlyfjameðferðar í sameinuðu gagnasafni var 38,2 mánuðir. Miðgildi meðferðarlengdar Calquence hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Calquence ásamt bendamustini og rituximabi var 28,6 mánuðir. Miðgildi meðferðarlengdar Calquence hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Calquence ásamt venetoclaxi með eða án obinutuzumabs var 12,9 mánuðir.

Aukaverkanirnar eru taldar upp samkvæmt flokkun eftir líffærum (MedDRA). Innan hvers líffæraflokks eru aukaverkanirnar flokkaðar samkvæmt tíðni, algengasta aukaverkunin talin upp fyrst. Tíðnin er flokkuð samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanirnar taldar upp eftir minnkandi alvarleika.

Tafla 4. Aukaverkanir* hjá sjúklingum með illkynja blóðsjúkdóma sem fengu acalabrutinib einlyfjameðferð (N=1.478)

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkun	Öll stig (%)	≥ 3 . stig* (%)
	Sýking í efri öndunarvegi	Mjög algengar (25,8)	1,2

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Lungnabólga	Mjög algengar (15,8)	8,7
	Skútabólga	Mjög algengar (11,4)	0,4
	Þvagfærasýking	Algengar (9,9)	1,8
	Berkjubólga	Algengar (9,7)	0,6
	Herpes veirusýkingar†	Algengar (9,1)	0,9
	Nefkoksbólga	Algengar (8,3)	0
	Aspergillus sýkingar†	Sjaldgæfar (0,7)	0,6
	Endurvirkjun lifrabólgu B	Sjaldgæfar (0,4)	0,3
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind	Aðrir frumkomnir illkynja sjúkdómar †	Mjög algengar (17,6)	6,7
	Húðkrabbamein annað en sortuæxli†	Algengar (9,9)	1,4
	Aðrir frumkomnir illkynja sjúkdómar fyrir utan krabbamein í húð sem ekki er sortuæxli†	Algengar (9,7)	5,5
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð†	Mjög algengar (19,4)	17,5
	Blóðleysi†	Mjög algengar (17,1)	9,5
	Blóðflagnafæð†	Mjög algengar (11,5)	6,2
	Eitilfrumnafjölgun	Sjaldgæfar (0,5)	0,3
Efnaskipti og næring	Æxlislýsuheilkenni	Sjaldgæfar (0,5)	0,4
Taugakerfi	Höfuðverkur	Mjög algengar (36,5)	1,2
	Sundl	Mjög algengar (13,9)	0,1
Hjarta	Gáttatif/gáttaflökt†	Algengar (7,4)	2,3
Æðar	Mar†	Mjög algengar (30,9)	0
	Marblettir	Mjög algengar (20,7)	0
	Depilblæðingar	Algengar (8,9)	0
	Flekkblæðingar	Algengar (5,7)	0
	Blæðing/margúll†	Mjög algengar (16,3)	3,2
	Blæðing í meltingarvegi	Sjaldgæfar (0,9)	0,7
	Innankúpublæðing	Sjaldgæfar (0,1)	0,1
Meltingarfæri	Háþrýstingur†	Mjög algengar (11,9)	4,9
	Blóðnasir	Algengar (8,0)	0,3
	Niðurgangur	Mjög algengar (36,7)	2,6
	Ógleði	Mjög algengar (21,8)	0,8
	Hægðatregða	Mjög algengar (15,2)	0,1
Húð og undirhúð	Kviðverkur†	Mjög algengar (14,5)	1,2
	Uppköst	Mjög algengar (14,0)	0,7
	Útbrot†	Mjög algengar (20,3)	0,9

Stoðkerfi og bandvefur	Stoðkerfisverkur [†]	Mjög algengar (31,9)	1,8
	Liðverkir	Mjög algengar (24,0)	0,9
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta	Mjög algengar (23,6)	2,0
	Þröttleysi	Algengar (7,0)	0,9
Rannsóknaniðurstöður[§] (Niðurstöður úr rannsóknum)	Minnkað hemóglóbín [±]	Mjög algengar (47,4)	10,8
	Minnkaður heildarfjöldi daufkyrninga [±]	Mjög algengar (43,9)	24,0
	Fækkun blóðflagna [±]	Mjög algengar (36,9)	9,5

*Samkvæmt NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), útgáfu 4.03.

[†]Felur í sér fjölda aukaverkanahugtaka.

[±]Stendur fyrir tíðni rannsóknaniðurstaða, ekki tilkynnta aukaverkana.

[§]Sett fram sem gildi CTCAE stigs.

Tafla 5. Aukaverkanir* hjá sjúklingum með illkynja blóðsjúkdóma sem fengu acalabrutinib í samsettri meðferð (N=1.095)

	Calquence + Obinutuzumab N=223		Calquence + bendamustin + rituximab N=297		Calquence + venetoclax N=291		Calquence + venetoclax + obinutuxumab N=284	
Flokkun eftir líffærum og heiti aukaverkunar	Öll stig (%)	≥3. stig* (%)	Öll stig (%)	≥3. stig* (%)	Öll stig (%)	≥3. stig* (%)	Öll stig (%)	≥3. stig* (%)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra								
Sýking í efri öndunarvegi	Mjög algengar (31,4)	1,8	Mjög algengar (18,2)	0,3	Algengar (8,2)	0,3	Algengar (6,3)	0
Skútabólga	Mjög algengar (15,2)	0,4	Algengar (6,4)	0	Algengar (2,7)	0	Algengar (2,5)	0
Nefkoxsbólga	Mjög algengar (13,5)	0,4	Algengar (5,4)	0	Algengar (1,4)	0	Algengar (1,1)	0
Þvagfærasýking	Mjög algengar (13)	0,9	Mjög algengar (11,1)	1,7	Algengar (3,1)	0	Algengar (6,0)	0,4
Lungnabólga	Mjög algengar (10,8)	5,4	Mjög algengar (16,2)	8,8	Algengar (3,8)	1,4	Algengar (5,3)	3,9
Berkjubólga	Algengar (9,9)	0	Algengar (6,4)	0,3	Algengar (2,1)	0	Algengar (2,5)	0
Herpes veirusýkingar [†]	Algengar (6,7)	1,3	Mjög algengar (12,8)	1,0	Algengar (4,8)	0	Algengar (3,5)	0,4
Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga	Sjaldgæfar (0,4)	0,4	Tíðni ekki þekkt	0	Tíðni ekki þekkt	0	Tíðni ekki þekkt	0

	Calquence + Obinutuzumab N=223		Calquence + bendamustin + rituximab N=297		Calquence + venetoclax N=291		Calquence + venetoclax + obinutuxumab N=284	
Flokkun eftir líffærum og heiti aukaverkunar	Öll stig (%)	≥3. stig* (%)	Öll stig (%)	≥3. stig* (%)	Öll stig (%)	≥3. stig* (%)	Öll stig (%)	≥3. stig* (%)
Endurvirkjun lifrabólgu B	Sjaldgæfar (0,9)	0,1	Algengar (1,3)	0,3	Tíðni ekki þekkt	0	Tíðni ekki þekkt	0
Aspergillus sýkingar [†]	Tíðni ekki þekkt	0	Sjaldgæfar (0,3)	0,3	Tíðni ekki þekkt	0	Sjaldgæfar (0,4)	0,4
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind								
Aðrir frumkomnir illkynja sjúkdómar [†] (SPM)	Mjög algengar (13)	4,0	Mjög algengar (17,8)	7,4	Algengar (5,2)	1,7	Algengar (4,2)	1,8
Húðkrabbamei n annað en sortuæxli [†]	Algengar (7,6)	0,4	Mjög algengar (11,1)	2,0	Algengar (3,1)	0	Algengar (1,8)	0,4
Aðrir frumkomnir illkynja sjúkdómar fyrir utan húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli [†]	Algengar (6,3)	3,6	Algengar (9,8)	5,4	Algengar (2,7)	1,7	Algengar (2,5)	1,4
Blóð og eitlar								
Daufkyrningafæ ð [†]	Mjög algengar (31,8)	30	Mjög algengar (54,9)	50,2	Mjög algengar (37,1)	32,3	Mjög algengar (50,4)	46,1
Blóðflagnafæð [†]	Mjög algengar (13,9)	9	Mjög algengar (22,9)	9,8	Algengar (5,8)	2,1	Mjög algengar (12,3)	9,2
Blóðleysi [†]	Mjög algengar (11,7)	5,8	Mjög algengar (24,2)	9,4	Algengar (6,9)	3,8	Algengar (4,6)	2,1
Eitilfrumnafjölgu n	Sjaldgæfar (0,4)	0,4	Sjaldgæfar (0,7)	0	Tíðni ekki þekkt	0	Sjaldgæfar (0,7)	0,4
Efnaskipti og næring								
Æxlislýsuheilken ni	Algengar (1,8)	1,3	Algengar (1,3)	1,3	Sjaldgæfar (0,3)	0,3	Sjaldgæfar (0,4)	0,4
Taugakerfi								
Höfuðverkur	Mjög algengar (43)	0,9	Mjög algengar (30,3)	1,3	Mjög algengar (35,1)	1,4	Mjög algengar (28,2)	0,4
Sundl	Mjög algengar (23,8)	0	Mjög algengar (14,5)	0,7	Algengar (5,5)	0	Algengar (6,7)	0

	Calquence + Obinutuzumab N=223		Calquence + bendamustin + rituximab N=297		Calquence + venetoclax N=291		Calquence + venetoclax + obinutuzumab N=284	
Flokkun eftir líffærum og heiti aukaverkunar	Öll stig (%)	≥3. stig* (%)	Öll stig (%)	≥3. stig* (%)	Öll stig (%)	≥3. stig* (%)	Öll stig (%)	≥3. stig* (%)
Hjarta								
Gáttatíf/gáttaflök †	Algengar (3,1)	0,9	Algengar (6,7)	4,0	Sjaldgæfar (0,7)	0,3	Algengar (2,1)	0,7
Æðar								
Mar†	Mjög algengar (38,6)	0	Mjög algengar (14,1)	0,3	Mjög algengar (20,6)	0	Mjög algengar (21,8)	0
Marblettir	Mjög algengar (27,4)	0	Mjög algengar (11,1)	0	Mjög algengar (14,1)	0	Mjög algengar (16,2)	0
Depilblæðinga r	Mjög algengar (11,2)	0	Algengar (2,0)	0	Algengar (4,8)	0	Algengar (5,3)	0
Flekkblæðinga r	Algengar (3,1)	0	Algengar (3,0)	0,3	Algengar (2,7)	0	Algengar (3,9)	0
Blæðing/margúll †	Mjög algengar (17,5)	1,3	Mjög algengar (15,5)	1,0	Algengar (8,9)	0,7	Algengar (8,5)	1,1
Blæðing í meltingarvegi	Algengar (3,6)	0,9	Sjaldgæfar (0,3)	0	Sjaldgæf ar (0,7)	0,3	Tíðni ekki þekkt	0
Innankúpublæ ðing	Sjaldgæfar (0,9)	0	Tíðni ekki þekkt	0	Tíðni ekki þekkt	0	Tíðni ekki þekkt	0
Háprýstingur†	Mjög algengar (13,5)	3,6	Mjög algengar (12,5)	5,7	Algengar (4,1)	2,7	Algengar (3,9)	2,1
Blóðnasir	Algengar (8,5)	0	Algengar (2,7)	0	Algengar (1,7)	0	Algengar (4,2)	0
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti								
Millivefslungnab ólga ⁺	-	-	Algengar (2,4)	0,3	-	-	-	-
Meltingarfæri								
Niðurgangur	Mjög algengar (43,9)	4,5	Mjög algengar (37,4)	3,0	Mjög algengar (32,6)	1,7	Mjög algengar (36,3)	1,4
Ógleði	Mjög algengar (26,9)	0	Mjög algengar (42,8)	1,3	Mjög algengar (14,8)	0	Mjög algengar (21,8)	0,7
Hægðatregða	Mjög algengar (20,2)	0	Mjög algengar (24,6)	1,0	Algengar (6,5)	0,3	Algengar (8,1)	0

	Calquence + Obinutuzumab N=223		Calquence + bendamustin + rituximab N=297		Calquence + venetoclax N=291		Calquence + venetoclax + obinutuxumab N=284	
Flokkun eftir líffærum og heiti aukaverkunar	Öll stig (%)	≥3. stig* (%)	Öll stig (%)	≥3. stig* (%)	Öll stig (%)	≥3. stig* (%)	Öll stig (%)	≥3. stig* (%)
Uppköst	Mjög algengar (19,3)	0,9	Mjög algengar (25,6)	0,7	Algengar (5,5)	0	Algengar (6,7)	0
Kviðverkur†	Mjög algengar (14,8)	1,3	Mjög algengar (12,1)	2,0	Algengar (7,9)	1,0	Algengar (8,1)	0,7
Húð og undirhúð								
Útbrot†	Mjög algengar (30,9)	1,8	Mjög algengar (39,1)	9,8	Mjög algengar (12,0)	0,3	Mjög algengar (16,2)	1,1
Stoðkerfi og bandvefur								
Stoðkerfisverkur†	Mjög algengar (44,8)	2,2	Mjög algengar (34,3)	3,7	Mjög algengar (24,1)	0,7	Mjög algengar (21,8)	1,1
Liðverkir	Mjög algengar (26,9)	1,3	Mjög algengar (17,5)	0,7	Mjög algengar (12,7)	1,0	Mjög algengar (10,9)	0,4
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað								
Þreyta	Mjög algengar (30,5)	1,8	Mjög algengar (29,3)	2,7	Mjög algengar (14,8)	0,3	Mjög algengar (14,4)	0
Þróttleysi	Algengar (7,6)	0,4	Mjög algengar (10,4)	1,0	Algengar (4,1)	0	Algengar (3,2)	0
Rannsóknaniðurstöður¶								
Minnkaður heildarfjöldi daufkyrninga§	Mjög algengar (57,4)	35	Mjög algengar (76,8)	56,6	Mjög algengar (78,0)	38,1	Mjög algengar (81,7)	53,5
Fækkun blóðflagna§	Mjög algengar (46,2)	10,8	Mjög algengar (69,4)	17,8	Mjög algengar (42,6)	5,2	Mjög algengar (54,9)	13,7
Minnkað hemóglóbín§	Mjög algengar (43,9)	9	Mjög algengar (79,5)	10,8	Mjög algengar (34,7)	6,5	Mjög algengar (45,8)	3,5
Aukning alanín amínótransferasa‡	-	-	Algengar (9,1)	4,4	-	-	-	-
Aukning aspartat amínótransferasa‡	-	-	Algengar (8,1)	3,0	-	-	-	-

*Samkvæmt NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), útgáfu 4.03.

†Felur í sér fjölda aukaverkanahugtaka.

‡Greint var frá einu banvænu tilviki.

§Stendur fyrir tíðni rannsóknaniðurstæða, ekki tilkynnta aukaverkana.

¶Sett fram sem gildi CTCAE stigs.

‡Aukaverkun eingöngu fyrir hópinn sem fékk Calquence + bendamustin/rituximab í ECHO rannsókninni.

Lýsing á völdum aukaverkunar

Alvarlegar sýkingar þegar sjúklingar eru meðhöndlaðir með Calquence ásamt venetoclaxi með eða án obinutuzumabs

Hjá 291 sjúklingi sem fékk Calquence ásamt venetoclaxi var greint frá verulegum (≥ 3 . stigs) sýkingum hjá 12,4% sjúklinga (þær algengustu voru COVID-19 eða COVID-19 lungnabólga). Banvænar sýkingar komu fram hjá 3,1% sjúklinga (þær algengustu voru COVID-19 eða COVID-19 lungnabólga).

Hjá 284 sjúklingum sem fengu Calquence ásamt venetoclaxi og obinutuzumabi var greint frá verulegum (≥ 3 . stigs) sýkingum hjá 23,6% sjúklinga (þær algengustu voru COVID-19 eða COVID-19 lungnabólga). Banvænar sýkingar komu fram hjá 5,6% sjúklinga (þær algengustu voru COVID-19 eða COVID-19 lungnabólga).

Meðferð hætt og skammtar minnkaðir vegna aukaverkana

Af 1.478 sjúklingum sem fengu Calquence einlyfjameðferð þurftu 14,6% sjúklinga að hætta meðferð vegna aukaverkana. Helstu aukaverkanirnar voru m.a. lungnabólga, blóðflagnafæð og niðurgangur. Greint var frá minnkun skammta vegna aukaverkana hjá 5,9% sjúklinga. Helstu aukaverkanirnar voru m.a. endurvirkjun lifrabólgu B, sýklasótt og niðurgangur.

Af 223 sjúklingum sem fengu Calquence í samsettri meðferð með obinutuzumabi þurftu 10,8% sjúklinga að hætta meðferð með Calquence vegna aukaverkana. Helstu aukaverkanirnar voru m.a. lungnabólga, blóðflagnafæð og niðurgangur. Greint var frá minnkun skammta vegna aukaverkana hjá 6,7% sjúklinga. Helstu aukaverkanirnar voru m.a. daufkyrningafæð, niðurgangur og uppköst.

Af 291 sjúklingi sem fékk Calquence í samsettri meðferð með venetoclaxi þurftu 7,6% sjúklinga að hætta meðferð með Calquence vegna aukaverkana og greint var frá minnkun skammta Calquence vegna aukaverkana hjá 5,8% sjúklinga. Helstu aukaverkanirnar sem leiddu til að meðferð var hætt voru m.a. COVID-19 lungnabólga og COVID-19 og aukaverkunin sem leiddi til minnkunar skammta var daufkyrningafæð.

Af 284 sjúklingum sem fengu Calquence í samsettri meðferð með venetoclaxi og obinutuzumabi þurftu 13,7% sjúklinga að hætta meðferð með Calquence vegna aukaverkana og greint var frá minnkun skammta Calquence vegna aukaverkana hjá 6,3% sjúklinga. Helstu aukaverkanirnar sem leiddu til að meðferð var hætt voru m.a. COVID-19 lungnabólga og COVID-19 og aukaverkunin sem leiddi til minnkunar skammta var daufkyrningafæð.

Af 297 sjúklingum sem fengu Calquence í samsettri meðferð með bendamustini og rituximabi þurftu 42,8% sjúklinga að hætta meðferð með Calquence vegna aukaverkana. Helstu aukaverkanirnar voru m.a. COVID-19, lungnabólga vegna COVID-19, daufkyrningafæð og lungnabólga. Greint var frá minnkun skammta vegna aukaverkana hjá 10,1% sjúklinga. Helstu aukaverkanirnar voru m.a. daufkyrningafæð og ógleði.

Aldraðir

Af 1.478 sjúklingum í klínískum rannsóknum með Calquence einlyfjameðferð var 42% eldri en 65 ára og yngri en 75 ára og 20,6% voru 75 ára eða eldri. Enginn munur á öryggi og verkun sem skiptir máli klínískt var hjá sjúklingum ≥ 65 ára og yngri sjúklingum.

Af 223 sjúklingum í klínískum rannsóknum með Calquence ásamt obinutuzumabi voru 47% eldri en 65 ára og yngri en 75 ára og 26% voru 75 ára eða eldri. Enginn munur á öryggi og verkun sem skiptir máli klínískt var hjá sjúklingum ≥ 65 ára og yngri sjúklingum.

Af 291 sjúklingi sem fékk meðferð með Calquence ásamt venetoclaxi voru 28,9% eldri en 65 ára og yngri en 75 ára og 4,5% voru 75 ára eða eldri. Enginn munur á öryggi og verkun sem skiptir máli klínískt var hjá sjúklingum ≥ 65 ára og yngri sjúklingum.

Af 284 sjúklingum sem fengu meðferð með Calquence ásamt venetoclaxi og obinutuzumabi voru 24% eldri en 65 ára og yngri en 75 ára og 6,3% voru 75 ára eða eldri. Enginn munur á öryggi og verkun sem skiptir máli klínískt var hjá sjúklingum ≥ 65 ára og yngri sjúklingum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Engin sérstök meðferð er við ofskömmtnun acalabrutinibs og einkenni ofskömmtnunar hafa ekki verið skilgreind. Við ofskömmtnun á að fylgjast náið með sjúklingum m.t.t. teikna og einkenna aukaverkana og grípa til viðeigandi einkennameðferðar.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, próteínkínasahemlar, ATC-flokkur: L01EL02.

Verkunarháttur

Acalabrutinib er sértækur hemill Bruton tyrosín kínasa (BTK). BTK er boðsameind B-frumu mótefnakaviðtaka (BCR) og cytókínviðtakaferla. Í B-frumum leiða BTK boð til afkomu og fjölgunar B-fruma og eru nauðsynleg fyrir frumusamloðun, flutning og efnasækni.

Acalabrutinib og virka umbrotsefni þess, ACP-5862, mynda samgilt tengi við cystein-leif á virkniseti BTK sem leiðir til varanlegrar óvirkjunar BTK með hverfandi víxlverkanir aðrar en markverkanir.

Lyfhrif

Hjá sjúklingum með B-frumu illkynja sjúkdóma sem fá acalabrutinib 100 mg tvisvar á sólarhring var miðgildi BTK bindingar $\geq 95\%$ við jafnvægi í útæðablóði viðhaldið í 12 klst., sem veldur óvirkjun BTK á öllu skammtabilinu.

Raflífeðlisfræði hjartans

Áhrif acalabrutinibs á QTc bil voru metin hjá 46 heilbrigðum körlum og konum í slembaðri, tvíblindri ítarlegri QT rannsókn með lyfleysu og jákvæð viðmið. Við stærri skammt en meðferðarskammt, 4-faldan ráðlagðan hámarksskammt, varð ekki lenging á QT/QTc bili vegna Calquence svo nokkru nemi klínískt (t.d. ekki meira en eða jafnt og 10 ms) (sjá kafla 4.4, 4.8 og 5.3).

Verkun og öryggi

Sjúklingar með áður ómeðhöndlað langvinnt eitilfrumuhvítblæði

Calquence einlyfjameðferð eða ásamt obinutuzumabi

Öryggi og verkun Calquence einlyfjameðferðar eða ásamt obinutuzumabi hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað langvinnt eitilfrumuhvítblæði voru metin í slembaðri, fjölsetra opinni 3. stigs rannsókn (ELEVATE-TN) með 535 sjúklingum. Sjúklingarnir fengu Calquence ásamt obinutuzumabi, Calquence einlyfjameðferð eða obinutuzumab ásamt chlorambucili. Sjúklingar 65 ára eða eldri, eða 18 til 65 ára sem voru einnig með aðra sjúkdóma, tóku þátt í ELEVATE-TN, 27,9% sjúklinga voru með kreatínínúthreinsun < 60 ml/mín. Hjá sjúklingum < 65 ára var miðgildi CIRS-G skor 8 hjá 16,1% sjúklinga. Í rannsókninni var sjúklingum leyft að fá segavarnarlyf. Sjúklingar sem þurftu blóðþynningu með warfaríni eða jafngildum K-vítamínhemla voru útilokaðir.

Sjúklingum var slembiraðað 1:1:1 í 3 hópa og fengu:

- Calquence ásamt obinutuzumabi (Calquence+G): Calquence 100 mg var gefið tvisvar á sólarhring byrjað á degi 1 í lotu 1 þar til sjúkdómur ágerðist eða óásættanlegar eiturverkanir komu fram. Obinutuzumab var fyrst gefið á degi 1 í lotu 2 í að hámarki 6 meðferðarlotur. Obinutuzumab 1.000 mg var gefið á dögum 1 og 2 (100 mg á degi 1 og 900 mg á degi 2), dögum 8 og 15 í lotu 2, síðan voru 1.000 mg gefin á degi 1 í lotu 3 fram að lotu 7. Hver meðferðarlota var 28 dagar.
- Calquence einlyfjameðferð: Calquence 100 mg var gefið tvisvar á sólarhring þar til sjúkdómur ágerðist eða óásættanlegar eiturverkanir komu fram.
- Obinutuzumab ásamt chlorambucili (GClb): Obinutuzumab og chlorambucil voru gefin að hámarki í 6 meðferðarlotur. Obinutuzumab 1.000 mg var gefið á dögum 1 og 2 (100 mg á degi 1 og 900 mg á degi 2), dögum 8 og 15 í lotu 1, síðan voru 1.000 mg gefin á degi 1 í lotum 2 til 6. Chlorambucil 0,5 mg/kg var gefið á dögum 1 og 15 í lotu 1 fram að lotu 6. Hver meðferðarlota var 28 dagar.

Sjúklingum var lagskipt samkvæmt 17p úrfellingarstökkbreytingu (með eða án), ECOG færnistöðu (0 eða 1 á móti 2) og landsvæðum (Norður Ameríka og Vestur Evrópa á móti öðrum landssvæðum). Eftir staðfestingu á að sjúkdómur hafði ágerst skiptu 45 sjúklingar, sem hafði verið slembiraðað í GClb hópinn, yfir í Calquence einlyfjameðferð. Í töflu 6 er yfirlit yfir lýðfræðilega þætti og sjúkdómseinkenni hjá þátttakendum við upphaf rannsóknarinnar.

Tafla 6. Upphafseinkenni hjá (ELEVATE-TN) sjúklingum með áður ómeðhöndlað langvinnt eitilfrumuhvítblæði

Einkenni	Calquence ásamt obinutuzumabi N=179	Calquence einlyfja- meðferð N=179	Obinutuzumab ásamt chlorambucili N=177
Aldur; miðgildi (á bilinu)	70 (41-88)	70 (44-87)	71 (46-91)
Karlar; %	62	62	59,9
Hvítur kynþáttur; %	91,6	95	93,2
ECOG færnistaða 0-1; %	94,4	92,2	94,4
Tími frá greiningu, miðgildi (mánuðir)	30,5	24,4	30,7
Sjúkdómur með fyrirferð, með æxlum ≥ 5 cm; %	25,7	38	31,1
Litningarannsóknir/FISH (fluorescence in situ hybridization) flokkur; %			
17p úrfelling	9,5	8,9	9
11q úrfelling	17,3	17,3	18,6
TP53 stökkbreyting	11,7	10,6	11,9
IGHV án stökkbreytinga	57,5	66,5	65,5
Flókin litningamynd (≥ 3 frávik)	16,2	17,3	18,1
Rai stig; %			
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
----	------	------	------

Aðalendapunktur var lifun án versnunar (PFS) í Calquence+G hópnum miðað við GClb hóp metið af IRC (Independent Review Committee) samkvæmt viðmiðum IWCLL (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia) frá 2008 þar sem útskýring á meðferðartengdri eitilfrumnafjölgun (Cheson 2012) hefur verið bætt við. Við 28,3 mánaða eftirfylgni (miðgildi) benti lifun án versnunar samkvæmt IRC til 90% tölfraðilegrar marktækrar minnkunar á hættu á sjúkdómsframgangi eða dauðsfalli hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað langvinnt eitilfrumuhvítblæði í Calquence+G hópnum miðað við GClb hópinn. Verkunarniðurstöður eru sýndar í töflu 7.

Tafla 7. Verkunarniðurstöður samkvæmt IRC mati hjá (ELEVATE-TN) sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði

	Calquence ásamt obinutuzumabi N=179	Calquence einlyfjameðferð N=179	Obinutuzumab ásamt chlorambucili N=177
Lifun án versnunar*			
Fjöldi tilvika (%)	14 (7,8)	26 (14,5)	93 (52,5)
PD, n (%)	9 (5)	20 (11,2)	82 (46,3)
Dauðsföll(%)	5 (2,8)	6 (3,4)	11 (6,2)
Miðgildi (95% CI), mánuðir	NR	NR (34,2; NR)	22,6 (20,2; 27,6)
HR [†] (95% CI)	0,10 (0,06; 0,17)	0,20 (0,13; 0,30)	-
P-gildi	< 0,0001	< 0,0001	-
24 mánaða mat, % (95% CI)	92,7 (87,4; 95,8)	87,3 (80,9; 91,7)	46,7 (38,5; 54,6)
Heildarlifun^a			
Dauðsföll(%)	9 (5)	11 (6,1)	17 (9,6)
Áhættuhlutfall (95% CI) [†]	0,47 (0,21; 1,06)	0,60 (0,28; 1,27)	-
Besta heildarsvörunartíðni* (CR + CRi + nPR + PR)			
Heildarsvörunartíðni, n (%) (95% CI)	168 (93,9) (89,3; 96,5)	153 (85,5) (79,6; 89,9)	139 (78,5) (71,9; 83,9)
P-gildi	< 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)

CI=öryggisbil; HR=áhættuhlutfall; NR=ekki náð; CR=full svörun; CRi=full svörun með ófullkominn bata m.t.t. blóðkornafjölda; nPR=hlutasvörun æxlis; PR=hlutasvörun.

*Samkvæmt IRC mati.

[†]Samkvæmt lagskiptu Cox-hlutfalla áhættulíkani.

^a Miðgildi heildarlifunar ekki náð í báðum hópum.

Samræmi var í niðurstöðum m.t.t. lifunar án versnunar fyrir Calquence með eða án obinutuzumabs hjá undirhópum, þ.m.t. hááhættuþáttum. Í hááhættuhópnum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði (17p úrfelling, 11q úrfelling, TP53 stökkbreyting eða IGHV án stökkbreytinga) var áhættuhlutfall lifunar án versnunar fyrir Calquence með eða án obinutuzumabs samanborið við obinutuzumab ásamt chlorambucili 0,08 [95% CI (0,04; 0,15)] og 0,13 [95% CI (0,08; 0,21)], talið í sömu röð.

Tafla 8. Undirflokkagreining m.t.t. lifunar án versnunar (rannsókn ELEVATE-TN)

	Calquence einlyfjameðferð			Calquence+G		
	N	Áhættu- hlutfall	95% CI	N	Áhættu- hlutfall	95% CI
Allir þátttakendur	179	0,20	(0,13; 0,30)	179	0,10	(0,06; 0,17)
17P úrfelling						
Já	19	0,20	(0,06; 0,64)	21	0,13	(0,04; 0,46)
Nei	160	0,20	(0,12; 0,31)	158	0,09	(0,05; 0,17)
TP53 stökkbreyting						
Já	19	0,15	(0,05; 0,46)	21	0,04	(0,01; 0,22)
Nei	160	0,20	(0,12; 0,32)	158	0,11	(0,06; 0,20)
17P úrfelling eða/og TP53 stökkbreyting						
Já	23	0,23	(0,09; 0,61)	25	0,10	(0,03; 0,34)
Nei	156	0,19	(0,11; 0,31)	154	0,10	(0,05; 0,18)
IGHV stökkbr.						
Stökkbreyting	58	0,69	(0,31; 1,56)	74	0,15	
Án stökkbr.	119	0,11	(0,07; 0,19)	103	0,08	(0,04; 0,52)
						(0,04; 0,16)
11q úrfelling						
Já	31	0,07	(0,02; 0,22)	31	0,09	(0,03; 0,26)
Nei	148	0,26	(0,16; 0,41)	148	0,10	(0,05; 0,20)
Flókin litningamynd						
Já	31	0,10	(0,03; 0,33)	29	0,09	(0,03; 0,29)
Nei	117	0,27	(0,16; 0,46)	126	0,11	(0,05; 0,21)

Í gögnum sem ná yfir langan tíma var miðgildi eftirfylgni 58,2 mánuðir fyrir Calquence+G hópinn, 58,1 mánuður fyrir Calquence hópinn og 58,2 mánuðir fyrir GClb hópinn. Miðgildi lifunar án versnunar samkvæmt mati rannsóknarlæknis var ekki náð fyrir Calquence+G og Calquence einlyfjameðferð, og var 27,8 mánuðir í GClb hópnum. Við nýjustu lokadagsetningu gagnaöflunar skiptu samtals 72 sjúklingar (40,7%), sem upphaflega var slembiraðað í GClb hópinn, yfir á Calquence einlyfjameðferð. Miðgildi heildarlifunar hafði ekki verið náði í neinum hópi með samtals 76 dauðsföllum: 18 (10,1%) í Calquence+G hópnum, 30 (16,8%) í hópnum sem fékk Calquence einlyfjameðferð og 28 (15,8%) í GClb hópnum.

Tafla 9. Verkunarniðurstöður samkvæmt mati rannsóknarlæknis hjá (ELEVATE-TN) sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði

	Calquence ásamt obinutuzumabi N=179	Calquence einlyfjameðferð N=179	Obinutuzumab ásamt chlorambucili N=177
Lifun án versnunar			
Fjöldi tilvika (%)	27 (15,1)	50 (27,9)	124 (70,1)
PD, n (%)	14 (7,8)	30 (16,8)	112 (63,3)
Dauðsföll(%)	13 (7,3)	20 (11,2)	12 (6,8)
Miðgildi (95% CI), mánuðir*	NR	NR (66,5; NR)	27,8 (22,6; 33,2)
HR [†] (95% CI)	0,11 (0,07; 0,16)	0,21 (0,15; 0,30)	-
Heildarlifun			

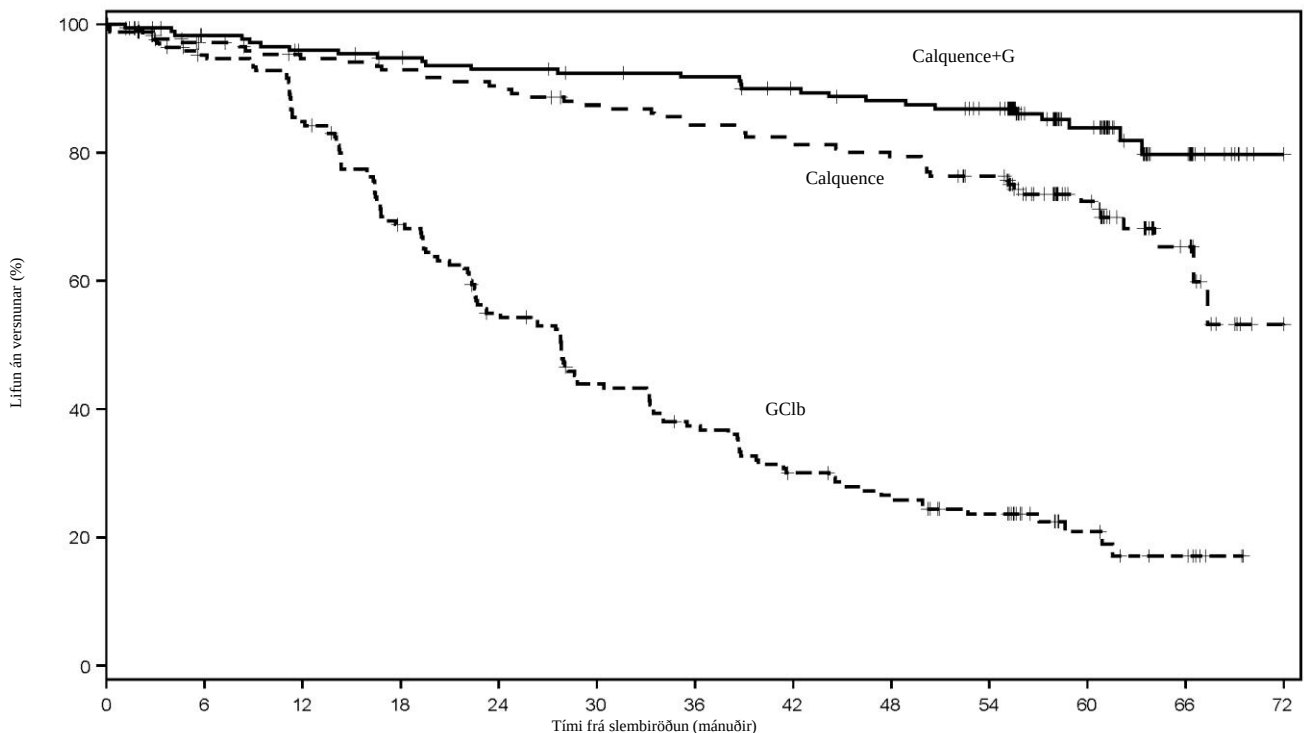
	Calquence ásamt obinutuzumabi N=179	Calquence einlyfjameðferð N=179	Obinutuzumab ásamt chlorambucili N=177
Dauðsföll(%)	18 (10,1)	30 (16,8)	28 (15,8)
Áhættuhlutfall (95% CI) [†]	0,55 (0,30; 0,99)	0,98 (0,58; 1,64)	-

CI=öryggisbil; HR=áhættuhlutfall; NR=ekki náð

* 95% öryggisbil byggt á Kaplan-Meier mati.

[†]Mat byggt á lagskiptu Cox-hlutfalla áhættulíkani fyrir áhættuhlutfall (95% CI) lagskiptu samkvæmt 17p úrfellingarstökkbreytingu (já eða nei).

Mynd 1. Kaplan-Meier graf fyrir lifun án versunar samkvæmt mati INV hjá (ELEVATE-TN) sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði (þýði sem til standur að meðhöndla (ITT))



Sjúklingar með áður ómeðhöndlað langvinnt eitilfrumuhvítblæði – meðferð í fyrirfram ákveðinn tíma

Calquence ásamt venetoclaxi með eða án obinutuzumabs

Öryggi og verkun Calquence ásamt venetoclaxi með eða án obinutuzumabs hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað langvinnt eitilfrumuhvítblæði voru metin í slembaðri, fjölsetra, opinni 3. stigs rannsókn (AMPLIFY) með 867 sjúklingum. Sjúklingarnir fengu Calquence ásamt venetoclaxi, Calquence ásamt venetoclaxi og obinutuzumabi, eða meðferð með krabbameinslyfjum og ónæmislyfjum samkvæmt vali rannsóknarlæknis, annaðhvort FCR (fludarabin ásamt cyclophosphamidi og rituximabi) eða BR (bendamustin ásamt rituximabi). Í AMPLIFY voru sjúklingar með áður ómeðhöndlað langvinnt eitilfrumuhvítblæði án 17p úrfellingar eða TP53 stökkbreytingar sem voru 18 ára og eldri. Í rannsókninni var sjúklingum leyft að fá segavarnarlys nema warfarín og aðra K-vítamínhema.

Sjúklingum var slembiraðað 1:1:1 í 3 hópa og fengu:

- Calquence ásamt venetoclaxi (AV): Calquence 100 mg var gefið tvisvar á sólarhring byrjað á degi 1 í lotu 1 í samtals 14 lotur eða þar til sjúkdómur ágerðist eða ósættanlegar eiturverkanir

komu fram. Á degi 1 í lotu 3 byrjuðu sjúklingar á 5-vikna skammtaaðlögunaráætlun með venetoclaxi, byrjað á 20 mg og skammtur aukinn vikulega í 50 mg, 100 mg, 200 mg og að lokum í 400 mg einu sinni á sólarhring. Venetoclax var gefið í samtals 12 lotur. Hver meðferðarlota var 28 dagar.

- Calquence ásamt venetoclaxi og obinutuzumabi (AVO): Calquence 100 mg var gefið tvisvar á sólarhring byrjað á degi 1 í lotu 1 í samtals 14 lotur eða þar til sjúkdómur ágerðist eða óásættanlegar eiturverkanir komu fram. Á degi 1 í lotu 3 byrjuðu sjúklingar á 5-vikna skammtaaðlögunaráætlun með venetoclax, byrjað á 20 mg og skammtur aukinn vikulega í 50 mg, 100 mg, 200 mg og að lokum í 400 mg einu sinni á sólarhring. Venetoclax var gefið í samtals 12 lotur. Obinutuzumab 1.000 mg var gefið á degi 1 eða degi 1 og 2 (100 mg á degi 1 og 900 mg á degi 1 eða 2), 8 og 15 í lotu 2, síðan voru 1.000 mg gefin á degi 1 í lotum 3-7. Hver meðferðarlota var 28 dagar.
- Krabbameinslyfja ogónæmislyfja meðferð samkvæmt vali rannsóknarlæknis (FCR/BR):
 - Fludarabin ásamt cyclophosphamidi og rituximabi (FCR): Fludarabin (25 mg/m²) og cyclophosphamid (250 mg/m²) voru gefin á dögum 1-3 í að hámarki 6 lotur. Rituximab var gefið í skammtinum 375 mg/m² á degi 1 í lotu 1 og 500 mg/m² á degi 1 í lotum 2 til 6. Hver meðferðarlota var 28 dagar.
 - Bendamustin ásamt rituximabi (BR): Bendamustin 90 mg/m² var gefið á dögum 1 og 2 í allt að 6 lotur. Rituximab var gefið í skammtinum 375 mg/m² á degi 1 í lotu 1 og 500 mg/m² á degi 1 í lotum 2 til 6. Hver meðferðarlota var 28 dagar.

Sjúklingum var lagskipt samkvæmt aldri (>65 ára eða ≤65 ára), IGHV stökkbreytingastaða (með stökkbreytingum á móti án stökkbreytinga), Rai stigi (mikil áhætta [≥3] á móti ekki mikilli áhættu) og landsvæðum (Norður Ameríka og Vestur Evrópa á móti öðrum landssvæðum). Í töflu 10 er yfirlit yfir lýðfræðilega þætti og sjúkdómseinkenni hjá þátttakendum við upphaf rannsóknarinnar.

Tafla 10. Upphafseinkenni hjá (AMPLIFY) sjúklingum með áður ómeðhöndlað langvinnt eitilfrumuhvítblæði

Einkenni	AV N=291	AVO N=286	FCR/BR N=290
Aldur, ár; miðgildi (bil)	61 (31-84)	61 (29-81)	61 (26-86)
Karlar; %	61,2	69,2	63,1
Hvítur kynþáttur; %	91,1	86,7	86,9
ECOG færnisstaða 0-1; %	90,0	95,1	90,3
Miðgildi tíma frá greiningu til slembiröðunar (mánuðir)	28,5	26,1	29,6
Sjúkdómur með fyrirferð, með æxlum ≥5 cm; %	38,8	35,0	42,8
Litningarannsóknir/FISH flokkur; %			
11q úrfelling	17,5	19,6	15,9
Flókin litningamynd (≥3 frávik)	15,5	16,1	14,5
IGHV án stökkbreytinga; %	57,4	59,1	59,3
Rai stig; %			
0	1,0	0,3	1,4
I	16,2	21,3	21,4
II	35,7	37,8	33,4
III	23,7	17,8	20,3
IV	23,4	22,7	23,4

Aðalendapunkturinn var lifun án versunar fyrir AV samkvæmt mati IRC á móti krabbameinslyfja og ónæmislyfja meðferð samkvæmt vali rannsóknarlæknis (FCR/BR) metið af IWCLL 2018 viðmiðum. Viðbótarendapunktur verkunar voru lifun án versunar fyrir AVO samkvæmt mati IRC á móti krabbameinslyfja og ónæmislyfja meðferð samkvæmt vali rannsóknarlæknis (FCR/BR), og

heildarlifun hjá bæði AV hópnum á móti hópnum sem fékk krabbameinslyfja og ónæmislyfja meðferð samkvæmt vali rannsóknarlæknis (FCR/BR) og hjá AVO hópnum á móti hópnum sem fékk krabbameinslyfja og ónæmislyfja meðferð samkvæmt vali rannsóknarlæknis (FCR/BR).

Verkunarniðurstöður eru sýndar í töflu 11. Kaplan-Meier graf fyrir lifun án versnunar samkvæmt mati IRC er á mynd 2.

Tafla 11. Verkunarniðurstöður hjá (AMPLIFY) sjúklingum með áður ómeðhöndlað langvinnt eitilfrumuhvítblæði

	AV N=291	AVO N=286	FCR/BR ^a N=290
Lifun án versnunar*			
Fjöldi tilvika (%)	89 (30,6)	56 (19,6)	95 (32,8)
PD, n (%)	77 (26,5)	23 (8,0)	66 (22,8)
Dauðsföll (%)	12 (4,1)	33 (11,5)	29 (10,0)
Miðgildi (95% CI), mánuðir	NC (51,1; NC)	NC (NC; NC)	47,6 (43,3; NC)
HR [†] (95% CI)	0,65 (0,49; 0,87)	0,42 (0,30; 0,59)	-
P-gildi	0,0038	<0,0001	-
Heildarlifun^b			
Dauðsföll (%)	23 (7,9)	37 (12,9)	44 (15,2)
HR [†] (95% CI)	0,42 (0,25; 0,70) ^c	0,75 (0,48; 1,16)	-

NC= Ekki hægt að reikna; CI=öryggisbil; PD=ágengur sjúkdómur.

*Samkvæmt IRC mati.

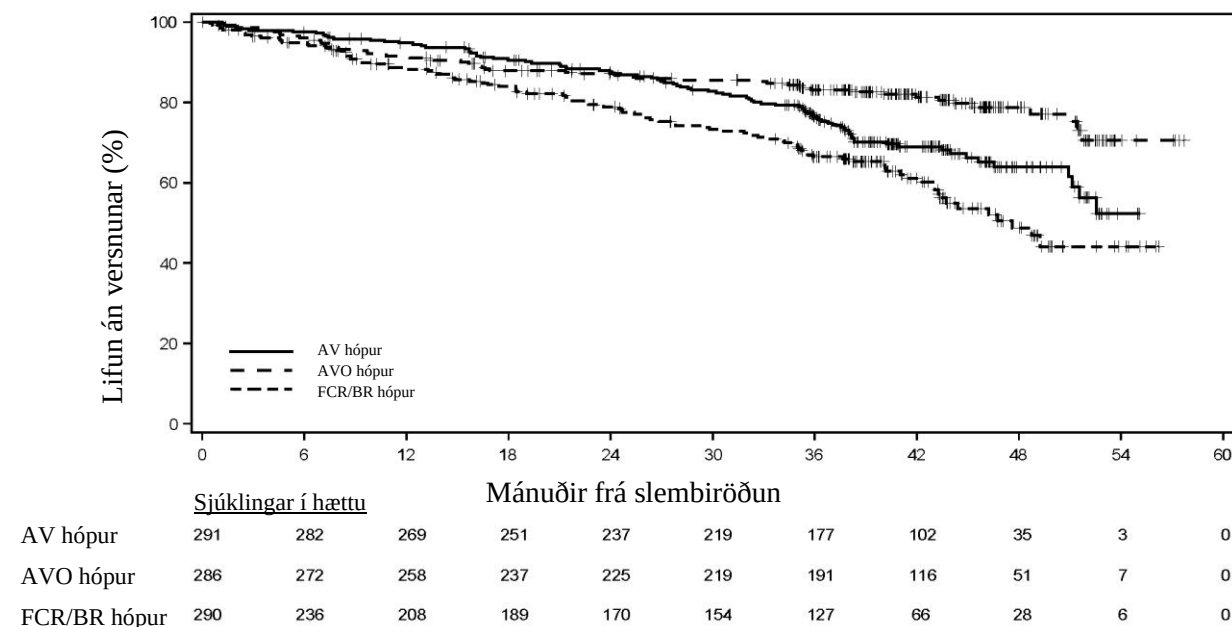
[†]Samkvæmt lagskiptu Cox-hlutfalla áhættulíkani.

^aSamkvæmt vali rannsóknarlæknis áttu 143 sjúklingar að fá FCR og 147 sjúklingar áttu að fá BR.

^bGögn um heildarlifun við viðbótar 6 mánaða eftirfylgni úr milligreiningu á lifun án versnunar.

^cp-gildið er ekki marktækt eftir að leiðrétt hefur verið fyrir margföldun.

Mynd 2. Kaplan-Meier graf fyrir lifun án versnunar samkvæmt mati IRC hjá (AMPLIFY) sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði (þýði sem til stendur að meðhöndla (ITT))



Sjúklingar með langvinnt eitilfrumuhvítblæði sem hafa fengið a.m.k. eina meðferð áður

Öryggi og verkun Calquence í endurkomnu eða þrálátu langvinnu eitilfrumuhvítblæði voru metin í slembaðri, fjölsetra opinni 3. stigs rannsókn (ASCEND) með 310 sjúklingum sem höfðu fengið a.m.k.

eina meðferð áður sem innihélt hvorki BCL-2 hemla né B-frumviðtakahemla. Sjúklingar fengu Calquence einlyfjameðferð eða annaðhvort idelalisib ásamt rituximabi eða bendamustin ásamt rituximabi samkvæmt vali rannsóknarlæknis. Í rannsókninni var sjúklingum leyft að fá segavarnarlyf. Sjúklingar sem þurftu blóðþynningu með warfaríni eða jafngildum K-vítamínhemla voru útilokaðir.

Sjúklingum var slembiraðað 1:1 og fengu annaðhvort:

- Calquence 100 mg tvisvar á sólarhring þar til sjúkdómur ágerðist eða óásættanlegar eiturvekanir komu fram, eða
- Samkvæmt vali rannsóknarlæknis:
 - Idelalisib 150 mg tvisvar á sólarhring í samsettri meðferð með rituximabi 375 mg/m² í bláæð á degi 1 í fyrstu meðferðarlotu, fylgt eftir með 4 skömmtum af 500 mg/m² í bláæð á 2 vikna fresti og síðan 3 skammtar á 4 vikna fresti, alls 8 innrennsli
 - Bendamustin 70 mg/m² (á degi 1 og 2 í hverri 28 daga meðferðarlotu) í samsettri meðferð með rituximabi (375 mg/m²/500 mg/m²) á degi 1 í hverri 28 daga meðferðarlotu í allt að 6 lotur

Sjúklingum var lagskipt samkvæmt 17p úrfellingarstökkbreytingu (með eða án), ECOG færnistöðu (0 eða 1 á móti 2) og fjölda fyrri meðferða (1 til 3 á móti ≥ 4). Eftir staðfestingu á að sjúkdómur hafði ágerst skiptu 35 sjúklingar, sem höfðu annaðhvort fengið idelalisib ásamt rituximabi eða bendamustin ásamt rituximabi samkvæmt vali rannsóknarlæknis, yfir í Calquence. Í töflu 12 er yfirlit yfir lýðfræðilega þætti og sjúkdómseinkenni hjá þátttakendum við upphaf rannsóknarinnar.

Tafla 12. Upphafseinkenni hjá (ASCEND) sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði

Einkenni	Calquence einlyfjameðferð N=155	Val rannsóknarlæknis idelalisib + rituximab eða bendamustin + rituximab N=155
Aldur; miðgildi (bil)	68 (32-89)	67 (34-90)
Karlar; %	69,7	64,5
Hvítur kynþáttur; %	93,5	91,0
ECOG færnistaða; %		
0	37,4	35,5
1	50,3	51,0
2	12,3	13,5
Miðgildi tíma frá greiningu (mánuðir)	85,3	79,0
Sjúkdómur með fyrirferð, með æxlum ≥ 5 cm; %	49,0	48,4
Miðgildi fjölda fyrri meðferða við langvinnu eitilfrumuhvítblæði (bil)	1 (1-8)	2 (1-10)
Fjöldi fyrri meðferða við langvinnu eitilfrumuhvítblæði; %		
1	52,9	43,2
2	25,8	29,7
3	11,0	15,5
≥ 4	10,3	11,6
Litningarannsóknir/FISH flokkur; %		
17p úrfelling	18,1	13,5
11q úrfelling	25,2	28,4
TP53 stökkbreyting	25,2	21,9
IGHV án stökkbreytinga	76,1	80,6
Flókin litningamynd (≥3 frávik)	32,3	29,7
Rai stig; %		
0	1,3	2,6
I	25,2	20,6
II	31,6	34,8

Einkenni	Calquence einlyfjameðferð N=155	Val rannsóknarlæknis idelalisib + rituximab eða bendamustin + rituximab N=155
III	13,5	11,6
IV	28,4	29,7

Aðalendapunktur var lifun án versnunar metið af IRC IWCLL 2008 viðmiðum þar sem útskýring á meðferðartengdri eitiðfrumnafrjölun (Cheson 2012) hefur verið bætt við. Með miðgildi eftirfylgni 16,1 mánuður, sýndi lifun án versnunar 69% tölfraðilega marktæka minnkun á hættu á dauðsfalli eða sjúkdómsframgangi hjá sjúklingum í Calquence hópnum. Verkunarniðurstöður eru sýndar í töflu 13. Kaplan-Meier graf fyrir lifun án versnunar er á mynd 3.

Tafla 13. Verkunarniðurstöður samkvæmt IRC mati hjá (ASCEND) sjúklingum með langvinnt eitiðfrumuhvítblæði

	Calquence einlyfjameðferð N=155	Val rannsóknarlæknis idelalisib + rituximab eða bendamustin + rituximab N=155
Lifun án versnunar*		
Fjöldi tilvika (%)	27 (17,4)	68 (43,9)
PD, n (%)	19 (12,3)	59 (38,1)
Dauðsföll (%)	8 (5,2)	9 (5,8)
Miðgildi (95% CI), mánuðir	NR	16,5 (14,0; 17,1)
HR [†] (95% CI)	0,31 (0,20; 0,49)	
P-gildi	< 0,0001	
15 mánaða mat, % (95% CI)	82,6 (75,0; 88,1)	54,9 (45,4; 63,5)
Heildarlifun^a		
Dauðsföll (%)	15 (9,7)	18(11,6)
Áhættuhlutfall (95% CI) [†]	0,84 (0,42; 1,66)	-
Besta heildarsvörunartíðni* (CR + CRi + nPR + PR)**		
Heildarsvörunartíðni, n (%) (95% CI)	126 (81,3) (74,4; 86,6)	117 (75,5) (68,1; 81,6)
P-gildi	0,2248	-
CR, n (%)	0	2 (1,3)
PR, n (%)	126 (81,3)	115 (74,2)
Lengd svörunar (DoR)		
Miðgildi (95% CI), mánuðir	NR	13,6 (11,9;NR)

CI=öryggisbil; HR=áhættuhlutfall; NR=ekki náð; CR=full svörun; CRi=full svörun með ófullkominn bata m.t.t. blóðkornafjölda; nPR=hlutasvörun æxlis; PR=hlutasvörun; PD=ágengur sjúkdómur

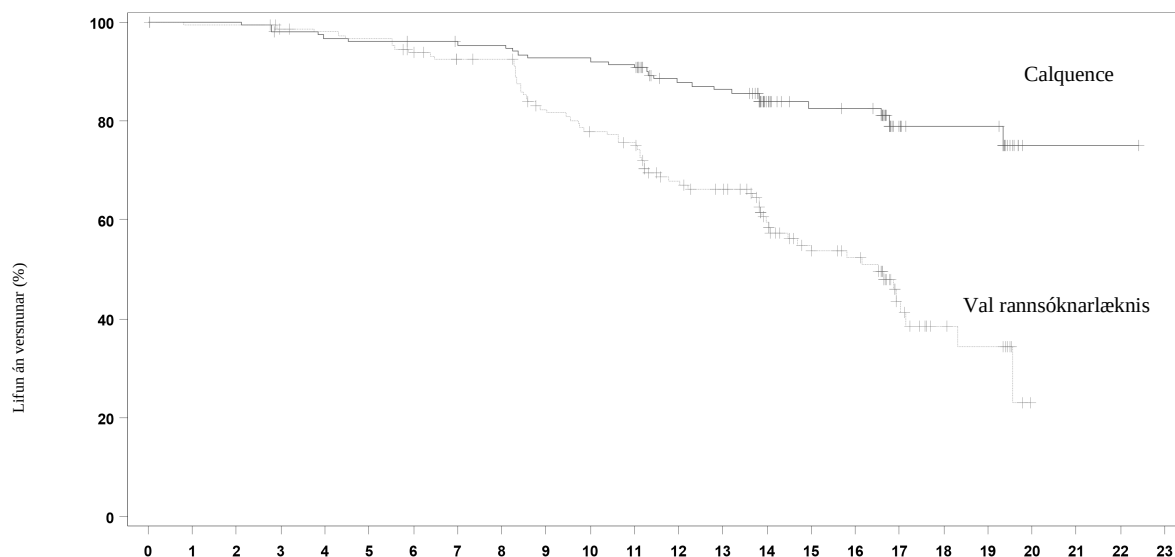
*Samkvæmt IRC mati.

^a Miðgildi heildarlifunar ekki náð í báðum hópum. P<0,6089 fyrir heildarlifun.

**CRi og nPR með gildin 0.

[†] Samkvæmt lagskiptu Cox-hlutfalla áhættulíkani.

Mynd 3. Kaplan-Meier graf fyrir lifun án versnunar samkvæmt mati IRC hjá (ASCEND) sjúklingum með langvinnt eitiðfrumuhvítblæði (þýði sem til stendur að meðhöndla (ITT))



Tími frá slembiröðun (mánuðir)

Fjöldi sjúklinga í hættu																								
Mánuður	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
Val rannsóknarlæknis	155	150	150	146	144	142	136	130	129	112	105	101	82	77	56	44	39	18	10	8	0			

Samræmi var í niðurstöðum m.t.t. lifunar án versnunar fyrir Calquence hjá undirhópum þ.m.t. hááhættuþáttum. Í hááhættuhópnum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði (17p úrfelling, 11q úrfelling, TP53 stökkbreyting og IGHV án stökkbreytinga) var áhættuhlutfall lifunar án versnunar 0,27 [95% CI (0,17; 0,44)].

Tafla 14. Greining á undirhópum m.t.t. lifunar án versnunar samkvæmt mati IRC (ASCEND rannsókn)

	Calquence einlyfjameðferð		
	N	Áhættuhlutfall	95% CI
Allir þátttakendur	155	0,30	(0,19; 0,48)
17P úrfelling			
Já	28	0,21	(0,07; 0,68)
Nei	127	0,33	(0,21; 0,54)
TP53 stökkbreyting			
Já	39	0,24	(0,11; 0,56)
Nei	113	0,33	(0,20; 0,57)
17P úrfelling eða TP53 stökkbreyting			
Já	45	0,21	(0,09; 0,48)
Nei	108	0,36	(0,21; 0,61)
IGHV stökkbreyting			
Stökkbreyting	33	0,32	(0,11; 0,94)
Án stökkbreytingar	118	0,32	(0,19; 0,52)
11q úrfelling			
Já	39	0,28	(0,11; 0,70)
Nei	116	0,31	(0,19; 0,53)
Flókin litningamynd			
Já	50	0,32	(0,16; 0,63)
Nei	97	0,23	(0,12; 0,44)

Við lokagreiningu, þar sem miðgildi eftirfylgni var 46,5 mánuðir fyrir Calquence og 45,3 mánuðir fyrir IR/BR, kom í ljós 72% minnkuð hættu á sjúkdómsframgangi eða dauðsfalli samkvæmt mati

rannsóknarlæknir hjá sjúklingum í Calquence hópnum. Miðgildi lifunar án versnunar samkvæmt mati rannsóknarlæknis var ekki náð fyrir Calquence en var 16,8 mánuðir fyrir IR/BR. Verkunarniðurstöður samkvæmt mati rannsóknarlæknis eru sýndar í töflu 15. Kaplan-Meier graf fyrir lifun án versnunar samkvæmt mati rannsóknarlæknis er sýnt á mynd 4.

Tafla 15. Verkunarniðurstöður við lokagreiningu samkvæmt mati rannsóknarlæknis hjá (ASCEND) sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði

	Calquence einlyfjameðferð N=155	Val rannsóknarlæknis idelalisib + rituximab eða bendamustin + rituximab N=155
Lifun án versnunar		
Fjöldi tilvika (%)	62 (40,0)	119 (76,8)
PD, n (%)	43 (27,7)	102 (65,8)
Dauðsföll(%)	19 (12,3)	17 (11,0)
Miðgildi (95% CI), mánuðir	NR	16,8 (14,1; 22,5)
HR [†] (95% CI)	0,28 (0,20; 0,38)	
Heildarlifun ^a		
Dauðsföll (%)	41 (26,5)	54 (34,8)
Áhættuhlutfall (95% CI) [†]	0,69 (0,46; 1,04)	-

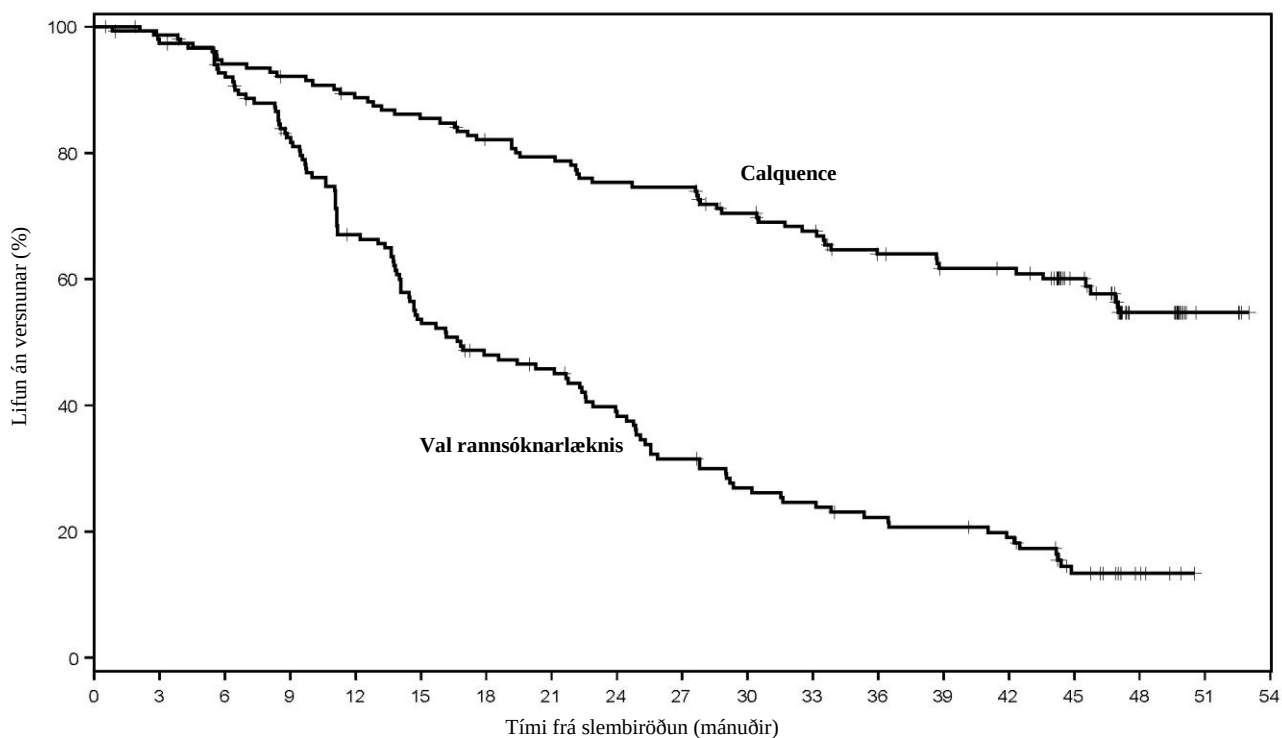
CI=öryggisbil; HR=áhættuhlutfall; NR=ekki náð; PD=ágengur sjúkdómur

*Samkvæmt mati rannsóknarlæknis.

^a Miðgildi heildarlifunar ekki náð í báðum hópum. P=0,0783 fyrir heildarlifun.

[†]Samkvæmt lagskiptu Cox-hlutfalla áhættulíkani.

Mynd 4. Kaplan-Meier graf fyrir lifun án versnunar samkvæmt mati rannsóknarlæknis við lokagreiningu hjá (ASCEND) sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði



Mánuður	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
Val rannsóknarlæknis	155	147	138	118	95	76	66	62	52	42	35	32	28	26	23	12	5	0	

Að mati rannsóknarlæknis var samræmi í lokagreiningu m.t.t. lifunar án versnunar fyrir Calquence hjá undirhópum þ.m.t. hááhættuþáttum og samræmi við fyrstu greiningu.

Sjúklingar með áður ómeðhöndlað möttulfrumukrabbamein

Öryggi og verkun Calquence hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað möttulfrumukrabbamein voru metin í ECHO, slembaðri, tvíblindri, fjölsetra 3. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu. Í ECHO voru 598 sjúklingar 65 ára og eldri með staðfest möttulfrumukrabbamein sem höfðu ekki áður fengið meðferð.

Sjúklingum var slembiraðað 1:1 í tvo hópa og fengu annaðhvort:

- Calquence ásamt bendamustini og rituximabi (Calquence + BR) hópur – Calquence 100 mg var gefið tvisvar á sólarhring frá og með degi 1 í lotu 1, samfelld. Bendamustin, 90 mg/m², var gefið í bláæð á 30 mínútum á dögum 1 og 2 í öllum sex 28 daga lotunum; og rituximab, 375 mg/m², var gefið í bláæð á degi 1 í öllum sex 28 daga lotunum. Calquence + BR var gefið í að hámarki 6 meðferðarlotur (innleiðslumeðferð).
- Lyfleysa ásamt bendamustini og rituximabi (Lyfleysa + BR) hópur – Lyfleysa var gefin tvisvar á sólarhring frá og með degi 1 í lotu 1, samfelld. Bendamustin, 90 mg/m², var gefið í bláæð á 30 mínútum á dögum 1 og 2 í öllum sex 28 daga lotunum; og rituximab, 375 mg/m², var gefið í bláæð á degi 1 í öllum sex 28 daga lotunum. Lyfleysa + BR var gefið í að hámarki 6 meðferðarlotur (innleiðslumeðferð).

Calquence eða lyfleysa voru gefin samfelld þar til sjúkdómur ágerðist eða óásættanlegar eiturverkanir komu fram. Eftir innleiðslumeðferðina fengu sjúklingar sem sýndu svörun (hlutasvörun eða fulla svörun) rituximab viðhaldsmeðferð í skammtinum 375mg/m² á degi 1 í annarri hverri lotu, að hámarki 12 viðbótarskammta fram að lotu 30. Sjúklingar, sem var slembiraðað í lyfleysu + BR hópinn með staðfestan ágengan sjúkdóm, máttu fara yfir í hópinn sem fékk Calquence 100 mg einlyfjameðferð tvisvar á sólarhring þar til sjúkdómur ágerðist aftur eða óásættanlegar eiturverkanir komu fram.

Slembiröðun sjúklinga var lagskipt eftir landsvæðum (Norður Ameríka á mótí Vestur Evrópa á mótí öðrum landssvæðum) og einfölduðu MIPI skori (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index) (0-3 á mótí 4-5 á mótí 6-11).

Miðgildi aldurs var 71 ár (65-86), 70,7% voru karlar, 78,3% voru af hvítum kynstofni, 93,1% voru með ECOG færnistöðu 0-1. Einfaldaða MIPI skorið var lágt (0-3) hjá 33,1%, miðlungs (4-5) hjá 42,8% og hátt (6-11) hjá 24,1% sjúklinga. Alls voru 37,7% sjúklinga með sjúkdóm með fyrirferð ≥ 5 cm og 86% sjúklinga voru með sjúkdóm af Ann Arbor stigi IV. Ágeng afbrigði möttulfrumukrabbameins, svo sem kímfrumu (blastoid) eða fjölgerðar (pleomorphic) afbrigði, sáust hjá 7,7% og 5,5% sjúklinga, talið í sömu röð. Alls voru 47,8% sjúklinga með Ki-67 skor $\geq 30\%$. Einkenni við upphaf voru svipuð hjá báðum hópnum.

Aðalendapunktur var lifun án versnunar metið af óháðri eftirlitsnefnd (Independent Review Committee (IRC)) samkvæmt Lugano 2014 flokkun fyrir eítulfrumukrabbamein sem ekki er af Hodgkins gerð (non-Hodgkin's lymphoma (NHL)) hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað möttulfrumukrabbamein. Að auki var heildarsvörunartíðni einnig metin af IRC.

Miðgildi eftirfylgni fyrir lifun án versnunar samkvæmt mati IRC var 49,8 mánuðir.

Með 6 mánaða viðbótareftirfylgni úr aðalgreiningunni á lifun án versnunar, og miðgildi eftirfylgni sem var 63,0 mánuðir, náði hvorugur hópanna miðgildi heildarlifunar. Alls voru 218 andlát: 105 (35,1%) í Calquence + BR hópnum og 113 (37,8%) í lyfleysu + BR hópnum. Verkunarniðurstöður eru sýndar í töflu 16. Kaplan-Meier gröf fyrir lifun án versnunar eru sýnd á mynd 5.

Tafla 16. Verkunarniðurstöður hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað möttulfrumukrabbamein í ECHO

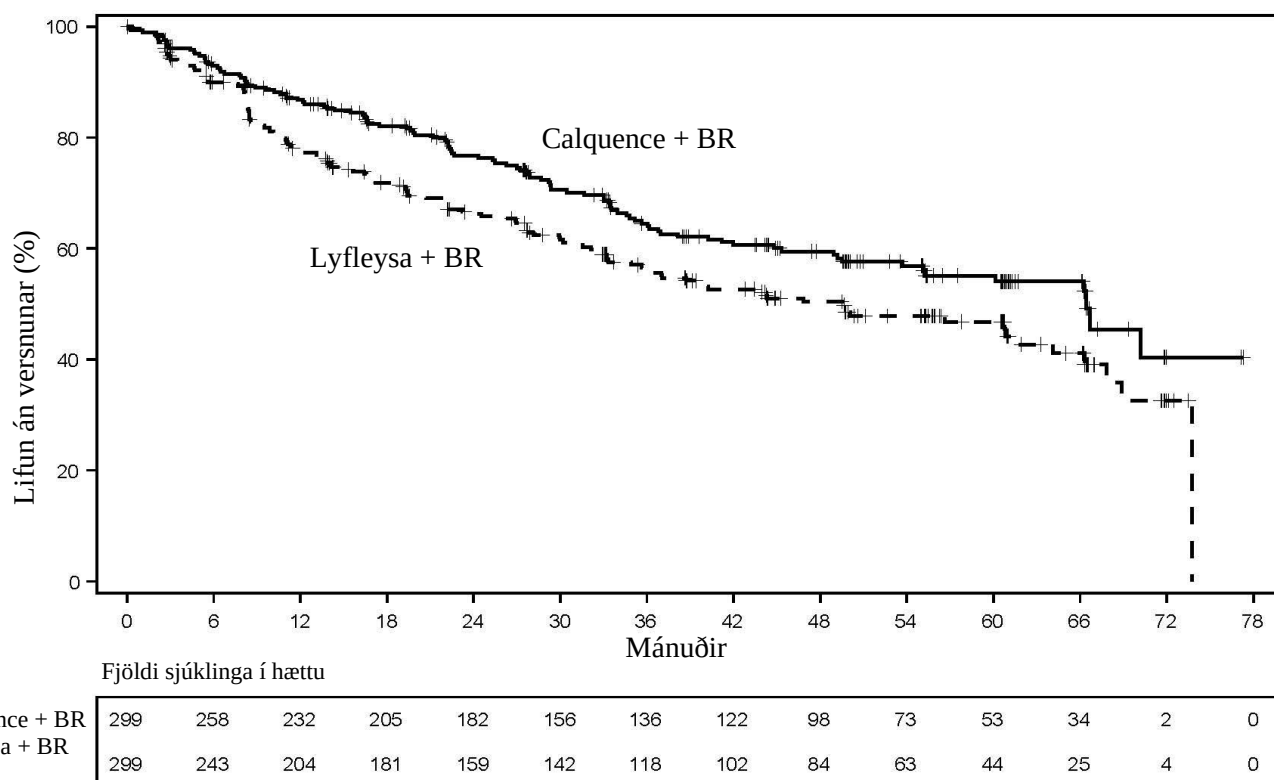
	Calquence + BR N=299	Lyfleysa + BR N=299
Lifun án versunar samkvæmt mati IRC		
Miðgildi (95% CI)	66,4 (55,1; NE)	49,6 (36,0; 64,1)
HR (95% CI) (lagskipt)*	0,73 (0,57; 0,94)	
p-gildi‡	0,0160	
Heildarsvörunartíðni samkvæmt mati IRC		
CR + PR n (%)	272 (91,0)	263 (88,0)
95% CI	87,3; 93,8	83,9; 91,3
CR n (%)	199 (66,6)	160 (53,5)
PR n (%)	73 (24,4)	103 (34,4)
p-gildi	0,2196	-

HR = áhættuhlutfall; CR = full svörun; PR = hlutasvörun; NE = ekki hægt að meta

*Lagskipt eftir slembiröðunarþáttum: Landsvæði (Norður Ameríka, Vestur Evrópa, önnur landsvæði) og einfölduðu MIPI skori (Lítill áhætta [0 til 3], Miðlungsmikil áhætta [4 til 5], Mikil áhætta [6 til 11]) safnað saman með IXRS. Mat byggt á lagskiptu Cox Hazard líkani fyrir áhættuhlutfall (95% CI).

‡ Mat byggt á lagskiptu log-rank prófi fyrir p-gildi.

Mynd 5. Kaplan-Meier graf fyrir lifun án versunar samkvæmt mati IRC hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað möttulfrumukrabbamein (ECHO)



Sjúklingar með möttulfrumukrabbamein sem hafa fengið a.m.k. eina meðferð áður

Öryggi og verkun CALQUENCE í möttulfrumukrabbameini voru metin í opinni, fjölsetra 2. stigs rannsókn með einum hópi (ACE-LY-004) með 124 sjúklingum sem höfðu fengið meðferð áður. Allir sjúklingar fengu CALQUENCE 100 mg til inntöku tvisvar á sólarhring þar til sjúkdómur ágerðist eða óásættanlegar eiturverkanir komu fram. Sjúklingar sem höfðu áður fengið meðferð með annaðhvort BTK eða BCL-2 hemlum tóku ekki þátt í rannsókninni. Aðalendapunktur var heildarsvörunartíðni (ORR) metin af rannsóknarlækni samkvæmt Lugano flokkun fyrir eítulfrumukrabbamein sem ekki er

af Hodgkins gerð. Lengd svörunar var viðbótarútkomumæling. Verkunarniðurstöður úr lokagreiningunni (54 mánuðir) eru sýndar í töflu 17.

Við lokagreiningu var miðgildi aldurs 68 ár (á bilinu 42 til 90), 79,8% voru karlar og 74,2% voru af hvítum kynstofni. Við upphaf voru 92,8% sjúklinga með ECOG færnistöðu 0 eða 1. Miðgildi tíma frá greiningu var 46,3 mánuðir og miðgildi fjölda fyrri meðferða var 2 (á bilinu 1 til 5), þ.m.t. 17,7% sem höfðu fengið stofnfrumuígræðslu. Algengustu fyrri meðferðir voru CHOP-byggðar (51,6%) og ARA-C (33,9%). Við upphaf voru 37,1% sjúklinga með a.m.k. eitt æxli, með mesta þvermál ≥ 5 cm, hjá 72,6% sjúklinga voru æxli í fleiri en einum eitli þ.m.t. 50,8% þar sem æxli var í beinmerg. Einfaldaða MIPI-skorið (sem nær yfir aldur, ECOG stöðu og upphafsgildi laktatdehydrogenasa og hvítfrumna) var meðalhátt hjá 43,5% og hátt hjá 16,9% sjúklinga.

Tafla 17. Heildarsvörunartíðni og lengd svörunar hjá (ACE-LY-004) sjúklingum með möttulfrumukrabbamein við lokagreiningu við 54 mánuði

	Mat rannsóknarlæknis við 54 mánuði N=124 n (%) (95% CI*)
Heildarsvörunartíðni (ORR)	
Heildarsvörunartíðni	101 (81,5%) (73,5; 87,9)
Full svörun	59 (47,6%) (38,5; 56,7)
Hlutasvörun	42 (33,9%) (25,6; 42,9)
Ekki hægt að meta†	3 (2,4%) (0,5; 6,9)
Lengd svörunar (DoR)	
Miðgildi (mánuðir)	28,6 (17,5; 39,1)
CI=öryggisbil *95% nákvæmt tvíliða öryggisbil. †Nær yfir sjúklinga sem voru án fullnægjandi mats á sjúkdómi eftir upphaf rannsóknar.	

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Calquence hjá öllum undirhópum barna sem meðferð við þroskuðum B-frumu æxlum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf acalabrutinibs og virka umbrotsefnisins ACP-5862 voru rannsökuð hjá heilbrigðum einstaklingum og hjá sjúklingum með illkynja B-frumu sjúkdóma. Lyfjahvörf acalabrutinibs eru í réttu hlutfalli við skammta og lyfjahvörf acalabrutinibs og ACP-5862 eru næstum línuleg á skammtabilinu 75 til 250 mg. Lyfjahvarfalíkan gefur til kynna að lyfjahvörf acalabrutinibs og ACP-5862 séu svipuð hjá sjúklingum með mismunandi illkynja B-frumu sjúkdóma. Við ráðlagðan 100 mg skammt tvisvar á sólarhring hjá sjúklingum með mismunandi illkynja B-frumu sjúkdóma (þ.m.t. langvinnt eitilfrumuhvítblæði) var margfeldismeðaltal flatarmáls undir plasmabéttni-tímaferli við jafnvægi (AUC_{24h}) 1.679 ng•klst./ml fyrir acalabrutinib og 4.166 ng•klst./ml fyrir ACP-5862 og hámarksplasmabéttni (C_{max}) var 438 ng/ml fyrir acalabrutinib og 446 ng/ml fyrir ACP-5862.

Sýnt hefur verið fram á að Calquence töflur og Calquence hylki eru lífjafngild. Calquence töflur innihalda acalabrutinib maleat, saltform acalabrutinibs sem er með hærri leysanleika við hátt pH-gildi en acalabrutinib basinn, sem er virkt innihaldsefni Calquence hylkja. Frásog Calquence taflna er því betra þegar þær eru gefnar samhliða lyfjum sem draga úr magasýru.

Frásög

Tími fram að hámarksplasmaþéttni (T_{max}) var 0,2-3,0 klst. fyrir acalabrutinib og 0,5-4,0 klst. fyrir ACP-5862. Nýting Calquence var 25%.

Áhrif fæðu á acalabrutinib

Hjá heilbrigðum einstaklingum hafði gjöf staks 100 mg skammts af acalabrutinib töflum með fitu- og orkuríki máltíð (u.þ.b. 918 kaloríur, 59 g kolvetni, 59 g fita og 39 g prótein) ekki áhrif á meðalgildi AUC samanborið við gjöf við fastandi aðstæður. C_{max} lækkaði um 54% og T_{max} seinkaði um 1-2 klst.

Dreifing

Afturkræf binding við plasmaprótein hjá mönnum var 99,4% fyrir acalabrutinib og 98,8% fyrir ACP-5862. Meðalgildi blóð-plasma hlutfalls *in vitro* var 0,8 fyrir acalabrutinib og 0,7 fyrir ACP-5862. Meðalgildi dreifingarrúmmáls við jafnvægi (V_{ss}) var u.þ.b. 34 lítrar fyrir acalabrutinib.

Umbrot/efnaskipti

Acalabrutinib umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP3A ensíma *in vitro* og í minna mæli með glutathionsamtengingu og amíðvatnsrofi. ACP-5862 greindist sem aðalumbrotsefni í plasma og umbrotnaði enn frekar aðallega með oxun fyrir tilstilli CYP3A, margfeldismeðaltal útsetningar (AUC) var u.þ.b. 2-3 falt meira en útsetning fyrir acalabrutinibi. ACP-5862 er u.þ.b. 50% minna öflugt en acalabrutinib með tilliti til BTK hömlunar.

In vitro rannsóknir benda til að acalabrutinib hamli ekki CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 eða UGT2B7 við klínískt mikilvæga þéttni og ólíklegt er að það hafi áhrif á úthreinsun hvarfefna þessara CYP ensíma.

In vitro rannsóknir benda til að ACP-5862 hamli ekki CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5, UGT1A1 eða UGT2B7 við klínískt mikilvæga þéttni og ólíklegt er að það hafi áhrif á úthreinsun hvarfefna þessara CYP ensíma.

Milliverkanir við flutningsprótein

In vitro rannsóknir benda til að acalabrutinib og ACP-5862 séu hvarfefni P-gp og BCRP. Ólíklegt er þó að gjöf samhliða BCRP hemlum hafi milliverkanir í för með sér sem skipta máli klínískt. Gjöf samhliða OATP1B1/1B3 hemli (stakur 600 mg skammtur rifampins) leiddi til 1,2 faldrar aukningar C_{max} og 1,4 faldrar aukningar AUC (N=24, heilbrigðir einstaklingar) sem skiptir ekki máli klínískt.

Acalabrutinib og ACP-5862 hamla ekki P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 og MATE2-K við klínískt mikilvæga þéttni. Acalabrutinib getur hugsanlega hamlað BCRP í þörmum en ACP-5862 getur hugsanlega hamlað MATE1 við klínískt mikilvæga þéttni (sjá kafla 4.5). Acalabrutinib hamlar ekki MATE1, en ACP-5862 hamlar ekki BCRP við klínískt mikilvæga þéttni.

Brotthvarf

Eftir stakan 100 mg skammt af acalabrutinib töflum til inntöku var margfeldismeðaltal lokahelmingunartíma ($t_{1/2}$) acalabrutinibs 1,4 klst. Lokahelmingunartími ($t_{1/2}$) virka umbrotsefnisins ACP-5862 var 6,6 klst.

Meðalúthreinsun eftir inntöku (CL/F) var 134 l/klst. fyrir acalabrutinib og 22 l/klst. fyrir ACP-5862 hjá sjúklingum með illkynja B-frumu sjúkdóma.

Eftir stakan 100 mg geislamerktan [^{14}C]-acalabrutinib skammt hjá heilbrigðum einstaklingum greindist 84% af skammtinum í hægðum og 12% í þvagi og innan við 2% af skammtinum skildist út sem óbreytt acalabrutinib.

Sérstakir hópar

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hafði aldur (>18 ár), kyn, kynþáttur (hvítir, Ameríkanar af afrískum uppruna) og líkamsþyngd engin áhrif sem skipta máli klínískt á lyfjahvörf acalabrutinibs og virka umbrotsefnisins ACP-5862.

Börn

Rannsóknir á lyfjahvörfum Calquence hafa ekki verið gerðar hjá sjúklingum yngri en 18 ára.

Skert nýrnastarfsemi

Brotthvarf acalabrutinibs um nýru er hverfandi. Rannsókn á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi hefur ekki verið gerð.

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var enginn klínískt marktækur munur á lyfjahvörfum hjá 408 einstaklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (eGFR á bilinu 60 og 89 ml/mín./1,73m² samkvæmt MDRD mati), 109 einstaklingum með meðalskerta nýrnastarfsemi (eGFR á bilinu 30 til 59 ml/mín./1,73m²) samanborið við 192 einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (eGFR meira eða jafnt og 90 ml/mín./1,73m²). Lyfjahvörfum acalabrutinibs hefur ekki verið lýst hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (eGFR innan við 29 ml/mín./1,73m²) eða skerta nýrnastarfsemi sem krefst skilunar. Sjúklingar með kreatíníngildi hærra en 2,5 föld eðlileg efri mörk hjá stofnuninni voru ekki með í klínísku rannsóknunum (sjá kafla 4.2).

Skert lifrastarfsemi

Acalabrutinib umbrotnar í lifur. Í sérstökum rannsóknum á skertri lifrastarfsemi þar sem gerður var samanburður á þátttakendum með eðlilega lifrastarfsemi (N=6) jókst útsetning fyrir acalabrutinibi (AUC) 1,9 falt við vægt skerta lifrastarfsemi (N=6) (Child-Pugh A), 1,5 falt við meðalskerta lifrastarfsemi (N=6) (Child-Pugh B) og 5,3 falt við verulega skerta lifrastarfsemi (N=8) (Child-Pugh C). Vísar sem skipta máli fyrir brotthvarfsgetu lyfsins hjá þátttakendum í hópnum með meðalskerta lifrastarfsemi urðu þó ekki marktækt fyrir áhrifum, þannig að áhrif meðalskertrar lifrastarfsemi voru að öllum líkindum vanmetin í rannsókninni. Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var enginn marktækur munur á lyfjahvörfum hjá þátttakendum með vægt skerta (N=79) eða meðalskerta (N=6) lifrastarfsemi (heildarbilirúbín á bilinu 1,5 og 3 föld eðlileg efri mörk og hvaða ASAT sem er) miðað við þátttakendur með eðlilega (N=613) lifrastarfsemi (heildarbilirúbín og ASAT innan eðlilegra efri marka) (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Krabbameinsvaldandi áhrif

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum acalabrutinibs hafa ekki verið gerðar.

Eiturverkanir á erfðaeftni/stökkbreytandi áhrif/ljóseiturhrif

Acalabrutinib hafði ekki stökkbreytandi áhrif í greiningu á víxluðum stökkbreytingum (reverse mutation assay) hjá bakteríum, í *in vitro* greiningu á litningafrávikum og í *in vivo* örkjarnagreiningu á beinmerg úr músum.

Samkvæmt rannsóknum á ljóseitrunaráhrifum með 3T3 frumulínu *in vitro* er lítil hætta talin á að acalabrutinib hafi ljóseitrunaráhrif í mönnum.

Eiturverkanir eftir endurtekna skammta

Hjá rottum sáust við smásjárskoðun frávik sem voru minniháttar eða væg m.t.t. alvarleika í brisi (blæðing/litarefni/bólga/trefjun í langerhanseyjum) við alla skammta. Engar minniháttar eða vægar aukaverkanir fram í nýrum (lútsækni í píplum, endurmyndun pípla og bólga) í allt að 6 mánaða rannsóknum með NOAEL (No Observed Adverse Effect level) við 30 mg/kg/dag hjá rottum. Meðalútsetning (AUC) við NOAEL hjá karl- og kvenkynsrottum samsvarar 0,6 faldri og 1 faldri klínískri útsetningu við ráðlagðan 100 mg skammt tvisvar á sólarhring. Minnsti LOAEL (Lowest Adverse Observed Effect Level) þar sem afturkvæmar breytingar, m.t.t. nýrna (miðlungs rýrnun pípla) og lifrar (einstaka nýrnafrumudrep), í langtímarannsókn hjá rottum komu fram var 100 mg/kg/dag og hámarksútsetning var 4,2 falt hærri en klínísk útsetning við ráðlagðan 100 mg skammt tvisvar á sólarhring. Í 9 mánaða rannsókn hjá hundum var NOAEL 10 mg/kg/dag sem samsvarar útsetningu sem er 3 falt klínískt AUC við ráðlagðan skammt. Lítilsháttar rýrnun nýrnápípla, lítið eitt minnkuð þyngd milta og hverfandi eða væg tímabundin massaminnkun rauðkorna og aukning ALAT og ALAP komu fram við 30 mg/kg/dag (9 falt klínískt AUC) hjá hundum. Eiturverkanir á hjarta hjá rottum (blæðing í hjartavöðva, bólga, drep) og hundum (bólga utanæða/í æðum) sáust eingöngu hjá dýrum sem drápuð meðan á rannsóknunum stóð við skammta sem eru stærri en hámarksskammtur sem þolist. Útsetning hjá rottum þar sem áhrif á hjarta komu fram var minnst 6,8 falt og hundum 25 falt klínískt AUC. Ekki var hægt að meta hvort áhrif á hjarta gengu til baka þar sem áhrifin komu aðeins fram við stærri skammta en hámarksskammt sem þolist.

Eiturefnafræði í tengslum við æxlun

Engin áhrif á frjósemi komu fram hjá karl- og kvenkynsrottum við útsetningu sem var 10 föld (karlrottur) og 9 föld (kvenkynsrottur) klínísk útsetning (AUC) hjá mönnum við ráðlagðan skammt.

Engin áhrif á fósturvísis-fósturþroska og afkomu sáust hjá ungafullum rottum við útsetningu sem var u.þ.b. 9 föld útsetning hjá sjúklingum við ráðlagðan 100 mg skammt tvisvar á sólarhring. Í tveimur æxlunarrannsóknum á rottum varð vart við erfiða fæðingu (löng/erfið fæðing) við útsetningu sem var >2-3 föld klínísk útsetning við 100 mg tvisvar á sólarhring. Staðfest var að acalabrutinib og virka umbrotsefni þess væru í plasma rottufóstra. Acalabrutinib og virka umbrotsefni þess greindust í mjólk hjá mjólkandi rottum.

Í fósturvísis-fósturrannsókn hjá ungafullum kaninum kom minnkuð fósturþyngd og seinkuð beinmyndun fram við útsetningu sem olli eiturverkunum hjá móðurdýri sem var 2,4 falt meiri en AUC hjá mönnum við ráðlagðan skammt.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Mannitól (E421)
Örkristallaður sellulósi (E460)
Lítið útskiptur hýdroxýprópýl sellulósi (E463)
Natríumsterýl fúmarat

Töfluhúð

Hýprómellósi (E464)
Copovidon
Títandíoxíð (E171)
Macrogol
Meðallangar þríglýseríðkeðjur
Gult járnóxíð (E172)

Rautt járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ál/álþynnupakkningar með táknum fyrir sól/tungl með 8 eða 10 filmuhúðuðum töflum. Öskjur með 56 eða 60 töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 5. nóvember 2020
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Svíþjóð

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM ÁYTRI UMBÚÐUM**ASKJA 100 MG HYLKI****1. HEITI LYFS**

Calquence 100 mg hörð hylki
acalabrutinib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 100 mg acalabrutinib.

3. HJÁLPAFENI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Hörð hylki
56 hörð hylki
60 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Gleypið í heilu lagi.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1479/001 56 hörð hylki
EU/1/20/1479/002 60 hörð hylki

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

calquence

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA 100 MG HYLKI**

1. HEITI LYFS

CALQUENCE 100 mg hylki
acalabrutinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNÐ

Tákn fyrir sól/tungl

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM ÁYTRI UMBÚÐUM**ASKJA 100 MG TAFLA****1. HEITI LYFS**

Calquence 100 mg filmuhúðaðar töflur
acalabrutinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg acalabrutinib (sem acalabrutinib maleat).

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur
60 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Gleypið í heilu lagi.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/20/1479/003 56 filmuhúðaðar töflur
EU/1/20/1479/004 60 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

calquence

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNA 100 MG TAFLA
--

1. HEITI LYFS

CALQUENCE 100 mg töflur
acalabrutinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNÐ

Tákn fyrir sól/tungl

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Calquence 100 mg hörð hylki acalabrutinib

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Calquence og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Calquence
3. Hvernig nota á Calquence
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Calquence
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Calquence og við hverju það er notað

Upplýsingar um Calquence

- Calquence inniheldur virka efnið acalabrutinib.
- Það er í flokki lyfja sem kallast Bruton tyrosin kinasa (BTK) hemlar.

Notkun Calquence

Calquence er notað hjá fullorðnum með langvinnt eítulfrumuhvítblæði.

Langvinnt eítulfrumuhvítblæði er krabbamein í hvítum blóðfrumum sem kallast B-eítulfrumur (eða B-frumur). Þessar frumur eru hluti af ónæmiskerfinu (varnarkerfi líkamans).

Calquence er notað hjá fullorðnum með möttulfrumukrabbamein (MCL).

Möttulfrumukrabbamein er gerð krabbameins sem hefur áhrif á eitla.

Verkun Calquence

Calquence blokkar BTK sem er prótein í líkamanum sem hjálpar krabbameinsfrumunum að vaxa og lifa. Með því að blokkja BTK hjálpar Calquence til við að drepa krabbameinsfrumur og getur dregið úr fjölda þeirra sem getur hægt á framgangi sjúkdómsins.

Ef þú ert með spurningar um hvernig verkun Calquence er háttað eða hvers vegna þú hefur fengið lyfið skaltu spyrja lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing.

2. Áður en byrjað er að nota Calquence

Ekki má nota Calquence

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir acalabrutinibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Ef þú ert ekki viss skaltu ræða við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing áður en þú tekur Calquence.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Calquence er notað ef þú:

- hefur fengið óvenjulegt mar eða blæðingu eða notar lyf sem auka hættu á blæðingu (sjá kafla 4 Hugsanlegar aukaverkanir).
- ert með sýkingu (sjá kafla 4 Hugsanlegar aukaverkanir).
- hefur nýlega gengist undir aðgerð eða aðgerð er fyrirhuguð á næstunni. Hugsanlega stöðvar lækningin meðferð með Calquence fyrir og eftir aðgerð, skurðaðgerð eða tannaðgerð.
- hefur verið með lifrabólgu B (lifrarsýking) – það er vegna þess að Calquence getur valdið því að lifrabólga B verði virk á ný, þannig að lækningin verði á varðbergi ef sýkingin kemur aftur (sjá kafla 4 Hugsanlegar aukaverkanir).
- ert með eða hefur verið með óreglulegan hjartslátt (sjá kafla 4 Hugsanlegar aukaverkanir).

Leitið ráða hjá læknum ef þú færð nýjar meinsemdir eða útlitslegar breytingar á húðsvæði vegna þess að þú ert í mikilli hættu á að fá húðkrabbamein, sjá kafla 4. Nota á sólarvörn og fara reglulega í húðskoðun.

Læknirinn athugar blóðkornafjölda eftir þörfum meðan á meðferðinni stendur.

Börn og unglingar

Lyfið er ekki ætlað börnum og unglingum yngri en 18 ára. Það er vegna þess að það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Calquence

Látið lækningu, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einkum ef eftirfarandi lyf eru notuð:

- sýklalyf við bakteríusýkingu – t.d. clarithromycin
- lyf við sveppasýkingu – t.d. posaconazol, itraconazol, voriconazol
- ketoconazol – lyf við Cushing heilkenni (þegar líkaminn framleiðir of mikið af hormóninu cortisol)
- lyf við HIV-sýkingu – t.d. indinavir og ritonavir
- lyf við lifrabólgu C – t.d. telaprevir
- rifampicin – sýklalyf við bakteríusýkingu (berklum)
- ergotamin – lyf við mígreni
- conivaptan – lyf við of lágu natríumgildi í blóði
- metformin – lyf við háum blóðsykri
- cyclosporin – lyf til að koma í veg fyrir líffærahöfnun
- lyf við flogum (krömpum) eða flogaveiki – t.d. carbamazepin og phenytoin
- pimozid – lyf við Tourette (heilkenni sem veldur ósjálfráðum hreyfingum, orðaflaum og hljóðum)
- jóhannesarjurt – jurtalyf við þunglyndi
- theophyllin – lyf notað við hvæsandi öndun, mæði og þrengslum fyrir brjósti
- lyf til að draga úr magasýru:
 - sýrubindandi lyf – t.d. calcium carbonat. Taktu Calquence 2 klst. fyrir eða 2 klst. eftir að þú tekur þessi lyf.
 - histamín-2 viðtakablokkar – t.d. ranitidin og famotidin. Taktu Calquence 2 klst. fyrir eða 10 klst. eftir að þú tekur þessi lyf.
 - prótónpumpuhemlar – t.d. omeprazol. Forðastu notkun þessara lyfja meðan þú tekur Calquence.
- metotrexat – lyf við sjúkdómum eins og liðagigt, psoriasis og sáraristilbólgu, sem eru af völdum þess að ónæmiskerfið vinnur ekki sem skyldi.
 - Þetta lyf á að taka a.m.k. 6 klst. fyrir eða eftir að Calquence er tekið.

Lyf sem auka hættu á blæðingu

Calquence getur orðið til þess að þér blæði auðveldlegar. Þú skalt ræða við lækningu, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing ef þú notar einhver önnur lyf sem geta aukið hættu á blæðingu:

- Blóðflöguhemjandi lyf (vinna gegn blóðstorknun) t.d. acetylsalícýlsýra og clopidogrel.
- Segavarnarlyf (blóðþynningarlyf) t.d. warfarín eða enoxaparin.

Meðganga

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en Calquence er notað. Þetta er vegna þess að Calquence getur skaðað fóstur.

Brjóstagið

Þú skalt ekki vera með barn á brjósti meðan á meðferð með Calquence stendur og í 2 daga eftir síðasta skammt af Calquence. Ekki er vitað hvort Calquence skilst út í brjóstamjólk.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er Calquence hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkun véla. Ef þú hins vegar finnur fyrir sundli, máttleysi eða þreytu meðan á töku Calquence stendur skaltu hvorki aka né nota vélar.

Calquence inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Calquence

Þú færð Calquence aðeins ávísað af lækni með reynslu í notkun krabbameinslyfja. Notið Calquence alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi.

Calquence gæti verið gefið með öðrum krabbameinslyfjum, það fer eftir því hvernig krabbamein þú ert með.

Hve mikið á að taka

- Venjulegur skammtur er eitt hylki (100 mg) tvisvar á dag. Skammtana á að taka með u.þ.b. 12 klst. millibili.

Hvernig lyfið er tekið

- Hylkið á að gleypa heilt með vatni u.þ.b. á sama tíma dag hvern.
- Hylkin má ekki tyggja, leysa upp eða opna því það getur haft áhrif á hversu hratt lyfið berst inn í líkamann.
- Calquence má taka með mat eða á milli mála.
- Hægt er að sjá hvenær Calquence hylki var síðast tekið með því að skoða þynnuna. Myndir á þynnunni hjálpa þér að taka skammtinn á réttum tíma — sólin er fyrir morgunskammt og tunglið fyrir kvöldskammt.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um á tafarlaust að hafa samband við lækni eða fara á sjúkrahús. Hafðu hylkin og þennan fylgiseðil meðferðis.

Ef gleymist að nota Calquence

- Ef innan við 3 klst. hafa liðið frá þeim tíma sem taka átti skammtinn á að taka skammtinn strax. Næsti skammtur er tekinn á venjulegum tíma.
- Ef meira en 3 klst. hafa liðið frá því að taka átti skammtinn á að sleppa honum. Næsti skammtur er tekinn á venjulegum tíma.
- Ekki á að tvöfalda skammt Calquence til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hættu að taka Calquence og láttu lækni vita eða farðu á næstu bráðamóttöku tafarlaust ef þú færð einhver eftirfarandi einkenna:

Mjög algengar alvarlegar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Blæðingu á mismunandi stöðum, þ.m.t. húð, meltingarvegi og heila. Einkenni geta verið svartar hægðir eða blóð í hægðum, bleikt eða brúnt þvag, blóðnasir, mar, óvænt blæðing, uppköst eða blóðhósti, sundl, máttleysi, rugl.
- Sýkingu. Einkenni geta verið hiti, hrollur, máttleysi eða rugl, hósti, mæði [lungnabólga, **mjög algeng aukaverkun** (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum) eða Aspergillus sýking, **sjaldgæf aukaverkun** (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)].

Algengar alvarlegar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- hraður hjartsláttur, hjartað sleppir úr slögum, veikur eða óreglulegur púls, sundl, yfirliðstilfinning, óþægindi fyrir brjósti eða mæði (einkenni hjartsláttartruflana sem kallast gáttatif og gáttaflökt).
- hiti, hrollur, ógleði, uppköst, rugl, mæði, krampar, óreglulegur hjartsláttur, dökkt eða gruggugt þvag, óvenjuleg þreyta, eða vöðva- eða liðverkir. Þetta geta verið einkenni æxlislýsuheilkennis – ástand sem verður vegna hraðs niðurbrots krabbameinsfrumna.

Aðrar aukaverkanir:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- vöðva- eða liðverkir
- höfuðverkur
- útbrot
- þreyta, þróttleysi eða orkuleysi
- ógleði, uppköst, magaverkur, hægðatregða (stopular hægðir eða hægðatregða), niðurgangur (tíðar eða lausar hægðir)
- fækkun rauðra blóðkorna, fækkun daufkyrningar (tegund hvítra blóðkorna) eða fækkun frumna sem hjálpa til við storknun blóðs (blóðflögur)
- hár blóðþrýstingur
- sundl
- höfuðverkur, þrýstingur í augum, nef- eða vangasvæði (ennis- og/eða kinnholubólga)
- eymsli í hálsi og nefrennsli (nefkoksbólga)
- sýking í efri öndunarvegi
- þvagfærasýking (verkur eða sviði þegar pissað er)
- ný krabbamein m.a. húðkrabbamein geta komið fram meðan á meðferð með Calquence stendur (sjá kafla 2 „Áður en byrjað er að nota Calquence“)
- herpes.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- aukning lifrarensíma (aspartat amínótransferasi og alanín amínótransferasi) í blóðprófum (þegar notað samhliða ákveðnum lyfjum til að meðhöndla möttulfrumukrabbamein)
- berkjubólga
- hiti, hrollur, máttleysi, rugl, ógleði og gul húð og augnhvíta (gula) –þetta getur bent til að lifrabólga B (lifrasýking) sé aftur orðin virk
- lungnabólga (millivefslungnabólga).

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- minnisleysi, erfiðleikar við að hugsa, erfiðleikar við göngu eða sjóntap – þetta geta verið vísbendingar um alvarlega sýkingu í heila (ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga)
- eitilfrumnafjölgun (fleiri eitilfrumur en venjulega, tegund hvítra blóðkorna í blóði).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Calquence

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Calquence inniheldur

Virka innihaldsefnið er acalabrutinib. Hvert hart hylki inniheldur 100 mg af acalabrutinibi.

Önnur innihaldsefni eru:

- Innihald hylkis: örkristallaður sellulósi, vatnsfrí kísilkvoða, forgelatínuð (að hluta) sterkja (maís), magnesíumstearat (E470b) og natríumsterkjuglýkólat.
- Hylkisskel: gelatín, títaníoxíð (E171), gult járnnoxíð (E172) og indigótín (E132).
- Prentblek: shellac, svart járnnoxíð (E172), própýlenglýkol (E1520) og ammóníumhýdroxíð.

Lýsing á útliti Calquence og pakkningastærðir

Calquence er 20 mm hart gelatínhylki með gulum bol og blárrí hettu, merkt „ACA 100 mg“ með svörtu bleki.

Calquence er í álpynnum með 6 eða 8 hörðum hylkjum. Hver askja inniheldur annaðhvort 56 eða 60 hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

Framleiðandi

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Svíþjóð

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.

Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva

Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД

Тел: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.

Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.

Tel: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S

Tlf.: +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd

Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH

Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV

Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca

Tel: +372 6549 600

Neirge

AstraZeneca AS

Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.

Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH

Tel: +43 1 711 31 0

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.

Tel: +34 91 301 91 00

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Tel: +48 22 245 73 00

France

AstraZeneca

Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351 21 434 61 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.

Tel: +385 1 4628 000

România

AstraZeneca Pharma SRL

Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland)

DAC

Tel: +353 1609 7100

Slovenija

AstraZeneca UK Limited

Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.

Tel: +421 2 5737 7777

Italia

AstraZeneca S.p.A.

Tel: +39 02 00704500

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy

Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ

Sverige

AstraZeneca AB

Tηλ: +357 22490305

Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Calquence 100 mg filmuhúðaðar töflur acalabrutinib

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Calquence og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Calquence
3. Hvernig nota á Calquence
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Calquence
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Calquence og við hverju það er notað

Upplýsingar um Calquence

- Calquence inniheldur virka efnið acalabrutinib.
- Það er í flokki lyfja sem kallast Bruton tyrosin kinasa (BTK) hemlar.

Notkun Calquence

Calquence er notað hjá fullorðnum með langvinnt eítílfrumuhvítblæði.

Langvinnt eítílfrumuhvítblæði er krabbamein í hvítum blóðfrumum sem kallast B-eítílfrumur (eða B-frumur). Þessar frumur eru hluti af ónæmiskerfinu (varnarkerfi líkamans).

Calquence er notað hjá fullorðnum með möttulfrumukrabbamein (MCL).

Möttulfrumukrabbamein er gerð krabbameins sem hefur áhrif á eitla.

Verkun Calquence

Calquence blokkar BTK sem er prótein í líkamanum sem hjálpar krabbameinsfrumunum að vaxa og lifa. Með því að blokkja BTK hjálpar Calquence til við að drepa krabbameinsfrumur og getur dregið úr fjölda þeirra sem getur hægt á framgangi sjúkdómsins.

Ef þú ert með spurningar um hvernig verkun Calquence er háttað eða hvers vegna þú hefur fengið lyfið skaltu spyrja lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing.

2. Áður en byrjað er að nota Calquence

Ekki má nota Calquence

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir acalabrutinibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Ef þú ert ekki viss skaltu ræða við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing áður en þú tekur Calquence.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Calquence er notað ef þú:

- hefur fengið óvenjulegt mar eða blæðingu eða notar lyf sem auka hættu á blæðingu (sjá kafla 4 Hugsanlegar aukaverkanir).
- ert með sýkingu (sjá kafla 4 Hugsanlegar aukaverkanir).
- hefur nýlega gengist undir aðgerð eða aðgerð er fyrirhuguð á næstunni. Hugsanlega stöðvar lækinn meðferð með Calquence fyrir og eftir aðgerð, skurðaðgerð eða tannaðgerð.
- hefur verið með lifrabólgu B (lifarsýking) – það er vegna þess að Calquence getur valdið því að lifrabólga B verði virk á ný, þannig að lækinn verði á varðbergi ef sýkingin kemur aftur (sjá kafla 4 Hugsanlegar aukaverkanir).
- ert með eða hefur verið með óreglulegan hjartslátt (sjá kafla 4 Hugsanlegar aukaverkanir).

Leitið ráða hjá læknum ef þú færð nýjar meinsemdir eða útlitslegar breytingar á húðsvæði vegna þess að þú ert í mikilli hættu á að fá húðkrabbamein, sjá kafla 4. Nota á sólarvörn og fara reglulega í húðskoðun.

Lækinn athugar blóðkornafjölda eftir þörfum meðan á meðferðinni stendur.

Börn og unglingar

Lyfið er ekki ætlað börnum og unglingum yngri en 18 ára. Það er vegna þess að það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Calquence

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einkum ef eftirfarandi lyf eru notuð:

- sýklalyf við bakteríusýkingum – t.d. clarithromycin
- lyf við sveppasýkingum – t.d. posaconazol, itraconazol, voriconazol
- ketoconazol – lyf við Cushing heilkenni (þegar líkaminn framleiðir of mikið af hormóninu cortisol)
- lyf við HIV-sýkingu – t.d. indinavir og ritonavir
- lyf við lifrabólgu C – t.d. telaprevir
- rifampicin – sýklalyf við bakteríusýkingu (berklum)
- ergotamin – lyf við mígreni
- conivaptan – lyf við of lágu natríumgildi í blóði
- metformin – lyf við háum blóðsykri
- cyclosporin – lyf til að koma í veg fyrir líffærahöfnun
- lyf við flogum (krömpum) eða flogaveiki – t.d. carbamazepin og phenytoin
- pimozid – lyf við Tourette (heilkenni sem veldur ósjálfráðum hreyfingum, orðaflaum og hljóðum)
- jóhannesarjurt – jurtalyf við þunglyndi
- theophyllin – lyf notað við hvæsandi öndun, mæði og þrengslum fyrir brjósti
- metotrexat – lyf við sjúkdómum eins og liðagigt, psoriasis og sáraristilbólgu, sem eru af völdum þess að ónæmiskerfið vinnur ekki sem skyldi.
 - Þetta lyf á að taka a.m.k. 6 klst. fyrir eða eftir að Calquence er tekið.

Nota má lyf sem draga úr magasýru svo sem sýrubindandi lyf (calcium carbonat), histamín-2 viðtakablokka (ranitidin og famotidin) og prótónpumpuhemla (omeprazol) með Calquence töflum.

Lyf sem auka hættu á blæðingu

Calquence getur orðið til þess að þér blæði auðveldlegar. Þú skalt ræða við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing ef þú notar einhver önnur lyf sem geta aukið hættu á blæðingu:

- Blóðflöguhemjandi lyf (vinna gegn blóðstorknun) t.d. acetylsalícýlsýra og clopidogrel.
- Segavarnarlyf (blóðþynningarlyf) t.d. warfarín eða enoxaparin.

Meðganga

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en Calquence er notað. Þetta er vegna þess að Calquence getur skaðað fóstur.

Brjóstagjöf

Þú skalt ekki vera með barn á brjósti meðan á meðferð með Calquence stendur og í 2 daga eftir síðasta skammt af Calquence. Ekki er vitað hvort Calquence skilst út í brjóstamjólk.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er Calquence hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkun véla. Ef þú hins vegar finnur fyrir sundli, máttleysi eða þreytu meðan á töku Calquence stendur skaltu hvorki aka né nota vélar.

Calquence inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Calquence

Þú færð Calquence aðeins ávísað af lækni með reynslu í notkun krabbameinslyfja. Notið Calquence alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi.

Calquence gæti verið gefið með öðrum krabbameinslyfjum, það fer eftir því hvernig krabbamein þú ert með.

Hve mikið á að taka

- Venjulegur skammtur er ein tafla (100 mg) tvisvar á dag. Skammtana á að taka með u.þ.b. 12 klst. millibili.

Hvernig lyfið er tekið

- Töfluna á að gleypa heila með vatni u.þ.b. á sama tíma dag hvern.
- Töflurnar má ekki tyggja, mylja, leysa upp eða brjóta.
- Calquence má taka með mat eða á milli mála.
- Hægt er að sjá hvenær Calquence tafla var síðast tekin með því að skoða þynnuna. Myndir á þynnunni hjálpa þér að taka skammtinn á réttum tíma — sólin er fyrir morgunskammt og tunglið fyrir kvöldskammt.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um á tafarlaust að hafa samband við lækni eða fara á sjúkrahús. Hafðu töflurnar og þennan fylgiseðil meðferðis.

Ef gleymist að nota Calquence

- Ef innan við 3 klst. hafa liðið frá þeim tíma sem taka átti skammtinn á að taka skammtinn strax. Næsti skammtur er tekinn á venjulegum tíma.
- Ef meira en 3 klst. hafa liðið frá því að taka átti skammtinn á að sleppa honum. Næsti skammtur er tekinn á venjulegum tíma.
- Ekki á að tvöfalda skammt Calquence til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hættu að taka Calquence og láttu lækni vita eða farðu á næstu bráðamóttöku tafarlaust ef þú færð einhver eftirfarandi einkenna:

Mjög algengar alvarlegar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Blæðingu á mismunandi stöðum, þ.m.t. húð, meltingarvegi og heila. Einkenni geta verið svartar hægðir eða blóð í hægðum, bleikt eða brúnt þvag, blóðnasir, mar, óvænt blæðing, uppköst eða blóðhósti, sundl, máttleysi, rugl.
- Sýkingu. Einkenni geta verið hiti, hrollur, máttleysi eða rugl, hósti, mæði [lungnabólga, **mjög algeng aukaverkun** (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum) eða Aspergillus sýking, **sjaldgæf aukaverkun** (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)].

Algengar alvarlegar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- hraður hjartsláttur, hjartað sleppir úr slögum, veikur eða óreglulegur púls, sundl, yfirliðstilfinning, óþægindi fyrir brjósti eða mæði (einkenni hjartsláttartruflana sem kallast gáttatif og gáttaflökt).
- hiti, hrollur, ógleði, uppköst, rugl, mæði, krampar, óreglulegur hjartsláttur, dökkt eða gruggugt þvag, óvenjuleg þreyta, eða vöðva- eða liðverkir. Þetta geta verið einkenni æxlislýsuheilkennis – ástand sem verður vegna hraðs niðurbrots krabbameinsfrumna.

Aðrar aukaverkanir:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- vöðva- eða liðverkir
- höfuðverkur
- útbrot
- þreyta, þróttleysi eða orkuleysi
- ógleði, uppköst, magaverkur, hægðatregða (stopular hægðir eða hægðatregða), niðurgangur (tíðar eða lausar hægðir)
- fækkun rauðra blóðkorna, fækkun daufkyrningar (tegund hvítra blóðkorna) eða fækkun frumna sem hjálpa til við storknun blóðs (blóðflögur)
- hár blóðþrýstingur
- sundl
- höfuðverkur, þrýstingur í augum, nef- eða vingasvæði (ennis- og/eða kinnholubólga)
- eymsli í hálsi og nefrennsli (nefkoksbólga)
- sýking í efri öndunarvegi
- þvagfærasýking (verkur eða sviði þegar pissað er)
- ný krabbamein m.a. húðkrabbamein geta komið fram meðan á meðferð með Calquence stendur (sjá kafla 2 „Áður en byrjað er að nota Calquence“)
- herpes.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- aukning lifrarensíma (aspartat amínótransferasi og alanín amínótransferasi) í blóðprófum (þegar notað samhliða ákveðnum lyfjum til að meðhöndla möttulfrumukrabbamein)
- berkjubólga
- hiti, hrollur, máttleysi, rugl, ógleði og gul húð og augnhvíta (gula) þetta getur bent til að lifrabólga B (lifrarsýking) sé aftur orðin virk
- lungnabólga (millivefslungnabólga).

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- minnisleysi, erfiðleikar við að hugsa, erfiðleikar við göngu eða sjóntap – þetta geta verið vísbendingar um alvarlega sýkingu í heila (ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga)
- eitilfrumnafjölgun (fleiri eitilfrumur en venjulega, tegund hvítra blóðkorna í blóði).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Calquence

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Calquence inniheldur

Virka innihaldsefnið er acalabrutinib. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg af acalabrutinibi (sem acalabrutinib maleat).

Önnur innihaldsefni eru:

- Töflukjarni: mannítól (E421), örkristallaður sellulósi (E460), lítið útskiptur hýdroxýprópýl sellulósi (E463) og natríumsteryl fumarat (sjá kafla 2 „Calquence inniheldur natríum“).
- Töfluhúð: hýprómellósi (E464), copovidon, titandíoxíð (E171), macrogol, meðallangar þríglýseríðkeðjur, gult járnnoxíð (E172) og rautt járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Calquence og pakkningastærðir

Calquence er appelsínugul, 7,5 x 13 mm, sporöskjulaga, tvíkúpt tafla, greipt með „ACA 100“ á annarri hliðinni og ómerkt á hinni hliðinni.

Calquence er í álþynnum með 8 eða 10 filmuhúðuðum töflum. Á hverri þynnu eru tákn fyrir sól/mána sem hjálpa þér að taka skammtinn á réttum tíma — sólín er fyrir morgunskammt og tunglið fyrir kvöldskammt. Bæði sól- og tunglþynnurnar innihalda sama lyfið. Hver askja inniheldur annaðhvort 56 eða 60 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

Framleiðandi

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Svíþjóð

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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
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

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

Neirge

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

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

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>