

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Calquence 100 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 100 mg akalabrutinib.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel (kapsel).

Gul underdel, blå överdel, storlek 1 (20 mm) hård kapsel, märkt med "ACA 100 mg" i svart bläck.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Calquence som monoterapi eller i kombination med obinutuzumab är avsett för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

Calquence i kombination med venetoklax med eller utan obinutuzumab är avsett för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

Calquence som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst en tidigare behandling.

Calquence i kombination med bendamustin och rituximab (BR) är avsett för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlat mantelcellslymfom (MCL) som inte är lämpliga för autolog stamcellstransplantation.

Calquence som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellslymfom (MCL) som inte tidigare har behandlats med BTK-hämmare.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med detta läkemedel ska initieras och övervakas av en läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel.

Dosering

Rekommenderad dos av Calquence i monoterapi eller i kombination med andra läkemedel är 100 mg akalabrutinib två gånger dagligen (motsvarande en total daglig dos på 200 mg).

Dosintervallet för Calquence är cirka 12 timmar.

För kombinationsregimerna se förskrivarinformation för varje läkemedel för information om dosering (se information om kombinationsregimerna i avsnitt 5.1).

Calquence som monoterapi eller i kombination med obinutuzumab

Behandling med Calquence som monoterapi eller i kombination med obinutuzumab ska fortsätta till progression av sjukdomen eller oacceptabel toxicitet.

Calquence i kombination med venetoklax med eller utan obinutuzumab

Behandling med Calquence i kombination med venetoklax med eller utan obinutuzumab ska fortsätta fram till sjukdomsprogression, oacceptabel toxicitet eller till att 14 behandlingscykler slutförts (varje cykel är 28 dagar).

Calquence ska administreras från dag 1 i cykel 1 i totalt 14 cykler. Venetoklax ska administreras från dag 1 i cykel 3 i totalt 12 cykler med en startdos på 20 mg och en dosökning en gång i veckan till 50 mg, 100 mg, 200 mg och slutligen 400 mg.

Om Calquence ges i kombination med venetoklax och obinutuzumab ska obinutuzumab administreras i en dos på 100 mg dag 1 i cykel 2, följt av 900 mg som kan administreras dag 1 eller 2. Obinutuzumab ska administreras i en dos på 1 000 mg dag 8 och 15 i cykel 2, följt av 1 000 mg dag 1 i cykel 3 till 7. Obinutuzumab administreras i totalt 6 cykler.

Calquence i kombination med bendamustin och rituximab

Calquence ska administreras dag 1 i cykel 1 (varje cykel är 28 dagar) fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Bendamustin 90 mg/m² ska administreras dag 1 och 2 i varje cykel i totalt 6 cykler. Rituximab 375 mg/m² ska administreras dag 1 i varje cykel i totalt 6 cykler. Patienter som svarar på behandlingen (partiell respons [PR] eller komplett respons [CR]) efter de första 6 cyklerna kan få underhållsbehandling med rituximab 375 mg/m² dag 1 i varannan cykel i maximalt 12 ytterligare doser, med start i cykel 8 fram till cykel 30.

Dosjusteringar

Biverkningar

Rekommenderade dosjusteringar av Calquence vid biverkningar av grad ≥ 3 hos patienter som får Calquence i monoterapi och Calquence i kombination med obinutuzumab finns i tabell 1.

Rekommenderade dosjusteringar vid biverkningar av grad ≥ 3 hos patienter som får Calquence i kombination med bendamustin och rituximab finns i tabell 2.

Tabell 1. Rekommenderade dosjusteringar vid biverkningar*

Biverkning	Biverkningshändelse	Dosjustering (Startdos = 100 mg ungefär var 12:e timme)
Trombocytopeni av grad 3 med blödning, Trombocytopeni av grad 4 eller Neutropeni av grad 4 som varar längre än 7 dagar Icke-hematologiska toxiciteter av grad 3 eller högre	Första och andra	Gör uppehåll i behandlingen med Calquence När toxiciteten har återgått till grad 1 eller baslinjen kan behandlingen med Calquence återupptas med 100 mg ungefär var 12:e timme
	Tredje	Gör uppehåll i behandlingen med Calquence När toxiciteten har återgått till Grad 1 eller baslinjen kan behandlingen med Calquence återupptas med lägre frekvens: 100 mg en gång per dag
	Fjärde	Avbryt behandlingen med Calquence

*Biverkningarna är graderade av the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 4.03.

Tabell 2. Rekommenderade dosjusteringar vid biverkningar av grad $\geq 3^*$ hos patienter som får Calquence i kombination med bendamustin och rituximab

Biverkning	Dosjustering av bendamustin[†]	Dosjustering av Calquence
Neutropeni	Vid neutropeni av grad 3 eller 4 [‡] : Gör uppehåll i behandlingen med bendamustin. När toxiciteten har återgått till grad ≤ 2 eller baslinjen kan behandlingen med bendamustin återupptas vid en dos på 70 mg/m ² . Avbryt behandlingen med bendamustin om ytterligare dosreduktion krävs.	Gör uppehåll i behandlingen med Calquence om neutropeni av grad 4 varar längre än 7 dagar. När toxiciteten har återgått till grad ≤ 2 eller baslinjen kan behandlingen med Calquence återupptas med startdos (första biverkningshändelse) eller med lägre frekvens: 100 mg en gång per dag (andra och tredje biverkningshändelse). [¶] Avbryt behandlingen med Calquence vid fjärde biverkningshändelse.
Trombocytopeni	Vid trombocytopeni av grad 3 eller 4: Gör uppehåll i behandlingen med bendamustin. När toxiciteten har återgått till grad ≤ 2 eller baslinjen kan behandlingen med bendamustin återupptas vid en dos på 70 mg/m ² . Avbryt behandlingen med bendamustin om ytterligare dosreduktion krävs.	Gör uppehåll i behandlingen med Calquence vid trombocytopeni av grad 3 med signifikant blödning eller vid trombocytopeni av grad 4. När toxiciteten har återgått till grad ≤ 2 eller baslinjen kan behandlingen med Calquence återupptas med startdos (första biverkningshändelse) eller med lägre frekvens: 100 mg en gång per dag (andra och tredje biverkningshändelse). [¶] Avbryt behandlingen med Calquence vid tredje biverkningshändelse vid trombocytopeni med signifikant blödning. Avbryt behandlingen med Calquence vid fjärde biverkningshändelse.

Biverkning	Dosjustering av bendamustin [†]	Dosjustering av Calquence
Annan hematologisk toxicitet av grad 4 [§] eller ohanterlig toxicitet av grad 3	Gör uppehåll i behandlingen med bendamustin. När toxiciteten har återgått till grad ≤ 2 eller baslinjen kan behandlingen med bendamustin återupptas vid en dos på 70 mg/m ² . Avbryt behandlingen med bendamustin om ytterligare dosreduktion krävs.	Gör uppehåll i behandlingen med Calquence. När toxiciteten har återgått till grad ≤ 2 eller baslinjen kan behandlingen med Calquence återupptas med startdos (första biverkningshändelse) eller med lägre frekvens: 100 mg en gång per dag (andra och tredje biverkningshändelse). [¶] Avbryt behandlingen med Calquence vid fjärde biverkningshändelse.
Icke-hematologiska toxiciteter av grad 3 eller högre	Gör uppehåll i behandlingen med bendamustin. När toxiciteten har återgått till grad 1 eller baslinjen kan behandlingen med bendamustin återupptas vid en dos på 70 mg/m ² . Avbryt behandlingen med bendamustin om ytterligare dosreduktion krävs.	Gör uppehåll i behandlingen med Calquence. När toxiciteten har återgått till grad 2 eller baslinjen kan behandlingen med Calquence återupptas med startdos (första biverkningshändelse) eller med lägre frekvens: 100 mg en gång per dag (andra biverkningshändelse). [¶] Avbryt behandlingen med Calquence vid tredje biverkningshändelse.

*Biverkningarna är graderade av the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 4.03.

[†]För eventuella toxiciteter som inte listas i denna tabell, se den lokala förskrivarinformationen för bendamustin.

[‡]Överväg användning av myeloida tillväxtfaktorer före dosjustering av bendamustin.

[§]Lymfopeni av grad 4 är ett förväntat resultat av behandling med bendamustin och rituximab. Dosjustering på grund av lymfopeni krävs enbart om det enligt läkaren är kliniskt viktigt, t.ex. vid relaterade återkommande infektioner.

[¶]Dosen kan trappas upp igen enligt läkarens bedömning om patienten tolererar en reducerad dos i ≥ 4 veckor.

Se förskrivarinformationen för varje läkemedel som används i kombination med Calquence för ytterligare information om hantering av toxiciteter.

Interaktioner

Rekommendationer angående användning av Calquence med CYP3A-hämmare eller -inducerare och magsyrereducerande läkemedel presenteras i tabell 3 (se avsnitt 4.5).

Tabell 3. Användning av Calquence med CYP3A-hämmare eller -inducerare och magsyrereducerande läkemedel

	Läkemedel som administreras samtidigt	Rekommenderad användning av Calquence
CYP3A-hämmare	Stark CYP3A-hämmare	Undvik samtidig användning. Om dessa hämmare används under kort tid (såsom antiinfektiva i upp till sju dagar), gör uppehåll i behandlingen med Calquence.

	Läkemedel som administreras samtidigt	Rekommenderad användning av Calquence
	Måttlig CYP3A-hämmare	Ingen dosjustering. Övervaka patienter noggrant avseende biverkningar vid intag av måttliga CYP3A-hämmare.
	Svag CYP3A-hämmare	Ingen dosjustering.
CYP3A-inducerare	Stark CYP3A-inducerare	Undvik samtidig användning.
Magsyre-reducerande läkemedel	Protonpumpshämmare	Undvik samtidig användning.
	H2-receptorantagonister	Ta Calquence 2 timmar före (eller 10 timmar efter) intag av en H2-receptorantagonist.
	Antacida	Intervallet mellan intag av läkemedlen ska vara minst 2 timmar.

Missad dos

Om en patient missar en dos av Calquence med mer än 3 timmar, bör patienten instrueras att ta nästa dos på den planerade tiden. En missad dos ska inte kompenseras med en dubbel dos av Calquence.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (≥ 65 år) (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Inga specifika kliniska studier har utförts på patienter med nedsatt njurfunktion. Patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion behandlades i kliniska studier med Calquence. Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance över 30 ml/min). Hydrering ska bibehållas och serumnivåer av kreatinin följas upp regelbundet. Calquence bör administreras till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) endast om fördelarna uppväger riskerna och dessa patienter ska övervakas noga avseende tecken på toxicitet. Det finns inga data från patienter med gravt nedsatt njurfunktion eller patienter som får dialys (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A, Child-Pugh B eller totalt bilirubin mellan 1,5-3 gånger den övre normalgränsen [ULN] och alla ASAT-värden). Patienter med måttligt nedsatt leverfunktion bör dock övervakas noggrant avseende tecken på toxicitet. Det rekommenderas inte att Calquence ges till patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C eller totalt bilirubin > 3 gånger ULN och alla ASAT-värden) (se avsnitt 5.2).

Svår hjärtsjukdom

Patienter med svår hjärt-kärlsjukdom var exkluderade från kliniska studier med Calquence.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Calquence för barn och ungdomar i åldern 0 till 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Calquence är avsett för oral användning. Kapslarna ska sväljas hela med vatten vid ungefär samma tidpunkt varje dag, med eller utan föda (se avsnitt 4.5). Kapslarna ska inte tuggas, lösas upp eller öppnas eftersom det kan påverka absorptionen av läkemedlet i kroppen.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Blödning

Kraftiga blödningar inklusive blödningar i centrala nervsystemet och gastrointestinala blödningar, vissa med dödlig utgång, har inträffat hos patienter med hematologiska maligniteter behandlade med Calquence monoterapi och i kombination med andra läkemedel. Dessa händelser inträffade hos patienter både med och utan trombocytopeni. Totalt sett var blödningarna mindre svåra, inklusive blåmärken och petekier (se avsnitt 4.8).

Mekanismen bakom blödningshändelserna är inte väl förstådd.

Patienter som får antitrombotiska läkemedel kan ha ökad risk för blödning. Iaktta försiktighet med antitrombotiska läkemedel och överväg ytterligare monitorering avseende tecken på blödning när samtidig behandling är medicinskt nödvändig. Warfarin eller andra vitamin K-antagonister ska inte administreras samtidigt med Calquence.

Överväg risk-nytta med att göra uppehåll i behandling med Calquence i minst 3 dagar före och efter kirurgi.

Infektioner

Allvarliga infektioner (bakterie-, virus- eller svampinfektioner), inklusive dödliga händelser, har inträffat hos patienter med hematologiska maligniteter behandlade med Calquence monoterapi och i kombination med andra läkemedel. Dessa infektioner inträffade huvudsakligen vid frånvaro av neutropeni, där neutropena infektioner rapporterades hos 10,1 % av patienter som fick monoterapi och hos 26,8 % av patienter som fick kombinationsbehandling. Infektioner på grund av hepatit B-virus (HBV) och reaktivering av herpes zoster-virus (HZV), aspergillos och progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har inträffat (se avsnitt 4.8).

Viral reaktivering

Fall av viral reaktivering av hepatit B-reaktivering har rapporterats hos patienter som fått Calquence. Hepatit B virus-status (HBV) bör fastställas innan behandling med Calquence påbörjas. Om patienter har positiv hepatit B-serologi bör en leverexpert konsulteras innan behandlingen påbörjas och patienten ska övervakas och behandlas enligt lokal medicinsk standard för att förhindra reaktivering av hepatit B.

Fall av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) inklusive dödliga fall har rapporterats efter användning av Calquence inom ramen för en tidigare eller samtidig immunsuppressiv terapi. Läkare ska överväga PML i differentialdiagnosen hos patienter med nya eller förvärrade neurologiska, kognitiva eller beteendemässiga tecken eller symtom. Om PML misstänks ska lämplig diagnostisk

utvärdering göras och uppehåll i behandling med Calquence ska göras tills PML har uteslutits. Vid minsta tveksamhet ska remiss till neurolog och lämpliga diagnostiska åtgärder för PML övervägas, inklusive MRI företrädesvis med kontrast, undersökning av cerebrospinalvätska (CSF) avseende JC Viral DNA samt upprepade neurologiska utvärderingar.

Överväg profylax enligt standardbehandling hos patienter som har ökad risk för opportunistiska infektioner. Övervaka patienter avseende tecken och symtom på infektion och sätt in lämplig medicinsk behandling.

Cytopenier

Behandlingsorsakade cytopenier grad 3 eller 4, inklusive neutropeni, anemi och trombocytopeni, inträffade hos patienter med hematologiska maligniteter som behandlades med Calquence monoterapi och i kombination med andra läkemedel. Utför fullständig blodkroppsräkning om medicinskt befogat (se avsnitt 4.8).

Nya primära maligniteter

Nya primära maligniteter, inklusive hud- och icke-hudcancer, inträffade hos patienter med hematologiska maligniteter som behandlades med Calquence monoterapi och i kombination med andra läkemedel. Hudcancer rapporterades vanligen. Övervaka patienter avseende tecken på hudcancer och ge patienten råd att undvika solexponering (se avsnitt 4.8).

Förmaksflimmer

Förmaksflimmer/fladder inträffade hos patienter med hematologiska maligniteter som behandlades med Calquence monoterapi och i kombination med andra läkemedel. Övervaka patienten för symtom på förmaksflimmer och fladder (t.ex. palpitationer, yrsel, synkope, bröstsmärta, dyspné) och ta ett EKG om medicinskt befogat (se avsnitt 4.5 och 4.2). Hos patienter som utvecklar förmaksflimmer under behandling med Calquence ska en noggrann utvärdering av risken för tromboembolisk sjukdom göras. Hos patienter med ökad risk för tromboembolisk sjukdom ska noga övervakad behandling med antikoagulantia och alternativa möjligheter till behandling med Calquence övervägas.

Tumörlyssyndrom

Tumörlyssyndrom har rapporterats vid behandling med Calquence. Patienter som bedöms ha risk för tumörlyssyndrom (t.ex. stor tumörbörda vid baslinjen) ska undersökas med avseende på eventuell risk för tumörlyssyndrom och övervakas noggrant såsom kliniskt indicerat.

Interstitiell lungsjukdom/pneumonit

Interstitiell lungsjukdom/pneumonit har rapporterats hos patienter som behandlats med Calquence i kombination med bendamustin och rituximab vid MCL. Patienter ska övervakas för lungsymtom som tyder på interstitiell lungsjukdom/pneumonit (t.ex. hosta, dyspné eller hypoxi) och interstitiell lungsjukdom/pneumonit ska hanteras såsom kliniskt indicerat.

Andra läkemedel

Samtidig administrering av starka CYP3A-hämmare och Calquence kan leda till ökad exponering för akalabrutinib och därmed öka risken för toxicitet. Tvärtom kan samtidig administrering av CYP3A-inducerare leda till minskad exponering för akalabrutinib och därmed risk för bristande effekt. Samtidig användning av starka CYP3A-hämmare ska undvikas. Om dessa hämmare används under kort tid (såsom antiinfektiva i upp till sju dagar), bör behandlingen med Calquence avbrytas. Patienter ska övervakas noga för tecken på toxicitet om en måttlig CYP3A-hämmare måste användas (se avsnitt 4.2 och 4.5). Samtidig användning av stark CYP3A4-inducerare bör undvikas på grund av risk för bristande effekt.

Calquence innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Akalabrutinib och dess aktiva metabolit metaboliseras huvudsakligen via cytokrom P450-enzym 3A4 (CYP3A4) och båda substanserna är substrat för P-gp och bröstcancerresistent protein (BCRP).

Aktiva substanser som kan öka plasmakoncentrationerna av akalabrutinib

CYP3A/P-gp hämmare

Samtidig administrering av en stark CYP3A/P-gp-hämmare (200 mg itraconazol en gång dagligen i 5 dagar) ökade akalabrutinib C_{max} och AUC 3,9 gånger respektive 5,0 gånger hos friska försökspersoner (N=17).

Samtidig användning av starka CYP3A/P-gp-hämmare ska undvikas. Om starka CYP3A/P-gp-hämmare (t.ex. ketokonazol, konivaptan, klaritromycin, indinavir, itraconazol, ritonavir, telaprevir, posakonazol, vorikonazol) används under kort tid, ska uppehåll i behandlingen med Calquence göras (se avsnitt 4.2).

Samtidig administrering av en måttlig CYP3A-hämmare (400 mg flukonazol som singeldos eller 200 mg isavuconazol som upprepad dos i 5 dagar) hos friska försökspersoner ökade C_{max} och AUC för akalabrutinib 1,4 till 2 gånger medan C_{max} och AUC för den aktiva metaboliten ACP-5862 minskade med 0,65 till 0,88 gånger jämfört med när akalabrutinib administrerades ensamt. Ingen dosjustering krävs i kombination med måttliga CYP3A-hämmare. Övervaka patienter noggrant avseende biverkningar (se avsnitt 4.2).

Aktiva substanser som kan minska plasmakoncentrationerna av akalabrutinib

CYP3A-inducerare

Samtidig administrering av en stark CYP3A-inducerare (600 mg rifampicin en gång dagligen i 9 dagar) minskade C_{max} och AUC för akalabrutinib med 68 % respektive 77 % hos friska försökspersoner (N=24).

Samtidig användning av starka inducerare av CYP3A-aktivitet (t.ex. fenytoin, rifampicin, karbamazepin) bör undvikas. Samtidig användning av johannesört som oförutsägbart kan minska plasmakoncentrationerna av akalabrutinib, bör undvikas.

Läkemedel som reducerar magsyra

Lösligheten av akalabrutinib minskar med ökande pH. Samtidig administrering av akalabrutinib med ett antacida (1 g kalciumkarbonat) minskade AUC för akalabrutinib med 53 % hos friska försökspersoner. Samtidig administrering med en protonpumpshämmare (40 mg omeprazol i 5 dagar) minskade AUC för akalabrutinib med 43 %.

Om behandling med ett läkemedel som reducerar magsyran krävs, överväg att använda ett antacida (t.ex. kalciumkarbonat) eller en H₂-receptorantagonist (t.ex. ranitidin eller famotidin). Vid användning av antacida ska intervallet mellan intag av läkemedlen vara minst 2 timmar (se avsnitt 4.2). För H₂-receptorantagonister, ska Calquence tas 2 timmar före (eller 10 timmar efter) intag av H₂-receptorantagonisten.

På grund av långtidseffekten av protonpumpshämmare kommer separation av doseringen eventuellt inte eliminera interaktionen med Calquence och därför bör samtidig användning undvikas (se avsnitt 4.2).

Aktiva substanser vilkas plasmakoncentration kan påverkas av Calquence

CYP3A-substrat

Baserat på *in vitro*-data kan det inte uteslutas att akalabrutinib är en hämmare av CYP3A4 på intestinal nivå och kan öka exponeringen för CYP3A4-substrat som är känsliga för metabolism av CYP3A4 i tarm. Försiktighet bör iakttas vid samtidig administrering av akalabrutinib och CYP3A4-substrat med smalt terapeutiskt fönster vid oral administrering (t.ex. ciklosporin, ergotamin, pimozyd).

Effekt av akalabrutinib på CYP1A2-substrat

Studier *in vitro* tyder på att akalabrutinib inducerar CYP1A2. Samtidig administrering av akalabrutinib med CYP1A2-substrat (t.ex. teofyllin, koffein) kan minska deras exponering.

Effekter av akalabrutinib och dess aktiva metabolit, ACP-5862, på transportsystem för läkemedel

Akalabrutinib kan öka exponeringen för BCRP-substrat som administreras samtidigt (t.ex. metotrexat), genom att hämma intestinal BCRP (se avsnitt 5.2). För att minska potentialen för en interaktion i mag-tarmkanalen ska orala BCRP-substrat med smalt terapeutiskt fönster som metotrexat tas minst 6 timmar före eller efter akalabrutinib.

ACP-5862 kan öka exponeringen för MATE1-substrat som administreras samtidigt (t.ex. metformin) genom hämning av MATE1 (se avsnitt 5.2). Patienter som samtidigt tar läkemedel med disposition beroende av MATE1 (t.ex. metformin) ska övervakas för tecken på ändrad tolerans som ett resultat av ökad exponering av läkemedel som administreras samtidigt med Calquence.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder ska rådas att undvika att bli gravida medan de får Calquence.

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av akalabrutinib hos gravida kvinnor. Baserat på fynd från djurstudier kan det finnas en risk för fostret vid exponering för akalabrutinib under graviditeten. Dystoci (svår eller långdragen förlossning) observerades hos råttor och administration till dräktiga kaniner var associerat med minskad fostertillväxt (se avsnitt 5.3).

Calquence ska användas under graviditet endast då tillståndet kräver att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med akalabrutinib.

Amning

Det är okänt om akalabrutinib utsöndras i bröstmjolk. Det finns inga data på effekten av akalabrutinib på det ammade barnet eller på mjölkproduktion. Akalabrutinib och dess aktiva metabolit förekom i mjölken hos diande råttor. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Ammande mödrar rekommenderas att inte amma under behandling med Calquence och i minst 2 dagar efter att ha fått den sista dosen.

Fertilitet

Det finns inga data på effekten av Calquence på fertilitet hos människa. I prekliniska studier med Calquence hos han- och honråttor observerades inga negativa effekter på fertilitetsparametrar (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Calquence har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vid behandling med akalabrutinib har dock trötthet och yrsel rapporterats och patienter som upplever dessa symtom ska rådas att inte framföra fordon eller använda maskiner förrän symtomen avklingar.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Calquence som monoterapi

Av de 1 478 patienter som behandlades med Calquence som monoterapi var de vanligaste ($\geq 20\%$) biverkningarna av alla grader infektion, diarré, huvudvärk, muskuloskeletal smärta, blåmärken, hosta, artralgi, trötthet, illamående och utslag. De vanligast ($\geq 5\%$) rapporterade biverkningarna av grad ≥ 3 var infektion, leukopeni, neutropeni, anemi, ny primär malignitet och trombocytopeni.

Calquence i kombination med obinutuzumab

Av de 223 patienter som fick Calquence i kombination med obinutuzumab var de vanligaste ($\geq 20\%$) biverkningarna av alla grader infektion, muskuloskeletal smärta, diarré, huvudvärk, leukopeni, neutropeni, hosta, trötthet, artralgi, illamående, yrsel och förstoppning. De vanligast ($\geq 5\%$) rapporterade biverkningarna av grad ≥ 3 var leukopeni, neutropeni, infektion, trombocytopeni och anaemi.

Calquence i kombination med venetoklax

Av de 291 patienter som behandlades med Calquence i kombination med venetoklax var de vanligaste ($\geq 20\%$) biverkningarna av alla grader infektioner, neutropeni, huvudvärk, blåmärken, diarré och muskuloskeletal smärta. Den vanligast rapporterade ($\geq 5\%$) biverkningen av grad ≥ 3 var neutropeni.

Calquence i kombination med venetoklax och obinutuzumab

Av de 284 patienter som behandlades med Calquence i kombination med venetoklax och obinutuzumab var de vanligaste ($\geq 20\%$) biverkningarna av alla grader infektioner, neutropeni, huvudvärk, blåmärken, diarré, illamående och muskuloskeletal smärta. De vanligast rapporterade ($\geq 5\%$) biverkningarna av grad ≥ 3 var neutropeni och trombocytopeni.

Calquence i kombination med bendamustin och rituximab

Av de 297 patienter som behandlades med Calquence i kombination med bendamustin och rituximab var de vanligaste biverkningarna ($\geq 20\%$) av alla grader neutropeni, illamående, utslag, diarré, muskuloskeletal smärta, huvudvärk, trötthet, kräkningar, förstoppning, anemi och trombocytopeni. De vanligaste ($\geq 5\%$) rapporterade biverkningarna av grad ≥ 3 var neutropeni, utslag, trombocytopeni, anemi, pneumoni, nya primära maligniteter, hypertoni och nya primära maligniteter, exklusive icke-melanom hudmalignitet.

Tabell över biverkningar

Tabellerna nedan visar biverkningar som identifierats i kliniska studier med patienter som fick Calquence som monoterapi eller i kombinationsbehandling för hematologiska maligniteter. Medianvaraktighet av behandling med Calquence som monoterapi för den poolade datauppsättningen var 38,2 månader. Medianvaraktighet av behandling med Calquence hos patienter som behandlades med Calquence i kombination med bendamustin och rituximab var 28,6 månader. Medianvaraktighet av behandling med Calquence hos patienter som behandlades med Calquence i kombination med venetoklax med eller utan obinutuzumab var 12,9 månader.

Biverkningarna är listade enligt MedDRA-klassificering av organsystem (SOC). Inom varje organklass är biverkningarna rangordnade enligt frekvens, med den vanligaste biverkningen först. Motsvarande frekvenskategori för varje biverkning är dessutom definierad som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande ordning efter allvarlighetsgrad.

Tabell 4. Biverkningar* hos patienter med hematologiska maligniteter som behandlades med akalabrutinib monoterapi (N = 1 478)

MedDRA-organklass	MedDRA-term	Alla grader (%)	Grad $\geq 3^*$ (%)
Infektioner och infestationer	Övre luftvägsinfektion	Mycket vanliga (25,8)	1,2
	Pneumoni	Mycket vanliga (15,8)	8,7
	Sinuit	Mycket vanliga (11,4)	0,4
	Urinvägsinfektion	Vanliga (9,9)	1,8
	Bronkit	Vanliga (9,7)	0,6
	Herpesvirusinfektioner [†]	Vanliga (9,1)	0,9
	Nasofaryngit	Vanliga (8,3)	0
	Aspergillusinfektioner [†]	Mindre vanliga (0,7)	0,6
	Hepatit B-reaktivering	Mindre vanliga (0,4)	0,3
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade	Ny primär malignitet [†]	Mycket vanliga (17,6)	6,7
	Icke-melanom hudmalignitet [†]	Vanliga (9,9)	1,4
	Ny primär malignitet, exklusive icke-melanom hudmalignitet [†]	Vanliga (9,7)	5,5
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni [†]	Mycket vanliga (19,4)	17,5
	Anemi [†]	Mycket vanliga (17,1)	9,5
	Trombocytopeni [†]	Mycket vanliga (11,5)	6,2
	Lymfocytos	Mindre vanliga (0,5)	0,3
Metabolism och nutrition	Tumörlyssyndrom	Mindre vanliga (0,5)	0,4
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Mycket vanliga (36,5)	1,2
	Yrsel	Mycket vanliga (13,9)	0,1
Hjärtsjukdomar	Förmaksflimmer/fladder [†]	Vanliga (7,4)	2,3
Blodkärl	Blåmärken [†]	Mycket vanliga (30,9)	0
	Kontusion	Mycket vanliga	0
	Petekier	(20,7)	0
	Ekkymoser	Vanliga (8,9)	0
		Vanliga (5,7)	

	Blödningar/hematom [†]	Mycket vanliga (16,3)	3,2
	Gastrointestinal blödning	Mindre vanliga (0,9)	0,7
	Intrakraniell blödning	Mindre vanliga (0,1)	0,1
	Hypertoni [†]	Mycket vanliga (11,9)	4,9
	Epistaxis	Vanliga (8,0)	0,3
Magtarmkanalen	Diarré	Mycket vanliga (36,7)	2,6
	Illamående	Mycket vanliga (21,8)	0,8
	Förstoppning	Mycket vanliga (15,2)	0,1
	Buksmärtor [†]	Mycket vanliga (14,5)	1,2
	Kräkningar	Mycket vanliga (14,0)	0,7
Hud och subkutan vävnad	Utslag [†]	Mycket vanliga (20,3)	0,9
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskuloskeletal smärta [†]	Mycket vanliga (31,9)	1,8
	Artralgi	Mycket vanliga (24,0)	0,9
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Fatigue	Mycket vanliga (23,6)	2,0
	Asteni	Vanliga (7,0)	0,9
Undersökningar och provtagningar[§] (Fynd baserade på testresultat)	Minskat hemoglobin [±]	Mycket vanliga (47,4)	10,8
	Minskat absolut antal neutrofiler [±]	Mycket vanliga (43,9)	24,0
	Minskat antal trombocyter [±]	Mycket vanliga (36,9)	9,5

*Enligt National Cancer Institute "Common Terminology Criteria for Adverse Events" (NCI CTCAE) version 4.03.

[†]Inkluderar multipel ADR-term.

[±]Representerar incidensen av laboratoriefynd, inte av rapporterade biverkningar.

[§]Presenterade som värdena för CTCAE-grader.

Tabell 5. Biverkningar* hos patienter med hematologiska maligniteter och som fick kombinationsbehandling med akalabrutinib (N = 1 095)

	Calquence + obinutuzumab N = 223		Calquence + BR N = 297		Calquence + venetoklax N = 291		Calquence + venetoklax + obinutuzumab N = 284	
MedDRA-organklass och MedDRA-term	Alla grader (%)	Grad ≥ 3* (%)	Alla grader (%)	Grad ≥ 3* (%)	Alla grader (%)	Grad ≥ 3* (%)	Alla grader (%)	Grad ≥ 3* (%)
Infektioner och infestationer								
Övre luftvägsinfektion	Mycket vanliga (31,4)	1,8	Mycket vanliga (18,2)	0,3	Vanliga (8,2)	0,3	Vanliga (6,3)	0

	Calquence + obinutuzumab N = 223		Calquence + BR N = 297		Calquence + venetoklax N = 291		Calquence + venetoklax + obinutuzumab N = 284	
MedDRA-organklass och MedDRA-term	Alla grader (%)	Grad ≥ 3* (%)	Alla grader (%)	Grad ≥ 3* (%)	Alla grader (%)	Grad ≥ 3* (%)	Alla grader (%)	Grad ≥ 3* (%)
Sinuit	Mycket vanliga (15,2)	0,4	Vanliga (6,4)	0	Vanliga (2,7)	0	Vanliga (2,5)	0
Nasofaryngit	Mycket vanliga (13,5)	0,4	Vanliga (5,4)	0	Vanliga (1,4)	0	Vanliga (1,1)	0
Urinvägsinfektion	Mycket vanliga (13)	0,9	Mycket vanliga (11,1)	1,7	Vanliga (3,1)	0	Vanliga (6,0)	0,4
Pneumoni	Mycket vanliga (10,8)	5,4	Mycket vanliga (16,2)	8,8	Vanliga (3,8)	1,4	Vanliga (5,3)	3,9
Bronkit	Vanliga (9,9)	0	Vanliga (6,4)	0,3	Vanliga (2,1)	0	Vanliga (2,5)	0
Herpesvirusinfektioner [†]	Vanliga (6,7)	1,3	Mycket vanliga (12,8)	1,0	Vanliga (4,8)	0	Vanliga (3,5)	0,4
Progressiv multifokal leukoencefalopati	Mindre vanliga (0,4)	0,4	Ingen känd frekvens	0	Ingen känd frekvens	0	Ingen känd frekvens	0
Hepatit B-reakivering	Mindre vanliga (0,9)	0,1	Vanliga (1,3)	0,3	Ingen känd frekvens	0	Ingen känd frekvens	0
Aspergillusinfektioner [†]	Ingen känd frekvens	0	Mindre vanliga (0,3)	0,3	Ingen känd frekvens	0	Mindre vanliga (0,4)	0,4
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade								
Ny primär malignitet [†]	Mycket vanliga (13)	4,0	Mycket vanliga (17,8)	7,4	Vanliga (5,2)	1,7	Vanliga (4,2)	1,8
Icke-melanom hudmalignitet [†]	Vanliga (7,6)	0,4	Mycket vanliga (11,1)	2,0	Vanliga (3,1)	0	Vanliga (1,8)	0,4
Ny primär malignitet, exklusive icke-melanom hudmalignitet [†]	Vanliga (6,3)	3,6	Vanliga (9,8)	5,4	Vanliga (2,7)	1,7	Vanliga (2,5)	1,4
Blodet och lymfsystemet								
Neutropeni [†]	Mycket vanliga (31,8)	30	Mycket vanliga (54,9)	50,2	Mycket vanliga (37,1)	32,3	Mycket vanliga (50,4)	46,1
Trombocytopeni [†]	Mycket vanliga (13,9)	9	Mycket vanliga (22,9)	9,8	Vanliga (5,8)	2,1	Mycket vanliga (12,3)	9,2

	Calquence + obinutuzumab N = 223		Calquence + BR N = 297		Calquence + venetoklax N = 291		Calquence + venetoklax + obinutuzumab N = 284	
MedDRA-organklass och MedDRA-term	Alla grader (%)	Grad ≥ 3* (%)	Alla grader (%)	Grad ≥ 3* (%)	Alla grader (%)	Grad ≥ 3* (%)	Alla grader (%)	Grad ≥ 3* (%)
Anemi [†]	Mycket vanliga (11,7)	5,8	Mycket vanliga (24,2)	9,4	Vanliga (6,9)	3,8	Vanliga (4,6)	2,1
Lymfocytos	Mindre vanliga (0,4)	0,4	Mindre vanliga (0,7)	0	Ingen känd frekvens	0	Mindre vanliga (0,7)	0,4
Metabolism och nutrition								
Tumörlyssyndrom	Vanliga (1,8)	1,3	Vanliga (1,3)	1,3	Mindre vanliga (0,3)	0,3	Mindre vanliga (0,4)	0,4
Centrala och perifera nervsystemet								
Huvudvärk	Mycket vanliga (43)	0,9	Mycket vanliga (30,3)	1,3	Mycket vanliga (35,1)	1,4	Mycket vanliga (28,2)	0,4
Yrsel	Mycket vanliga (23,8)	0	Mycket vanliga (14,5)	0,7	Vanliga (5,5)	0	Vanliga (6,7)	0
Hjärtat								
Förmaksflimmer/fladder [†]	Vanliga (3,1)	0,9	Vanliga (6,7)	4,0	Mindre vanliga (0,7)	0,3	Vanliga (2,1)	0,7
Blodkärl								
Blåmärken [†]	Mycket vanliga (38,6)	0	Mycket vanliga (14,1)	0,3	Mycket vanliga (20,6)	0	Mycket vanliga (21,8)	0
Kontusion	Mycket vanliga (27,4)	0	Mycket vanliga (11,1)	0	Mycket vanliga (14,1)	0	Mycket vanliga (16,2)	0
Petekier	Mycket vanliga (11,2)	0	Vanliga (2,0)	0	Vanliga (4,8)	0	Vanliga (5,3)	0
Ekkymoser	Vanliga (3,1)	0	Vanliga (3,0)	0,3	Vanliga (2,7)	0	Vanliga (3,9)	0

	Calquence + obinutuzumab N = 223		Calquence + BR N = 297		Calquence + venetoklax N = 291		Calquence + venetoklax + obinutuzumab N = 284	
MedDRA-organklass och MedDRA-term	Alla grader (%)	Grad ≥ 3* (%)	Alla grader (%)	Grad ≥ 3* (%)	Alla grader (%)	Grad ≥ 3* (%)	Alla grader (%)	Grad ≥ 3* (%)
Blödningar/hematom [†]	Mycket vanliga (17,5)	1,3	Mycket vanliga (15,5)	1,0	Vanliga (8,9)	0,7	Vanliga (8,5)	1,1
Gastrointestinal blödning	Vanliga (3,6)	0,9	Mindre vanliga (0,3)	0	Mindre vanliga (0,7)	0,3	Ingen känd frekvens	0
Intrakraniell blödning	Mindre vanliga (0,9)	0	Ingen känd frekvens	0	Ingen känd frekvens	0	Ingen känd frekvens	0
Hypertoni [†]	Mycket vanliga (13,5)	3,6	Mycket vanliga (12,5)	5,7	Vanliga (4,1)	2,7	Vanliga (3,9)	2,1
Epistaxis	Vanliga (8,5)	0	Vanliga (2,7)	0	Vanliga (1,7)	0	Vanliga (4,2)	0
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum								
Pneumoni [‡]	-	-	Vanliga (2,4)	0,3	-	-	-	-
Magtarmkanalen								
Diarré	Mycket vanliga (43,9)	4,5	Mycket vanliga (37,4)	3,0	Mycket vanliga (32,6)	1,7	Mycket vanliga (36,3)	1,4
Illamående	Mycket vanliga (26,9)	0	Mycket vanliga (42,8)	1,3	Mycket vanliga (14,8)	0	Mycket vanliga (21,8)	0,7
Förstoppning	Mycket vanliga (20,2)	0	Mycket vanliga (24,6)	1,0	Vanliga (6,5)	0,3	Vanliga (8,1)	0
Kräkningar	Mycket vanliga (19,3)	0,9	Mycket vanliga (25,6)	0,7	Vanliga (5,5)	0	Vanliga (6,7)	0
Buksmärt [†]	Mycket vanliga (14,8)	1,3	Mycket vanliga (12,1)	2,0	Vanliga (7,9)	1,0	Vanliga (8,1)	0,7
Hud och subkutan vävnad								
Utslag [†]	Mycket vanliga (30,9)	1,8	Mycket vanliga (39,1)	9,8	Mycket vanliga (12,0)	0,3	Mycket vanliga (16,2)	1,1

	Calquence + obinutuzumab N = 223		Calquence + BR N = 297		Calquence + venetoklax N = 291		Calquence + venetoklax + obinutuzumab N = 284	
MedDRA-organklass och MedDRA-term	Alla grader (%)	Grad ≥ 3* (%)	Alla grader (%)	Grad ≥ 3* (%)	Alla grader (%)	Grad ≥ 3* (%)	Alla grader (%)	Grad ≥ 3* (%)
Muskuloskeletala systemet och bindväv								
Muskuloskeletala smärta [†]	Mycket vanliga (44,8)	2,2	Mycket vanliga (34,3)	3,7	Mycket vanliga (24,1)	0,7	Mycket vanliga (21,8)	1,1
Artralgi	Mycket vanliga (26,9)	1,3	Mycket vanliga (17,5)	0,7	Mycket vanliga (12,7)	1,0	Mycket vanliga (10,9)	0,4
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället								
Trötthet	Mycket vanliga (30,5)	1,8	Mycket vanliga (29,3)	2,7	Mycket vanliga (14,8)	0,3	Mycket vanliga (14,4)	0
Asteni	Vanliga (7,6)	0,4	Mycket vanliga (10,4)	1,0	Vanliga (4,1)	0	Vanliga (3,2)	0
Undersökningar och provtagningar[¶]								
Minskat absolut antal neutrofiler [§]	Mycket vanliga (57,4)	35	Mycket vanliga (76,8)	56,6	Mycket vanliga (78,0)	38,1	Mycket vanliga (81,7)	53,5
Minskat antal trombocyter [§]	Mycket vanliga (46,2)	10,8	Mycket vanliga (69,4)	17,8	Mycket vanliga (42,6)	5,2	Mycket vanliga (54,9)	13,7
Minskat hemoglobin [§]	Mycket vanliga (43,9)	9	Mycket vanliga (79,5)	10,8	Mycket vanliga (34,7)	6,5	Mycket vanliga (45,8)	3,5
Förhöjt alaninaminotransferas [‡]	-	-	Vanliga (9,1)	4,4	-	-	-	-
Förhöjt aspartataminotransferas [‡]	-	-	Vanliga (8,1)	3,0	-	-	-	-

*Enligt National Cancer Institute "Common Terminology Criteria for Adverse Events" (NCI CTCAE) version 4.03.

[†]Inkluderar multipla ADR-termer.

[±]Ett fall med dödlig utgång rapporterades.

[§]Representerar incidensen av laboratoriefynd, inte av rapporterade biverkningar.

[¶]Presenterade som värdena för CTCAE-grader.

[‡]Biverkning endast i armen med Calquence + BR i ECHO-studien.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Allvarliga infektioner vid behandling av patienter med Calquence i kombination med venetoklax med eller utan obinutuzumab

Av de 291 patienter som behandlades med Calquence i kombination med venetoklax rapporterades allvarliga (grad ≥ 3) infektioner hos 12,4 % av patienterna (oftast rapporterades covid-19 eller covid-

19-pneumoni). Dödliga infektioner inträffade hos 3,1 % av patienterna (oftast rapporterades covid-19 eller covid-19-pneumoni).

Av de 284 patienter som behandlades med Calquence i kombination med venetoklax och obinutuzumab rapporterades allvarliga (grad ≥ 3) infektioner hos 23,6 % av patienterna (oftast rapporterades covid-19 eller covid-19-pneumoni). Dödliga infektioner inträffade hos 5,6 % av patienterna (oftast rapporterades covid-19 eller covid-19-pneumoni).

Utsättning och dosreduktion på grund av biverkningar

Av de 1 478 patienter som behandlades med Calquence monoterapi rapporterades utsättning på grund av biverkningar hos 14,6 % av patienterna. De huvudsakliga biverkningarna inkluderade pneumoni, trombocytopeni och diarré. Dosreduktion på grund av biverkningar rapporterades hos 5,9 % av patienterna. De huvudsakliga biverkningarna inkluderade hepatit B-reaktivering, sepsis och diarré.

Av de 223 patienter som behandlades med Calquence i kombination med obinutuzumab rapporterades utsättning av Calquence på grund av biverkningar hos 10,8 % av patienterna. De huvudsakliga biverkningarna inkluderade pneumoni, trombocytopeni och diarré. Dosreduktion på grund av biverkningar rapporterades hos 6,7 % av patienterna. De huvudsakliga biverkningarna inkluderade neutropeni, diarré och kräkningar.

Av de 291 patienter som behandlades med Calquence i kombination med venetoklax rapporterades utsättning av Calquence på grund av biverkningar hos 7,6 % av patienterna och dosreduktion av Calquence på grund av biverkningar hos 5,8 % av patienterna. De huvudsakliga biverkningarna som ledde till utsättning inkluderade covid-19-pneumoni och covid-19 och den biverkning som ledde till dosreduktion var neutropeni.

Av de 284 patienter som behandlades med Calquence i kombination med venetoklax och obinutuzumab rapporterades utsättning av Calquence på grund av biverkningar hos 13,7 % av patienterna och dosreduktioner av Calquence på grund av biverkningar rapporterades hos 6,3 % av patienterna. De huvudsakliga biverkningarna som ledde till utsättning inkluderade covid-19-pneumoni och covid-19 och den biverkning som ledde till dosreduktion var neutropeni.

Av de 297 patienter som behandlades med Calquence i kombination med bendamustin och rituximab rapporterades utsättning av Calquence på grund av biverkningar hos 42,8 % av patienterna. De huvudsakliga biverkningarna inkluderade covid-19, covid-19-pneumoni, neutropeni och pneumoni. Dosreduktion på grund av biverkningar rapporterades hos 10,1 % av patienterna. De huvudsakliga biverkningarna inkluderade neutropeni och illamående.

Äldre

Av de 1 478 patienterna i kliniska studier med Calquence monoterapi var 42 % över 65 år och under 75 år och 20,6 % var 75 år eller äldre. Inga kliniskt relevanta skillnader i säkerhet eller effekt observerades mellan patienter ≥ 65 år och yngre.

Av de 223 patienterna i kliniska studier med Calquence i kombination med obinutuzumab-behandling var 47 % över 65 år och under 75 år och 26 % var 75 år eller äldre. Inga kliniskt relevanta skillnader i säkerhet eller effekt observerades mellan patienter ≥ 65 år och yngre.

Av de 291 patienter som behandlades med Calquence i kombination med venetoklax var 28,9 % över 65 år och under 75 år och 4,5 % var 75 år eller äldre. Inga kliniskt relevanta skillnader i säkerhet eller effekt observerades mellan patienter ≥ 65 år och yngre.

Av de 284 patienter som behandlades med Calquence i kombination med venetoklax och obinutuzumab var 24 % över 65 år och under 75 år och 6,3 % var 75 år eller äldre. Inga kliniskt relevanta skillnader i säkerhet eller effekt observerades mellan patienter ≥ 65 år och yngre.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik behandling vid överdosering av akalabrutinib och symtom på överdos har inte fastställts. I händelse av överdos måste patienten övervakas noga för tecken eller symtom på biverkningar och lämplig behandling sättas in.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01EL02.

Verkningsmekanism

Akalabrutinib är en selektiv hämmare av Brutons tyrosinkinasa (BTK). BTK är en signalmolekyl i B-cellens antigenreceptor (BCR) och cytokinreceptorernas signalvägar. Hos B-celler resulterar BTK-signalering i överlevnad och proliferation av B-cellerna, och krävs för cell-adhesion, transport och kemotaxis.

Akalabrutinib och dess aktiva metabolit ACP-5862 bildar en kovalent bindning med en cysteinrest i BTK:s aktiva del ("active site") vilket leder till en irreversibel inaktivering av BTK med minimala interaktioner utanför målet.

Farmakodynamisk effekt

Hos patienter med B-cells maligniteter som behandlats med akalabrutinib 100 mg två gånger dagligen bibehölls medianbeläggning av BTK i perifert blod på ≥ 95 % i 12 timmar vid steady state, vilket resulterade i inaktivering av BTK under hela det rekommenderade dosintervallet.

Hjärtelektrofysiologi

Effekten av akalabrutinib på QTc-intervallet utvärderades hos 46 friska frivilliga män och kvinnor i en grundlig, randomiserad, dubbelblind QT-studie med placebo och positiva kontroller. Vid en supratherapeutisk dos, 4 gånger den högsta rekommenderade dosen, förlängde Calquence inte QT/QTc-intervallet i någon kliniskt relevant utsträckning (t.ex. inte 10 ms eller mer) (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.3).

Klinisk effekt och säkerhet

Patienter med tidigare obehandlad KLL

Calquence som monoterapi eller i kombination med obinutuzumab

Säkerhet och effekt av Calquence som monoterapi eller i kombination med obinutuzumab på tidigare obehandlad KLL utvärderades i en randomiserad, multicenter, öppen fas 3-studie (ELEVATE-TN) på 535 patienter. Patienterna fick Calquence plus obinutuzumab, Calquence monoterapi eller obinutuzumab plus klorambucil. Patienter som var 65 år eller äldre, eller mellan 18 och 65 år med samtidiga sjukdomar inkluderades i ELEVATE-TN, 27,9 % av patienterna hade kreatininclearance (CrCl) på < 60 ml/min. Av de patienter som var < 65 år hade 16,1 % en median CIRS-G (Cumulative

Illness Rating Score for Geriatrics) poäng på 8. Studien tillät patienter att få antitrombotiska läkemedel. Patienter som krävde behandling med antikoagulantia med warfarin eller ekvivalenta vitamin K-antagonister exkluderades.

Patienterna randomiserades till en av tre armar i förhållandet 1:1:1 och fick:

- Calquence plus obinutuzumab (Calquence+G): Calquence 100 mg administrerades två gånger dagligen med start i cykel 1 dag 1 fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Obinutuzumab administrerades med start i cykel 2 dag 1 i maximalt 6 behandlingscykler. Obinutuzumab 1 000 mg administrerades på dag 1 och 2 (100 mg dag 1 och 900 mg dag 2), 8 och 15 i cykel 2 följt av 1 000 mg dag 1 i cykel 3 upp till 7. Varje cykel var 28 dagar.
- Calquence monoterapi: Calquence 100 mg administrerades två gånger dagligen fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.
- Obinutuzumab plus klorambucil (GCLb): Obinutuzumab och klorambucil administrerades i maximalt 6 behandlingscykler. Obinutuzumab 1 000 mg administrerades dag 1 och 2 (100 mg dag 1 och 900 mg dag 2), 8 and 15 i cykel 1 följt av 1 000 mg dag 1 i cykel 2 upp till 6. Klorambucil 0,5 mg/kg administrerades dag 1 och 15 i cykel 1 upp till 6. Varje cykel var 28 dagar.

Patienterna stratifierades med avseende på mutationsstatus för 17p-deletion (med eller utan), funktionsstatus enligt ECOG (0 eller 1 mot 2) och geografisk region (Nordamerika och västra Europa mot andra regioner). Efter bekräftad sjukdomsprogression hade 45 patienter som randomiserats till GCLb-armen gått över till Calquence monoterapi. Tabell 6 sammanfattar demografi- och sjukdomskaraktistika för studiepopulationen vid baslinjen.

Tabell 6. Patientkaraktistika vid baslinjen hos (ELEVATE-TN) patienter med tidigare obehandlad KLL

Karakteristika	Calquence plus obinutuzumab N=179	Calquence monoterapi N=179	Obinutuzumab plus klorambucil N=177
Ålder, år; median (intervall)	70 (41-88)	70 (44-87)	71 (46-91)
Män; %	62	62	59,9
Kaukasier; %	91,6	95	93,2
ECOG funktionsstatus 0-1; %	94,4	92,2	94,4
Mediantid från diagnos (månader)	30,5	24,4	30,7
Stor tumörbörda med noder ≥ 5 cm; %	25,7	38	31,1
Cytogenetik/FISH-kategori; %			
17p-deletion	9,5	8,9	9
11q-deletion	17,3	17,3	18,6
TP53-mutation	11,7	10,6	11,9
Omurerad IGHV	57,5	66,5	65,5
Komplex karyotyp (≥ 3 abnormaliteter)	16,2	17,3	18,1
Rai-stadium; %			
0	1,7	0	0,6
I	30,2	26,8	28,2
II	20,1	24,6	27,1
III	26,8	27,9	22,6
IV	21,2	20,7	21,5

Primärt effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS) med Calquence+G-arm jämfört med GCLb-arm utvärderat av en oberoende granskningskommitté (Independent Review Committee, IRC) enligt International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia (IWCLL) 2008-kriterier med förtydligande om behandlingsrelaterad lymfocytos (Cheson 2012) inorporerat. Med en median uppföljning på 28,3 månader, PFS enligt IRC visade på en 90 % statistiskt signifikant minskad risk för

sjukdomsprogression eller död för tidigare obehandlade patienter i Calquence+G-armen jämfört med GClb-armen. Effekresultaten presenteras i tabell 7.

Tabell 7. Effekresultat enligt IRC-utvärdering för (ELEVATE-TN) patienter med KLL

	Calquence plus obinutuzumab N=179	Calquence monoterapi N=179	Obinutuzumab plus klorambucil N=177
Progressionsfri överlevnad*			
Antal händelser (%)	14 (7,8)	26 (14,5)	93 (52,5)
PD, n (%)	9 (5)	20 (11,2)	82 (46,3)
Antal dödsfall (%)	5 (2,8)	6 (3,4)	11 (6,2)
Median (95 % KI), månader	NR	NR (34,2, NR)	22,6 (20,2, 27,6)
HR [†] (95 % KI)	0,10 (0,06, 0,17)	0,20 (0,13, 0,30)	-
P-värde	< 0,0001	< 0,0001	-
24 månaders upp- skattning, % (95 % KI)	92,7 (87,4, 95,8)	87,3 (80,9, 91,7)	46,7 (38,5, 54,6)
Total överlevnad (OS)^a			
Antal dödsfall (%)	9 (5)	11 (6,1)	17 (9,6)
Riskkvot (Hazard Ratio) (95 % KI) [†]	0,47 (0,21, 1,06)	0,60 (0,28, 1,27)	-
Bästa totala respons* (CR + CRi + nPR + PR)			
ORR, n (%) (95 % KI)	168 (93,9) (89,3, 96,5)	153 (85,5) (79,6, 89,9)	139 (78,5) (71,9, 83,9)
P-värde	< 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)

KI=konfidensintervall; HR=riskkvot (hazard ratio); NR=ej uppnådd (not reached); CR=komplett respons; CRi=komplett respons med ofullständig normalisering av blodvärden; nPR=nodulär partiell respons; PR=partiell respons; PD=progressiv sjukdom.

*Enligt IRC-utvärdering.

[†]Baserat på stratifierad Cox-Proportional-Hazards-modell.

^a Median OS uppnåddes ej i båda armarna.

PFS-resultaten för Calquence med eller utan obinutuzumab var likvärdiga mellan subgrupperna, inklusive höga riskfaktorer. I KLL-populationen med hög risk (17p-deletion, 11q-deletion, TP53-mutation eller omuterad IGHV), var PFS HRs för Calquence med eller utan obinutuzumab jämfört med obinutuzumab plus klorambucil 0,08 [95 % KI (0,04, 0,15)] respektive 0,13 [95% KI (0,08, 0,21)].

Tabell 8. Subgruppsanalys av PFS (Studie ELEVATE-TN)

	Calquence monoterapi			Calquence+G		
	N	Risk- kvot (HR)	95 % KI	N	Riskkvot (HR)	95 % KI
Alla patienter	179	0,20	(0,13, 0,30)	179	0,10	(0,06, 0,17)
Del 17P						
Ja	19	0,20	(0,06, 0,64)	21	0,13	(0,04, 0,46)
Nej	160	0,20	(0,12, 0,31)	158	0,09	(0,05, 0,17)

	Calquence monoterapi			Calquence+G		
	N	Riskkvot (HR)	95 % KI	N	Riskkvot (HR)	95 % KI
TP53-mutation						
Ja	19	0,15	(0,05, 0,46)	21	0,04	(0,01, 0,22)
Nej	160	0,20	(0,12, 0,32)	158	0,11	(0,06, 0,20)
Del 17P och / eller TP53-mutation						
Ja	23	0,23	(0,09, 0,61)	25	0,10	(0,03, 0,34)
Nej	156	0,19	(0,11, 0,31)	154	0,10	(0,05, 0,18)
IGHV-mutation						
Muterad	58	0,69	(0,31, 1,56)	74	0,15	(0,04, 0,52)
Omuterad	119	0,11	(0,07, 0,19)	103	0,08	(0,04, 0,16)
Del 11q						
Ja	31	0,07	(0,02, 0,22)	31	0,09	(0,03, 0,26)
Nej	148	0,26	(0,16, 0,41)	148	0,10	(0,05, 0,20)
Komplex Karyotyp						
Ja	31	0,10	(0,03, 0,33)	29	0,09	(0,03, 0,29)
Nej	117	0,27	(0,16, 0,46)	126	0,11	(0,05, 0,21)

Avseende långtidsdata var mediantiden för uppföljning 58,2 månader för Calquence+G-armen, 58,1 månader för Calquence-armen och 58,2 månader för GClb-armen. Prövarutvärderad (INV-utvärderad) median PFS uppnåddes inte i Calquence+G-armen eller Calquence monoterapiarmen, och i GClb-armen var den 27,8 månader. Vid senaste brytdatum för datainsamling överfördes totalt 72 patienter (40,7 %) som ursprungligen hade randomiserats till GClb-armen till Calquence monoterapi. Median total överlevnad uppnåddes inte i någon arm, och det totala antalet dödsfall var 76: 18 (10,1 %) i Calquence+G-armen, 30 (16,8 %) i Calquence monoterapiarmen och 28 (15,8 %) i GClb-armen.

Tabell 9. Effektergebnat enligt INV-utvärdering hos (ELEVATE-TN) patienter med KLL

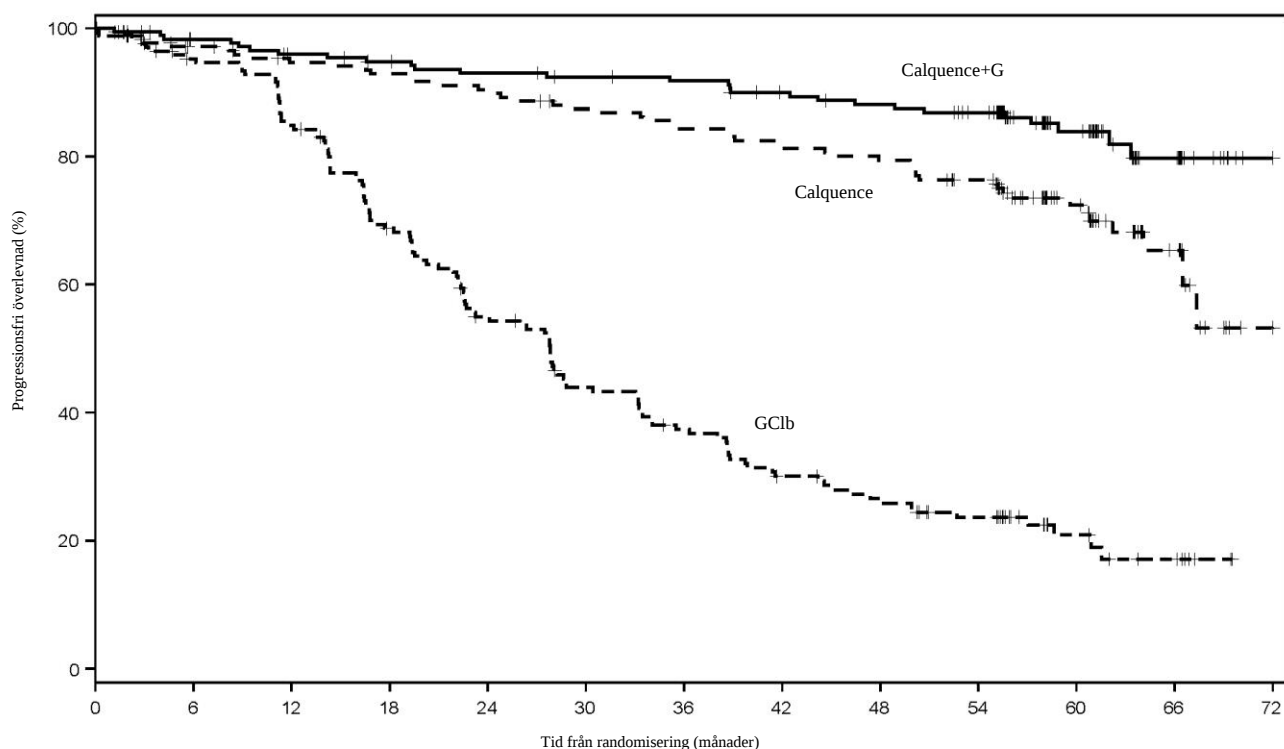
	Calquence plus obinutuzumab N=179	Calquence monoterapi N=179	Obinutuzumab plus klorambucil N=177
Progressionsfri överlevnad			
Antal händelser (%)	27 (15,1)	50 (27,9)	124 (70,1)
PD, n (%)	14 (7,8)	30 (16,8)	112 (63,3)
Antal dödsfall (%)	13 (7,3)	20 (11,2)	12 (6,8)
Median (95 % KI), månader*	NR	NR (66,5, NR)	27,8 (22,6, 33,2)
HR [†] (95 % KI)	0,11 (0,07, 0,16)	0,21 (0,15, 0,30)	-
Total överlevnad (OS)			
Antal dödsfall (%)	18 (10,1)	30 (16,8)	28 (15,8)
Riskkvot (95 % KI) [†]	0,55 (0,30, 0,99)	0,98 (0,58, 1,64)	-

KI=konfidensintervall; HR=riskkvot (hazard ratio); NR=ej uppnådd (not reached)

*95 % konfidensintervall baserat på Kaplan-Meier-utvärdering.

†Utvärdering baserad på stratifierad Cox-Proportional-Hazards-modell för riskkvot (95 % KI) stratifierad med avseende på 17p-deletionstatus (ja vs nej).

Figur 1. Kaplan-Meier-kurva över INV-utvärderad PFS hos (ELEVATE-TN) patienter med KLL (ITT-population)



Månad	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

Patienter med tidigare obehandlad KLL - fast behandlingstid

Calquence i kombination med venetoklax med eller utan obinutuzumab

Säkerhet och effekt av Calquence i kombination med venetoklax med eller utan obinutuzumab vid tidigare obehandlad KLL utvärderades i en randomiserad, öppen multicenterstudie i fas 3 (AMPLIFY) på 867 patienter. Patienterna fick Calquence plus venetoklax, Calquence plus venetoklax och obinutuzumab, eller prövarens val av kemoimmunterapi, antingen FCR (fludarabin plus cyklofosfamid plus rituximab) eller BR (bendamustin plus rituximab). AMPLIFY inkluderade patienter med tidigare obehandlad KLL utan del(17p)- eller TP53-mutation som var 18 år och äldre. Studien tillät patienter att få antitrombotiska läkemedel förutom warfarin och andra vitamin K-antagonister.

Patienterna randomiserades till en av tre armar i förhållandet 1:1:1 och fick:

- Calquence plus venetoklax (AV): Calquence 100 mg administrerades två gånger dagligen med start i cykel 1 dag 1 i totalt 14 cykler eller fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Dag 1 i cykel 3 påbörjade patienterna det 5 veckor långa dositreringsschemat för venetoklax med en startdos på 20 mg och en dosökning en gång i veckan till 50 mg, 100 mg, 200 mg och slutligen 400 mg en gång dagligen. Venetoklax administrerades i totalt 12 cykler. Varje cykel var 28 dagar.
- Calquence plus venetoklax plus obinutuzumab (AVO): Calquence 100 mg administrerades två gånger dagligen med start i cykel 1 dag 1 i totalt 14 cykler eller fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Dag 1 i cykel 3 påbörjade patienterna det 5 veckor långa dositreringsschemat för venetoklax med en startdos på 20 mg och en dosökning en gång i

veckan till 50 mg, 100 mg, 200 mg och slutligen 400 mg en gång dagligen. Venetoklax administrerades i totalt 12 cykler. Obinutuzumab 1 000 mg administrerades på dag 1 eller dag 1 och 2 (100 mg dag 1 och 900 mg dag 1 eller 2), 8 och 15 i cykel 2 följt av 1 000 mg dag 1 i cykel 3-7. Varje cykel var 28 dagar.

- Prövarens val av kemoimmunterapi (FCR/BR):
 - Fludarabin plus cyklofosfamid plus rituximab (FCR): Fludarabin (25 mg/m²) och cyklofosfamid (250 mg/m²) administrerades dag 1-3 i upp till maximalt 6 cykler. Rituximab administrerades i en dos på 375 mg/m² dag 1 i cykel 1 och 500 mg/m² dag 1 i cykel 2 upp till 6. Varje cykel var 28 dagar.
 - Bendamustin plus rituximab (BR): Bendamustin 90 mg/m² administrerades dag 1 och 2 i upp till maximalt 6 cykler. Rituximab administrerades i en dos på 375 mg/m² dag 1 i cykel 1 och 500 mg/m² dag 1 i cykel 2 upp till 6. Varje cykel var 28 dagar.

Patienterna stratifierades med avseende på ålder (> 65 år eller ≤ 65 år), IGHV-mutationsstatus (muterad mot omuterad), Rai-stadium (hög risk [≥ 3] mot icke-hög risk) och geografisk region (Nordamerika och västra Europa mot andra regioner). Tabell 10 sammanfattar demografi- och sjukdomskaraktistika för studiepopulationen vid baslinjen.

Tabell 10. Patientkaraktistika vid baslinjen hos (AMPLIFY) patienter med tidigare obehandlad KLL

Karaktistika	AV N = 291	AVO N = 286	FCR/BR N = 290
Ålder, år; median (intervall)	61 (31-84)	61 (29-81)	61 (26-86)
Män; %	61,2	69,2	63,1
Kaukasier; %	91,1	86,7	86,9
ECOG-funktionsstatus 0–1; %	90,0	95,1	90,3
Mediantid från diagnos till randomisering (månader)	28,5	26,1	29,6
Stor tumörbörda med noder ≥ 5 cm; %	38,8	35,0	42,8
Cytogenetik/FISH-kategori; %			
11q-deletion	17,5	19,6	15,9
Komplex karyotyp (≥ 3 abnormaliteter)	15,5	16,1	14,5
Omuterad IGHV; %	57,4	59,1	59,3
Rai-stadium; %			
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

Primärt effektmått var PFS för AV jämfört med prövarens val av kemoimmunterapi (FCR/BR), IRC-utvärderat enligt IWCLL 2018-kriterier. Ytterligare effektmått var IRC-utvärderat PFS för AVO jämfört med prövarens val (FCR/BR) samt OS för både AV jämfört med prövarens val (FCR/BR) och AVO jämfört med prövarens val (FCR/BR).

Effektresultaten presenteras i tabell 11. Kaplan-Meier-kurvan över IRC-PFS visas i figur 2.

Tabell 11. Effektergebnat hos (AMPLIFY) patienter med tidigare obehandlad KLL

	AV N = 291	AVO N = 286	FCR/BR ^a N = 290
Progressionsfri överlevnad*			
Antal händelser (%)	89 (30,6)	56 (19,6)	95 (32,8)
PD, n (%)	77 (26,5)	23 (8,0)	66 (22,8)
Antal dödsfall (%)	12 (4,1)	33 (11,5)	29 (10,0)
Median (95 % KI), månader	NC (51,1, NC)	NC (NC, NC)	47,6 (43,3, NC)
HR [†] (95 % KI)	0,65 (0,49, 0,87)	0,42 (0,30, 0,59)	-
P-värde	0,0038	< 0,0001	-
Total överlevnad^b			
Antal dödsfall (%)	23 (7,9)	37 (12,9)	44 (15,2)
HR [†] (95 % KI)	0,42 (0,25, 0,70) ^c	0,75 (0,48, 1,16)	-

NC = ej beräkningsbart (not calculable); KI=konfidensintervall; PD=progressiv sjukdom.

*Enligt IRC-utvärdering.

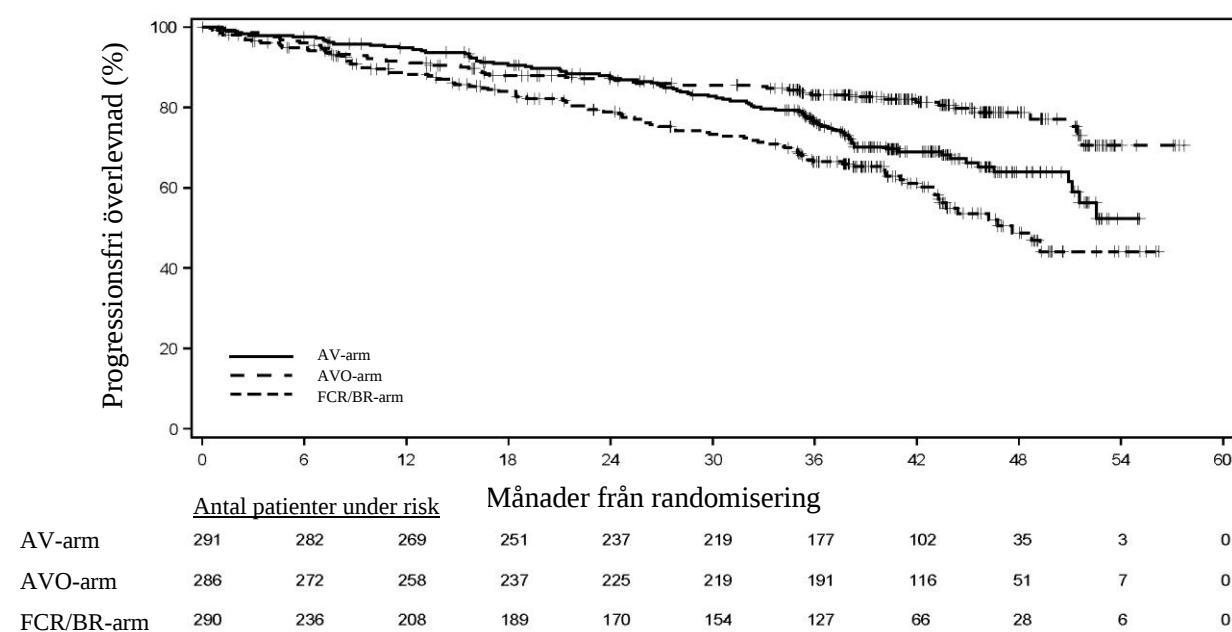
[†]Baserat på stratifierad Cox-Proportional-Hazards-modell.

^aEnligt prövarens val skulle 143 patienter få FCR och 147 patienter BR.

^bOS-data vid ytterligare 6 månaders uppföljning från interimanalys av PFS.

^cP-värdet är inte signifikant efter justering för multiplicitet.

Figur 2. Kaplan-Meier-kurva över IRC-utvärderad PFS hos (AMPLIFY) patienter med KLL (ITT-population)



Patienter med KLL som har fått åtminstone en tidigare behandling

Säkerhet och effekt av Calquence i återfallen eller refraktär KLL utvärderades i en randomiserad, multicenter, öppen fas 3-studie (ASCEND) på 310 patienter som hade fått minst en tidigare behandling utan BCL-2-hämmare eller B-cellsreceptorhämmare. Patienterna fick Calquence monoterapi eller prövarens val av antingen idelalisib plus rituximab eller bendamustin plus rituximab. Studien tillät patienter att få antitrombotiska läkemedel. Patienter som fick antingen antikoagulantia med warfarin eller ekvivalent vitamin K-antagonister exkluderades.

Patienterna randomiserades 1:1 och fick antingen:

- Calquence 100 mg två gånger dagligen fram till progression av sjukdom eller oacceptabel toxicitet, eller
- Prövarens val:
 - Idelalisib 150 mg två gånger dagligen i kombination med rituximab 375 mg/m² i.v. dag 1 i första cykeln, följt av 500 mg/m² i.v. varannan vecka i 4 doser, sedan var 4:e vecka i 3 doser, totalt 8 infusioner
 - Bendamustin 70 mg/m² (dag 1 och 2 i varje 28-dagars cykel) i kombination med rituximab (375 mg/m²/500 mg/m²) dag 1 i varje 28-dagars cykel i upp till 6 cykler

Patienterna stratifierades med avseende på mutationsstatus för 17p-deletion (med eller utan), funktionsstatus enligt ECOG (0 eller 1 mot 2) och antal tidigare behandlingar (1 till 3 mot ≥ 4). Efter bekräftad progression av sjukdom övergick 35 patienter som randomiserats enligt prövarens val till antingen idelalisib plus rituximab eller bendamustin plus rituximab, att behandlas med Calquence. Demografi- och sjukdomskaraktäristika för studiepopulationen vid baslinjen är sammanfattade i tabell 12.

Tabell 12. Patientkaraktäristika vid baslinjen hos (ASCEND) patienter med KLL

Karaktäristika	Calquence monoterapi N=155	Prövarens val av idelalisib + rituximab eller bendamustin + rituximab N=155
Ålder, år; median (intervall)	68 (32-89)	67 (34-90)
Män; %	69,7	64,5
Kaukasier; %	93,5	91,0
ECOG funktionsstatus; %		
0	37,4	35,5
1	50,3	51,0
2	12,3	13,5
Mediantid från diagnos (månader)	85,3	79,0
Stor tumörbörda med noder ≥ 5 cm; %	49,0	48,4
Medianantal tidigare KLL-behandlingar (intervall)	1 (1-8)	2 (1-10)
Antal tidigare KLL-behandlingar; %		
1	52,9	43,2
2	25,8	29,7
3	11,0	15,5
≥ 4	10,3	11,6
Cytogenetik/FISH-kategori; %		
17p-deletion	18,1	13,5
11q-deletion	25,2	28,4
TP53-mutation	25,2	21,9
Omuterad IGHV	76,1	80,6
Komplex karyotyp (≥ 3 abnormaliteter)	32,3	29,7
Rai Stage; %		
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

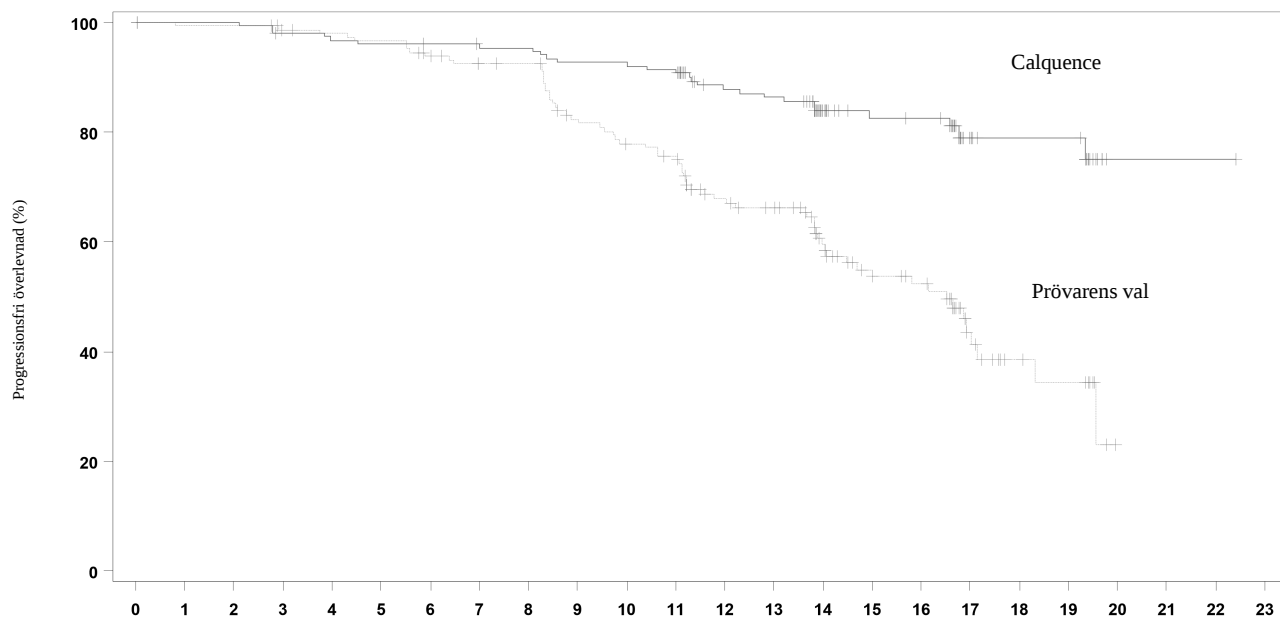
Primärt effektmått var PFS, utvärderat enligt IRC IWCLL 2008-kriterier med förtydligande om behandlingsrelaterad lymfocytos (Cheson 2012) inkorporerat. Med en median uppföljningstid på 16,1 månader visade PFS en statistiskt signifikant minskning i risk för död eller progression hos

patienter i Calquence-armen. Effektnresultat presenteras i tabell 13. Kaplan-Meierkurvan för PFS visas i figur 3.

Tabell 13. Effektnresultat enligt IRC-utvärdering för (ASCEND) patienter med KLL

	Calquence monoterapi N=155	Prövarens val av idelalisib + rituximab eller bendamustin + rituximab N=155
Progressionsfri överlevnad*		
Antal händelser (%)	27 (17,4)	68 (43,9)
PD, n (%)	19 (12,3)	59 (38,1)
Antal dödsfall (%)	8 (5,2)	9 (5,8)
Median (95 % KI), månader	NR	16,5 (14,0, 17,1)
HR [†] (95 % KI)	0,31 (0,20, 0,49)	
P-värde	< 0,0001	
15 månaders uppskattning, % (95 % KI)	82,6 (75,0, 88,1)	54,9 (45,4, 63,5)
Total överlevnad (OS)^a		
Antal dödsfall (%)	15 (9,7)	18 (11,6)
Riskkvot (Hazard Ratio) (95 % KI) [†]	0,84 (0, 42, 1,66)	-
Bästa totala respons* (CR + CRi + nPR + PR)**		
ORR, n (%) (95 % KI)	126 (81,3) (74,4, 86,6)	117 (75,5) (68,1, 81,6)
P-värde	0,2248	-
CR, n (%)	0	2 (1,3)
PR, n (%)	126 (81,3)	115 (74,2)
Varaktighet av respons (DoR)		
Median (95 % KI), månader	NR	13,6 (11,9, NR)
KI=konfidensintervall; HR=riskkvot (hazard ratio); NR=ej uppnådd (not reached); CR=komplett respons; CRi=komplett respons med ofullständig normalisering av blodvärden; nPR=nodulär partiell respons; PR=partiell respons; PD=progressiv sjukdom		
*Enligt IRC-utvärdering		
^a Median OS uppnåddes ej i båda armarna. P<0,6089 för OS.		
**CRi och nPR har värdet 0.		
[†] Baserat på stratifierad Cox-Proportional-Hazards-modell		

Figur 3. Kaplan-Meier-kurva över IRC-utvärderad PFS hos (ASCEND) patienter med KLL (ITT-population)



Tid från randomisering (månader)

Månad	Antal patienter under risk																			
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Calquence	155	153	153	149	147	146	145	143	143	139	139	137	131	116	73	61	60	55	51	48
Prövarens val	155	150	150	146	144	142	138	138	132	122	110	100	82	77	56	44	33	18	11	8

PFS-resultaten för Calquence var likvärdiga mellan subgrupperna, inklusive högriskfaktorer. I KLL-populationen med hög risk (17p-deletion, 11q-deletion, TP53-mutation och omuterad IGHV), var PFS HR för Calquence 0,27 [95 % KI (0,17, 0,44)].

Tabell 14. Subgruppsanalys av IRC-utvärderad PFS (ASCEND studien)

	Calquence monoterapi		
	N	Riskkvot	95 % KI
Alla patienter	155	0,30	(0,19, 0,48)
Del 17P			
Ja	28	0,21	(0,07, 0,68)
Nej	127	0,33	(0,21, 0,54)
TP53-mutation			
Ja	39	0,24	(0,11, 0,56)
Nej	113	0,33	(0,20, 0,57)
Del 17P eller TP53-mutation			
Ja	45	0,21	(0,09, 0,48)
Nej	108	0,36	(0,21, 0,61)
IGHV-mutation			
Muterad	33	0,32	(0,11, 0,94)
Omuterad	118	0,32	(0,19, 0,52)
Del 11q			
Ja	39	0,28	(0,11, 0,70)
Nej	116	0,31	(0,19, 0,53)
Komplex Karyotyp			
Ja	50	0,32	(0,16, 0,63)
Nej	97	0,23	(0,12, 0,44)

Vid slutlig analys, med en median uppföljningstid på 46,5 månader för Calquence och 45,3 månader för IR/BR, observerades en minskning med 72 % i risk för prövarutvärderad sjukdomsprogression eller död hos patienter i Calquence-armen. Den prövarutvärderade PFS medianen uppnåddes inte för Calquence och var 16,8 månader för IR/BR. Effektsresultat enligt INV (Investigator assessments) presenteras i tabell 15. Kaplan-Meier-kurvan för INV-utvärderad PFS visas i figur 4.

Tabell 15. Effektsresultat vid slutlig analys enligt INV-utvärdering för (ASCEND) patienter med KLL

	Calquence monoterapi N=155	Prövarens val av idelalisib + rituximab eller bendamustin + rituximab N=155
Progressionsfri överlevnad*		
Antal händelser (%)	62 (40,0)	119 (76,8)
PD, n (%)	43 (27,7)	102 (65,8)
Antal dödsfall (%)	19 (12,3)	17 (11,0)
Median (95 % KI), månader	NR	16,8 (14,1, 22,5)
HR [†] (95 % KI)	0,28 (0,20, 0,38)	
Total överlevnad (OS) ^a		
Antal dödsfall (%)	41 (26,5)	54 (34,8)
Riskkvot (Hazard Ratio) (95 % KI) [†]	0,69 (0,46, 1,04)	-

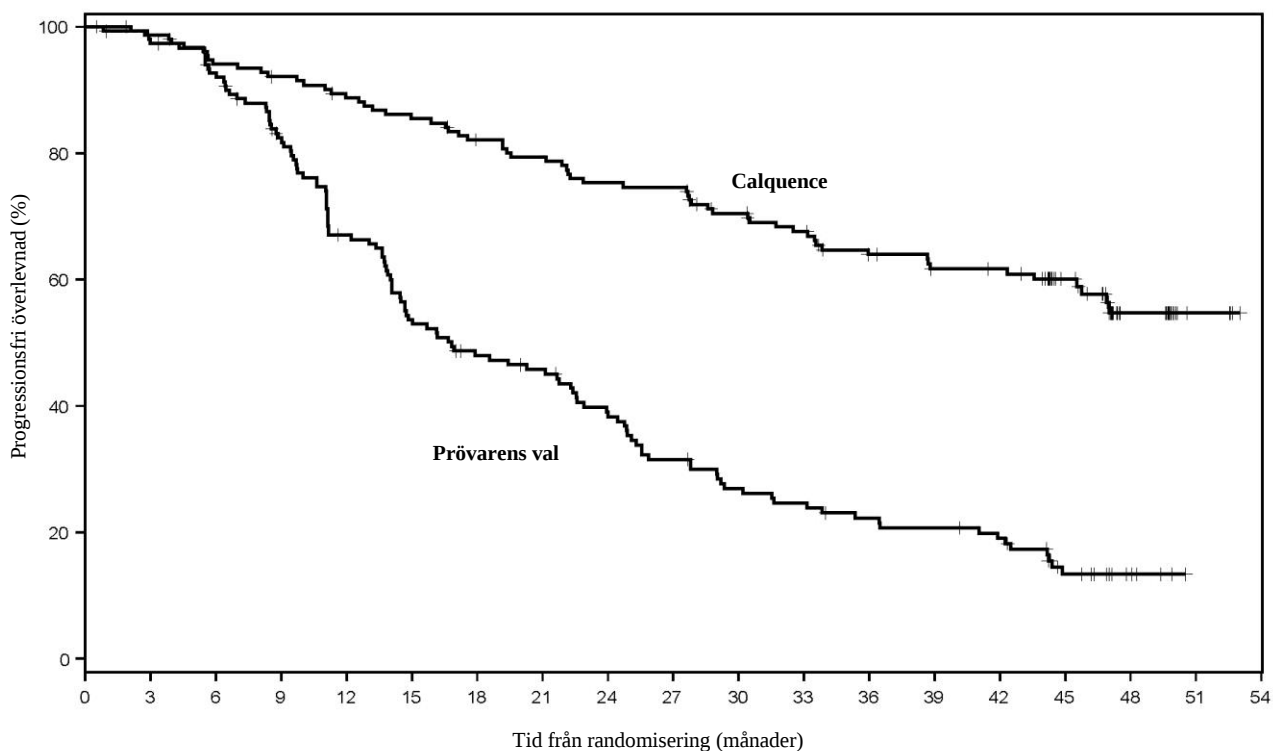
KI=konfidensintervall; HR=riskkvot (hazard ratio); NR=ej uppnådd (not reached); PD=progressiv sjukdom

*Enligt INV-utvärdering.

^a Median OS uppnåddes ej i båda armarna. P=0,0783 för OS.

[†] Baserat på stratifierad Cox-Proportional-Hazards-modell.

Figur 4. Kaplan-Meier-kurva över INV-utvärderad PFS vid slutlig analys hos (ASCEND) patienter med KLL



Månad	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
Prövarens val	155	147	138	118	95	76	66	62	52	42	35	32	28	26	23	12	5	0	

Vid slutlig analys var de prövarutvärderade PFS-resultaten för Calquence likvärdiga mellan subgrupperna, inklusive hög-riskfaktorer, och likvärdiga med den primära analysen.

Patienter med tidigare obehandlat MCL

Säkerhet och effekt av Calquence hos patienter med tidigare obehandlat MCL utvärderades i ECHO, en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie i fas 3. ECHO inkluderade 598 patienter i åldern 65 år och äldre med bekräftat MCL som tidigare inte behandlats.

Patienterna randomiserades till två armar i förhållandet 1:1 och fick:

- Calquence plus bendamustin och rituximab (Calquence + BR)-armen: Calquence 100 mg administrerades två gånger dagligen från dag 1 i cykel 1 kontinuerligt. Bendamustin 90 mg/m² administrerades intravenöst under 30 minuter dag 1 och 2 i varje 28-dagars cykel i 6 cykler. Rituximab 375 mg/m² administrerades intravenöst dag 1 i varje 28-dagars cykel i 6 cykler. Calquence + BR administrerades i maximalt 6 behandlingscykler (induktionsbehandling).
- Placebo plus bendamustin och rituximab (placebo + BR)-armen: Placebo administrerades två gånger dagligen från dag 1 i cykel 1 kontinuerligt. Bendamustin 90 mg/m² administrerades intravenöst under 30 minuter dag 1 och 2 i varje 28-dagars cykel i 6 cykler. Rituximab 375 mg/m² administrerades intravenöst dag 1 i varje 28-dagars cykel i 6 cykler. Placebo + BR administrerades i maximalt 6 behandlingscykler (induktionsbehandling).

Calquence eller placebo administrerades kontinuerligt fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Efter induktionsbehandlingen fick patienter som svarade på behandlingen (PR eller CR) underhållsbehandling med rituximab vid en dos på 375 mg/m² dag 1 i varannan cykel i maximalt 12 ytterligare doser upp till cykel 30. Patienter i armen med placebo + BR som hade bekräftad progressiv sjukdom (PD) var lämpliga att övergå till Calquence som monoterapi vid en dos på 100 mg två gånger dagligen fram till andra sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Randomiseringen av patienterna stratifierades med avseende på geografisk region (Nordamerika mot västra Europa mot andra regioner) och förenklat MIPI-poäng (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index) (0–3 mot 4–5 mot 6–11).

Medianåldern var 71 år (65–86), 70,7 % var män, 78,3 % var kaukasier, 93,1 % hade en ECOG-funktionsstatus på 0–1. Det förenklade MIPI-poänget var lågt (0–3) hos 33,1 %, måttligt (4–5) hos 42,8 % och högt (6–11) hos 24,1 % av patienterna. Totalt 37,7 % av patienterna hade en tumörbörda ≥ 5 cm och 86 % var i Ann Arbor-stadium IV. Aggressiva varianter av MCL, såsom blastiska och pleomorfa former, sågs hos 7,7 % respektive 5,5 % av patienterna. Totalt hade 47,8 % av patienterna Ki-67-poäng ≥ 30 %. Baslinjekarakteristika var likartade i båda armarna.

Primärt effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS) utvärderat av en oberoende granskningskommitté (Independent Review Committee, IRC) enligt 2014 Lugano-klassifikationen av non-Hodgkins lymfom (NHL) hos patienter med tidigare obehandlat MCL. Även total respons (ORR) bedömdes av en IRC.

IRC-utvärderad PFS utvärderades vid en medianuppföljning på 49,8 månader.

Med ytterligare 6 månaders uppföljning från den primära PFS-analysen och en medianuppföljning på 63,0 månader uppnåddes inte median total överlevnad i någon arm. Det totala antalet dödsfall var 218: 105 (35,1 %) i Calquence + BR-armen och 113 (37,8 %) i placebo + BR-armen. Effekresultaten presenteras i tabell 16. Kaplan-Meier-kurvorna över PFS visas i figur 5.

Tabell 16. Effekresultat hos patienter med tidigare obehandlat MCL i ECHO

	Calquence + BR N = 299	Placebo + BR N = 299
IRC--utvärderad PFS		

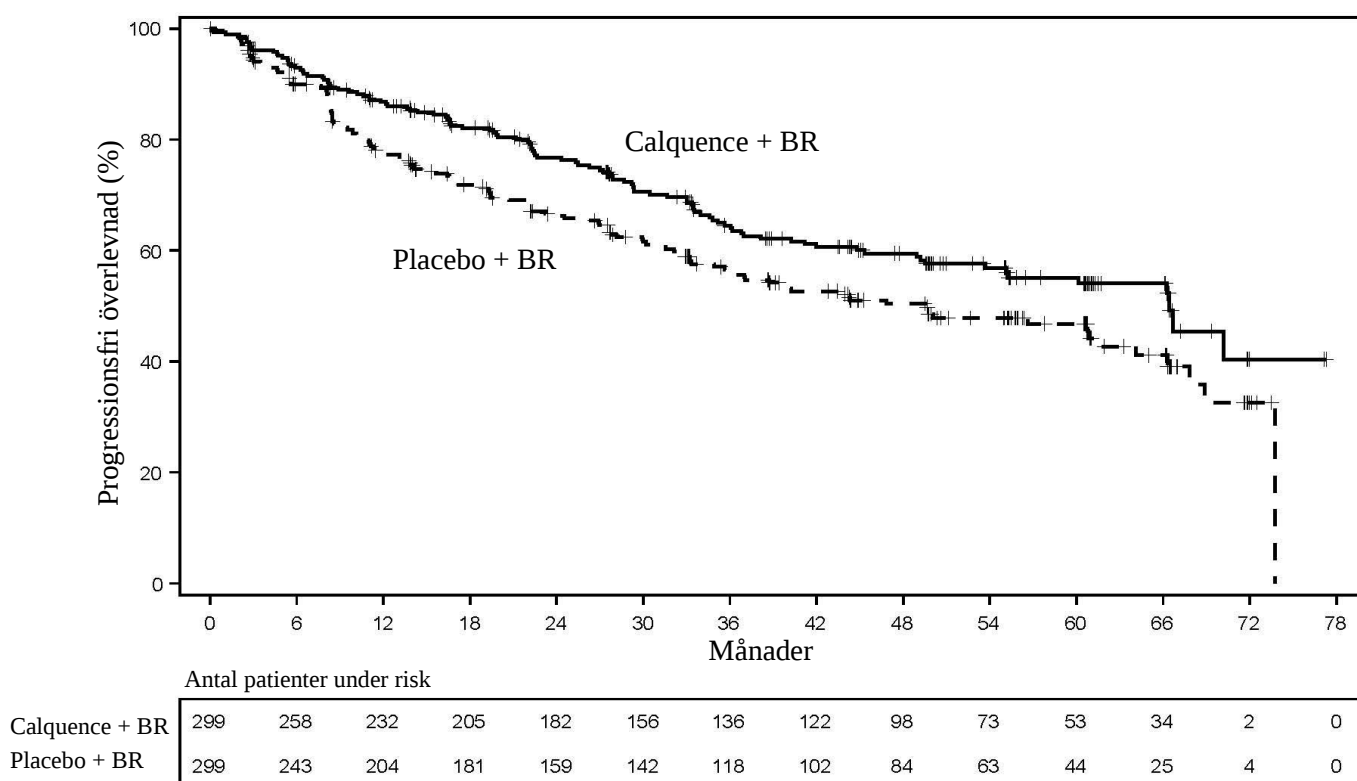
Median (95 % KI)	66,4 (55,1, NE)	49,6 (36,0, 64,1)
HR (95 % KI) (stratifierat)*	0,73 (0,57, 0,94)	
p-värde‡	0,0160	
IRC--utvärderad ORR		
CR + PR n (%)	272 (91,0)	263 (88,0)
95 % KI	87,3, 93,8	83,9, 91,3
CR n (%)	199 (66,6)	160 (53,5)
PR n (%)	73 (24,4)	103 (34,4)
p-värde	0,2196	-

* HR=riskkvot, CR=komplett respons, PR=partiell respons, NE= icke-utvärderingsbar

*Stratifierat enligt stratifieringsfaktorer för randomisering: geografisk region (Nordamerika, västra Europa, annan) och förenklat MIPI-poäng (låg risk [0 till 3], måttlig risk [4 till 5], hög risk [6 till 11]) enligt insamling via IXRS. Utvärdering baserad på stratifierad Cox-Proportional-Hazards-modell för riskkvot (95 % KI).

‡ Utvärdering baserad på stratifierat log-rank-test för p-värde.

Figur 5. Kaplan-Meier-kurva över IRC-utvärderad PFS hos patienter med tidigare obehandlat MCL (ECHO)



Patienter med MCL som har fått minst en tidigare behandling

Säkerheten och effekten av Calquence vid MCL utvärderades i en öppen, enarmad fas 2-multicenterstudie (ACE-LY-004) på 124 patienter som tidigare fått behandling. Alla patienter fick Calquence 100 mg oralt två gånger dagligen fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Studien inkluderade inte patienter som tidigare hade fått behandling antingen med BTK- eller BCL-2-hämmare. Det primära effektmåttet var prövarutvärderad total responsfrekvens (ORR) enligt Lugano-klassifikationen av non-Hodgkins lymfom (NHL). Varaktighet av respons (DoR) var ett ytterligare utfallsmått. Effekresultaten i den slutliga (54 månader) analysen visas i tabell 17.

Vid den slutliga analysen var medianåldern 68 år (intervall 42–90 år), 79,8 % var män och 74,2 % var kaukasier. Vid baslinjen hade 92,8 % av patienterna en ECOG funktionsstatus 0 eller 1. Mediantiden från diagnos var 46,3 månader och medianantalet tidigare behandlingar var 2 (intervall 1–5), inklusive 17,7 % med tidigare stamscellstransplantation. De vanligaste tidigare behandlingarna var CHOP-baserade (51,6 %) och Ara-C (33,9 %). Vid baslinjen hade 37,1 % av patienterna haft minst en tumör

med störst diameter på ≥ 5 cm, 72,6 % hade extranodalt engagemang, inklusive 50,8 % med engagemang i benmärgen. Det förenklade MIPI-poänget (som inkluderar ålder och ECOG poäng samt laktatdehydrogenasnivå och antal vita blodkroppar vid baslinjen) var måttligt hos 43,5 % och högt hos 16,9 % av patienterna.

Tabell 17. ORR och DOR hos (ACE-LY-004) patienter med MCL vid den slutliga analysen vid 54 månader

	Prövarutvärdering vid 54 månader N = 124 n (%) (95 % KI*)
Total responsfrekvens (ORR)	
Total responsfrekvens	101 (81,5 %) (73,5, 87,9)
Komplett respons	59 (47,6 %) (38,5, 56,7)
Partiell respons	42 (33,9 %) (25,6, 42,9)
Icke-utvärderingsbar	3 (2,4 %) (0,5, 6,9)
Varaktighet av respons (DoR)	
Median (månader)	28,6 (17,5, 39,1)
KI = konfidensintervall *95 % exakt binomialt konfidensintervall. †Inkluderar försökspersoner utan någon lämplig sjukdomsbedömning efter baslinjen.	

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Calquence för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av mogna B-cellsneoplasmer (för information om pediatrik användning, se avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken (PK) för akalabrutinib och dess aktiva metabolit ACP-5862 studerades hos friska försökspersoner och hos patienter med B-cells maligniteter. Akalabrutinib uppvisar dosproportionalitet och både akalabrutinib och ACP-5862 uppvisar näst intill linjär PK över ett dosintervall på 75 till 250 mg. Modeller för populations-PK tyder på att PK för akalabrutinib och ACP-5862 är jämförbara hos patienter med olika B-cells maligniteter. Vid den rekommenderade dosen på 100 mg två gånger dagligen hos patienter med B-cells maligniteter (inklusive KLL) var det geometriska medelvärdet för steady state av plasmakoncentrationen över tid AUC_{24h} och maximal plasmakoncentration (C_{max}) 1 679 ng•h/ml respektive 438 ng/ml för akalabrutinib och 4 166 ng•h/ml respektive 446 ng/ml för ACP-5862.

Absorption

Tiden till maximal plasmakoncentration (T_{max}) var 0,5-1,5 timmar för akalabrutinib och 1,0 timme för ACP-5862. Den absoluta biotillgängligheten för Calquence var 25 %.

Effekt av mat på akalabrutinib

Administrering av en singeldos på 75 mg akalabrutinib tillsammans med en måltid med högt fett- och kaloriinnehåll (cirka 918 kcal, 59 g kolhydrater, 59 g fett och 39 g protein) påverkade inte genomsnittlig AUC hos friska försökspersoner jämfört med dosering vid fastande tillstånd. Resultatet C_{max} minskade med 69 % och T_{max} fördröjdes med 1-2 timmar.

Distribution

Reversibel bindning till humant plasmaprotein var 99,4 % för akalabrutinib och 98,8 % för ACP-5862. Genomsnittlig blod-plasmaförhållande *in-vitro* var 0,8 för akalabrutinib och 0,7 för ACP-5862. Genomsnittlig distributionsvolym vid steady state (V_{ss}) var cirka 34 l för akalabrutinib.

Metabolism

Akalabrutinib metaboliseras huvudsakligen *in vitro* via CYP3A-enzymen och i mindre utsträckning genom glutationkonjugering och amidhydrolys. ACP-5862 identifierades som den huvudsakliga metaboliten i plasma, som ytterligare metaboliserades främst genom CYP3A-medierad oxidation, med en geometrisk genomsnittlig exponering (AUC) som var ungefär 2- till 3 gånger högre än exponeringen för akalabrutinib. ACP-5862 är ungefär 50 % mindre potent än akalabrutinib med avseende på BTK-hämning.

In vitro-studier tyder på att akalabrutinib inte hämmar CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 eller UGT2B7 vid kliniskt relevanta koncentrationer och påverkar sannolikt inte clearance för substrat till dessa CYP-enzymen.

In vitro-studier tyder på att ACP-5862 inte hämmar CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5, UGT1A1 eller UGT2B7 vid kliniskt relevanta koncentrationer och påverkar sannolikt inte clearance för substrat till dessa CYP-enzymen.

Interaktioner med transportproteiner

In vitro-studier tyder på att akalabrutinib och ACP-5862 är substrat för P-gp- och BCRP. Samtidig administrering med BCRP-hämmare är dock osannolikt att det resulterar i kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner. Samtidig administrering med en OATP1B1/1B3-hämmare (600 mg rifampicin, singeldos) resulterade i en ökning av C_{max} och AUC för akalabrutinib med 1,2 respektive 1,4 gånger (N=24, friska försökspersoner), vilket inte är kliniskt relevant.

Akalabrutinib och ACP-5862 hämmar inte P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 eller MATE2-K vid kliniskt relevanta koncentrationer. Akalabrutinib hämmar eventuellt BCRP i tarmen medan ACP-5862 eventuellt hämmar MATE1 vid kliniskt relevanta koncentrationer (se avsnitt 4.5). Akalabrutinib hämmar inte MATE1, och ACP-5862 hämmar inte BCRP vid kliniskt relevanta koncentrationer.

Eliminering

Efter en oral singeldos på 100 mg akalabrutinib var den terminala halveringstiden ($t_{1/2}$) för akalabrutinib 1 till 2 timmar. $T_{1/2}$ för den aktiva metaboliten, ACP-5862, var omkring 7 timmar.

Genomsnittlig skenbar oral clearance (CL/F) var 134 l/timme för akalabrutinib och 22 l/timme för ACP-5862 hos patienter med B-cellmaligniteter.

Efter administrering av en singeldos av 100 mg radiomärkt [14 C]-akalabrutinib i friska försökspersoner återfanns 84 % av dosen i feces och 12 % av dosen återfanns i urinen, med mindre än 2 % av dosen utsöndrad som oförändrad akalabrutinib.

Särskilda patientgrupper

Baserat på PK-analys av populationen hade ålder (> 18 år), kön, ras (kaukasier, afroamerikaner) och kroppsvikt inte någon kliniskt relevant effekt på PK för akalabrutinib och dess aktiva metabolit ACP-5862.

Pediatrisk population

Inga farmakokinetiska studier har utförts med Calquence på patienter under 18 års ålder.

Nedsatt njurfunktion

Akalabrutinib genomgår minimal eliminering via njurarna. En farmakokinetisk studie på patienter med nedsatt njurfunktion har inte utförts.

Baserat på PK-analys av populationen observerades inga kliniskt relevanta skillnader i PK mellan 408 försökspersoner med lätt nedsatt njurfunktion (eGFR mellan 60 och 89 ml/min/1,73m² enligt MDRD-uppskattning) och 109 försökspersoner med måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR mellan 30 och 59 ml/min/1,73m²) jämfört med 192 försökspersoner med normal njurfunktion (eGFR större än eller lika med 90 ml/min/1,73m²). Farmakokinetiken för akalabrutinib har inte karakteriserats hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (eGFR mindre än 29 ml/min/1,73m²) eller nedsatt njurfunktion som kräver dialys. Patienter med kreatininnivåer högre än 2,5 gånger institutionellt ULN inkluderades inte i de kliniska studierna (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Akalabrutinib metaboliseras i levern. I riktade studier på patienter med nedsatt leverfunktion ökade exponeringen för akalabrutinib (AUC) med 1,9 gånger, 1,5 gånger respektive 5,3 gånger hos patienter med lätt (N = 6) (Child-Pugh A), måttligt (N = 6) (Child-Pugh B) respektive gravt nedsatt leverfunktion (N = 8) (Child-Pugh C), jämfört med försökspersoner med normal leverfunktion (N = 6). Försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion var dock inte signifikant påverkade avseende markörer som är relevanta för elimineringskapacitet av läkemedel, och effekten av måttligt nedsatt njurfunktion var därmed sannolikt underskattad i denna studie. Baserat på PK-analys av populationen observerades inga kliniskt relevanta skillnader mellan patienter med lätt (N = 79) eller måttligt (N = 6) nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin mellan 1,5 och 3 gånger ULN och alla AST-värden) jämfört med försökspersoner med normal (N = 613) leverfunktion (totalt bilirubin och AST inom ULN) (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogenicitet

Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med akalabrutinib.

Gentoxicitet/mutagenicitet/fototoxicitet

Akalabrutinib var inte mutagen i en bakteriell omvänd mutationsanalys, i en *in vitro*-analys avseende kromosomavvikelser eller i en *in vivo*-benmärgsmikronukleusanalys på möss.

Baserat på fototoxisk analys med 3T3-cellinje *in vitro* anses akalabrutinib ha en låg risk för fototoxicitet hos människor.

Toxicitet vid upprepad dosering

Mikroskopiska fynd av minimal till mild svårighetsgrad observerades i pankreas (blödning/pigment/inflammation/fibros i cellöarna) vid alla dosnivåer i råttor. Icke-skadliga fynd av minimal till mild svårighetsgrad i njurarna (tubulär basofil, tubulär regenerering och inflammation) observerades i studier på råttor med varaktighet i upp till 6 månader med en No Observed Adverse Effect level (NOAEL) på 30 mg/kg/dag hos råttor. Genomsnittlig exponering (AUC) vid NOAEL i han- och honråttor mostvarade 0,6x respektive 1x klinisk exponering vid den rekommenderade dosen på 100 mg två gånger dagligen. Lägsta Adverse Observed Effect Level (LOAEL) vid vilken reversibla fynd i njure (måttlig tubulär regenerering) och lever (individuell hepatocytnekros) observerades i den kroniska rättstudien var 100 mg/kg/dag och gav en exponeringsmarginal som var 4,2 gånger högre än den kliniska exponeringen vid rekommenderad dos på 100 mg två gånger dagligen. I 9-månadersstudier på hund var NOAEL 10 mg/kg/dag motsvarande en exponering på 3 gånger den kliniska AUC vid den

rekommenderade kliniska dosen. Minimal tubulär nedbrytning i njurarna, något minskad vikt på mjälten och övergående minimal till lätt minskning av röd blodkroppsmassa och ökning av ALT och ALP observerades vid 30 mg/kg/dag (9 gånger den kliniska AUC) hos hundar. Hjärttoxicitet hos råttor (hjärtblödning, inflammation, nekros) och hundar (perivaskulär/vaskulär inflammation) observerades endast hos djur som dog under studierna vid doser över maximal tolererad dos (MTD). Exponeringarna hos råttor och hundar med hjärtfynd var minst 6,8 respektive 25 gånger den kliniska AUC. Reversibilitet av hjärtfynden kunde inte utvärderas eftersom dessa fynd endast observerades vid doser högre än MTD.

Reproduktionstoxikologiska effekter

Inga effekter på fertilitet observerades hos han- eller honrättor vid exponering 10 respektive 9 gånger den kliniska AUC vid den rekommenderade dosen.

Inga effekter på embryo-fetal utveckling och överlevnad observerades hos dräktiga råttor vid exponeringar ungefär 9 gånger AUC hos patienter vid den rekommenderade dosen på 100 mg två gånger dagligen. I två reproduktionsstudier på råtta observerades dystoci (långdragen/svår förlossning) vid exponeringar > 2,3 gånger den kliniska exponeringen vid 100 mg två gånger dagligen. Förekomst av akalabrutinib och dess aktiva metabolit bekräftades i plasma hos råttfoster. Akalabrutinib och dess aktiva metabolit förekom i mjölk från digivande råttor.

I en embryo-fetal studie på dräktiga kaniner observerades minskad fostervikt och försenad benbildning vid exponeringsnivåer som gav toxicitet hos modern som var 2,4 gånger högre än AUC hos människa vid den rekommenderade dosen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Mikrokristallin cellulosa
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Delvis pregelatiniserad majsstärkelse
Magnesiumstearat (E470b)
Natriumstärkelseglykolat

Kapselhölje

Gelatin
Titandioxid (E171)
Gul järnoxid (E172)
Indigokarmin (E132)

Tryckfärg

Shellack
Svart järnoxid (E172)
Propylenglykol (E1520)
Ammoniumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/aluminiumblister med sol/månsymboler innehållande 6 eller 8 hårda kapslar. Kartonger med 56 eller 60 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 05 november 2020
Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Calquence 100 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg akalabrutinib (som akalabrutinibmaleat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Orange, 7,5 x 13 mm, oval, bikonvex tablett, graverad med 'ACA 100' på ena sidan och slät på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Calquence som monoterapi eller i kombination med obinutuzumab är avsett för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

Calquence i kombination med venetoklax med eller utan obinutuzumab är avsett för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

Calquence som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst en tidigare behandling.

Calquence i kombination med bendamustin och rituximab (BR) är avsett för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlat mantelcellslymfom (MCL) som inte är lämpliga för autolog stamcellstransplantation.

Calquence som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellslymfom (MCL) som inte tidigare har behandlats med BTK-hämmare.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med detta läkemedel ska initieras och övervakas av en läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel.

Dosering

Rekommenderad dos av Calquence i monoterapi eller i kombination med andra läkemedel är 100 mg akalabrutinib två gånger dagligen (motsvarande en total daglig dos på 200 mg).

Dosintervallet för Calquence är cirka 12 timmar.

För kombinationsregimerna se förskrivarinformation för varje läkemedel för information om dosering (se information om kombinationsregimerna i avsnitt 5.1).

Calquence som monoterapi eller i kombination med obinutuzumab

Behandling med Calquence som monoterapi eller i kombination med obinutuzumab ska fortsätta till progression av sjukdomen eller oacceptabel toxicitet.

Calquence i kombination med venetoklax med eller utan obinutuzumab

Behandling med Calquence i kombination med venetoklax med eller utan obinutuzumab ska fortsätta fram till sjukdomsprogression, oacceptabel toxicitet eller till att 14 behandlingscykler slutförts (varje cykel är 28 dagar).

Calquence ska administreras från dag 1 i cykel 1 i totalt 14 cykler. Venetoklax ska administreras från dag 1 i cykel 3 i totalt 12 cykler med en startdos på 20 mg och en dosökning en gång i veckan till 50 mg, 100 mg, 200 mg och slutligen 400 mg.

Om Calquence ges i kombination med venetoklax och obinutuzumab ska obinutuzumab administreras i en dos på 100 mg dag 1 i cykel 2, följt av 900 mg som kan administreras dag 1 eller 2. Obinutuzumab ska administreras i en dos på 1 000 mg dag 8 och 15 i cykel 2, följt av 1 000 mg dag 1 i cykel 3 till 7. Obinutuzumab administreras i totalt 6 cykler.

Calquence i kombination med bendamustin och rituximab

Calquence ska administreras dag 1 i cykel 1 (varje cykel är 28 dagar) fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Bendamustin 90 mg/m² ska administreras dag 1 och 2 i varje cykel i totalt 6 cykler. Rituximab 375 mg/m² ska administreras dag 1 i varje cykel i totalt 6 cykler. Patienter som svarar på behandlingen (partiell respons [PR] eller komplett respons [CR]) efter de första 6 cyklerna kan få underhållsbehandling med rituximab 375 mg/m² dag 1 i varannan cykel i maximalt 12 ytterligare doser, med start i cykel 8 fram till cykel 30.

Dosjusteringar

Biverkningar

Rekommenderade dosjusteringar av Calquence vid biverkningar av grad ≥ 3 hos patienter som får Calquence i monoterapi och Calquence i kombination med obinutuzumab finns i tabell 1.

Rekommenderade dosjusteringar vid biverkningar av grad ≥ 3 hos patienter som får Calquence i kombination med bendamustin och rituximab finns i tabell 2.

Tabell 1. Rekommenderade dosjusteringar vid biverkningar*

Biverkning	Biverkningshändelse	Dosjustering (Startdos = 100 mg ungefär var 12:e timme)
Trombocytopeni av grad 3 med blödning, Trombocytopeni av grad 4 eller Neutropeni av grad 4 som varar längre än 7 dagar Icke-hematologiska toxiciteter av grad 3 eller högre	Första och andra	Gör uppehåll i behandlingen med Calquence När toxiciteten har återgått till grad 1 eller baslinjen kan behandlingen med Calquence återupptas med 100 mg ungefär var 12:e timme
	Tredje	Gör uppehåll i behandlingen med Calquence När toxiciteten har återgått till Grad 1 eller baslinjen kan behandlingen med Calquence återupptas med lägre frekvens: 100 mg en gång per dag
	Fjärde	Avbryt behandlingen med Calquence

*Biverkningarna är graderade av the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 4.03.

Tabell 2. Rekommenderade dosjusteringar vid biverkningar av grad $\geq 3^*$ hos patienter som får Calquence i kombination med bendamustin och rituximab

Biverkning	Dosjustering av bendamustin[†]	Dosjustering av Calquence
Neutropeni	Vid neutropeni av grad 3 eller 4 [‡] : Gör uppehåll i behandlingen med bendamustin. När toxiciteten har återgått till grad ≤ 2 eller baslinjen kan behandlingen med bendamustin återupptas vid en dos på 70 mg/m ² . Avbryt behandlingen med bendamustin om ytterligare dosreduktion krävs.	Gör uppehåll i behandlingen med Calquence om neutropeni av grad 4 varar längre än 7 dagar. När toxiciteten har återgått till grad ≤ 2 eller baslinjen kan behandlingen med Calquence återupptas med startdos (första biverkningshändelse) eller med lägre frekvens: 100 mg en gång per dag (andra och tredje biverkningshändelse). [¶] Avbryt behandlingen med Calquence vid fjärde biverkningshändelse.
Trombocytopeni	Vid trombocytopeni av grad 3 eller 4: Gör uppehåll i behandlingen med bendamustin. När toxiciteten har återgått till grad ≤ 2 eller baslinjen kan behandlingen med bendamustin återupptas vid en dos på 70 mg/m ² . Avbryt behandlingen med bendamustin om ytterligare dosreduktion krävs.	Gör uppehåll i behandlingen med Calquence vid trombocytopeni av grad 3 med signifikant blödning eller vid trombocytopeni av grad 4. När toxiciteten har återgått till grad ≤ 2 eller baslinjen kan behandlingen med Calquence återupptas med startdos (första biverkningshändelse) eller med lägre frekvens: 100 mg en gång per dag (andra och tredje biverkningshändelse). [¶] Avbryt behandlingen med Calquence vid tredje biverkningshändelse vid trombocytopeni med signifikant blödning. Avbryt behandlingen med Calquence vid fjärde biverkningshändelse.

Biverkning	Dosjustering av bendamustin [†]	Dosjustering av Calquence
Annan hematologisk toxicitet av grad 4 [§] eller ohanterlig toxicitet av grad 3	Gör uppehåll i behandlingen med bendamustin. När toxiciteten har återgått till grad ≤ 2 eller baslinjen kan behandlingen med bendamustin återupptas vid en dos på 70 mg/m ² . Avbryt behandlingen med bendamustin om ytterligare dosreduktion krävs.	Gör uppehåll i behandlingen med Calquence. När toxiciteten har återgått till grad ≤ 2 eller baslinjen kan behandlingen med Calquence återupptas med startdos (första biverkningshändelse) eller med lägre frekvens: 100 mg en gång per dag (andra och tredje biverkningshändelse). [¶] Avbryt behandlingen med Calquence vid fjärde biverkningshändelse.
Icke-hematologiska toxiciteter av grad 3 eller högre	Gör uppehåll i behandlingen med bendamustin. När toxiciteten har återgått till grad 1 eller baslinjen kan behandlingen med bendamustin återupptas vid en dos på 70 mg/m ² . Avbryt behandlingen med bendamustin om ytterligare dosreduktion krävs.	Gör uppehåll i behandlingen med Calquence. När toxiciteten har återgått till grad 2 eller baslinjen kan behandlingen med Calquence återupptas med startdos (första biverkningshändelse) eller med lägre frekvens: 100 mg en gång per dag (andra biverkningshändelse). [¶] Avbryt behandlingen med Calquence vid tredje biverkningshändelse.

*Biverkningarna är graderade av the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 4.03.

[†]För eventuella toxiciteter som inte listas i denna tabell, se den lokala förskrivarinformationen för bendamustin.

[‡]Överväg användning av myeloida tillväxtfaktorer före dosjustering av bendamustin.

[§]Lymfopeni av grad 4 är ett förväntat resultat av behandling med bendamustin och rituximab. Dosjustering på grund av lymfopeni krävs enbart om det enligt läkaren är kliniskt viktigt, t.ex. vid relaterade återkommande infektioner.

[¶]Dosen kan trappas upp igen enligt läkarens bedömning om patienten tolererar en reducerad dos i ≥ 4 veckor

Se förskrivarinformationen för varje läkemedel som används i kombination med Calquence för ytterligare information om hantering av toxiciteter.

Interaktioner

Rekommendationer angående användning av Calquence med CYP3A-hämmare eller -inducerare presenteras i tabell 3 (se avsnitt 4.5).

Tabell 3. Användning av Calquence med CYP3A-hämmare eller -inducerare

	Läkemedel som administreras samtidigt	Rekommenderad användning av Calquence
CYP3A-hämmare	Stark CYP3A-hämmare	Undvik samtidig användning. Om dessa hämmare används under kort tid (såsom antiinfektiva i upp till sju dagar), gör uppehåll i behandlingen med Calquence.

	Måttlig CYP3A-hämmare	Ingen dosjustering. Övervaka patienter noggrant avseende biverkningar vid intag av måttliga CYP3A-hämmare.
	Svag CYP3A-hämmare	Ingen dosjustering.
CYP3A-inducerare	Stark CYP3A-inducerare	Undvik samtidig användning.

Akalabrutinibtabletter kan administreras samtidigt med magsyrereducerande läkemedel (protonpumpshämmare, H2-receptorantagonister, antacida), till skillnad från akalabrutinibkapslar som visar minskat upptag när de ges med syrereducerande läkemedel (se avsnitt 4.5).

Missad dos

Om en patient missar en dos av Calquence med mer än 3 timmar, bör patienten instrueras att ta nästa dos på den planerade tiden. En missad dos ska inte kompenseras med en dubbel dos av Calquence.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (≥ 65 år) (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Inga specifika kliniska studier har utförts på patienter med nedsatt njurfunktion. Patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion behandlades i kliniska studier med Calquence. Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance över 30 ml/min). Hydrering ska bibehållas och serumnivåer av kreatinin följas upp regelbundet. Calquence bör administreras till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) endast om fördelarna uppväger riskerna och dessa patienter ska övervakas noga avseende tecken på toxicitet. Det finns inga data från patienter med gravt nedsatt njurfunktion eller patienter som får dialys (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A, Child-Pugh B eller totalt bilirubin mellan 1,5-3 gånger den övre normalgränsen [ULN] och alla ASAT-värden). Patienter med måttligt nedsatt leverfunktion bör dock övervakas noggrant avseende tecken på toxicitet. Det rekommenderas inte att Calquence ges till patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C eller totalt bilirubin > 3 gånger ULN och alla ASAT-värden) (se avsnitt 5.2).

Svår hjärtsjukdom

Patienter med svår hjärt-kärlsjukdom var exkluderade från kliniska studier med Calquence.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Calquence för barn och ungdomar i åldern 0 till 18 år har inte fastställts. Ingen data finns tillgänglig.

Administreringssätt

Calquence är avsett för oral användning. Tabletterna ska sväljas hela med vatten vid ungefär samma tidpunkt varje dag, med eller utan föda (se avsnitt 4.5). Tabletterna ska inte tuggas, krossas, lösas upp eller delas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Blödning

Kraftiga blödningar inklusive blödningar i centrala nervsystemet och gastrointestinala blödningar, vissa med dödlig utgång, har inträffat hos patienter med hematologiska maligniteter behandlade med Calquence monoterapi och i kombination med andra läkemedel. Dessa händelser inträffade hos patienter både med och utan trombocytopeni. Totalt sett var blödningarna mindre svåra, inklusive blåmärken och petekier (se avsnitt 4.8).

Mekanismen bakom blödningshändelserna är inte väl förstådd.

Patienter som får antitrombotiska läkemedel kan ha ökad risk för blödning. Iaktta försiktighet med antitrombotiska läkemedel och överväg ytterligare monitorering avseende tecken på blödning när samtidig behandling är medicinskt nödvändig. Warfarin eller andra vitamin K-antagonister ska inte administreras samtidigt med Calquence.

Överväg risk-nytta med att göra uppehåll i behandling med Calquence i minst 3 dagar före och efter kirurgi.

Infektioner

Allvarliga infektioner (bakterie-, virus- eller svampinfektioner), inklusive dödliga händelser, har inträffat hos patienter med hematologiska maligniteter behandlade med Calquence monoterapi och i kombination med andra läkemedel. Dessa infektioner inträffade huvudsakligen vid frånvaro av neutropeni, där neutropena infektioner rapporterades hos 10,1 % av alla patienter som fick monoterapi och hos 26,8 % av patienter som fick kombinationsbehandling. Infektioner på grund av hepatit B-virus (HBV) och reaktivering av herpes zoster-virus (HZV), aspergillos och progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har inträffat (se avsnitt 4.8).

Viral reaktivering

Fall av viral reaktivering av hepatit B-reaktivering har rapporterats hos patienter som fått Calquence. Hepatit B virus-status (HBV) bör fastställas innan behandling med Calquence påbörjas. Om patienter har positiv hepatit B-serologi bör en leverexpert konsulteras innan behandlingen påbörjas och patienten ska övervakas och behandlas enligt lokal medicinsk standard för att förhindra reaktivering av hepatit B.

Fall av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) inklusive dödliga fall har rapporterats efter användning av Calquence inom ramen för en tidigare eller samtidig immunsuppressiv terapi. Läkare ska överväga PML i differentialdiagnosen hos patienter med nya eller förvärrade neurologiska, kognitiva eller beteendemässiga tecken eller symtom. Om PML misstänks ska lämplig diagnostisk utvärdering göras och uppehåll i behandling med Calquence ska göras tills PML har uteslutits. Vid minsta tveksamhet ska remiss till neurolog och lämpliga diagnostiska åtgärder för PML övervägas, inklusive MRI företrädesvis med kontrast, undersökning av cerebrospinalvätska (CSF) avseende JC Viral DNA samt upprepade neurologiska utvärderingar.

Överväg profylax enligt standardbehandling hos patienter som har ökad risk för opportunistiska infektioner. Övervaka patienter avseende tecken och symtom på infektion och sätt in lämplig medicinsk behandling.

Cytopenier

Behandlingsorsakade cytopenier grad 3 eller 4, inklusive neutropeni, anemi och trombocytopeni, inträffade hos patienter med hematologiska maligniteter som behandlades med Calquence monoterapi och i kombination med andra läkemedel. Utför fullständig blodkroppsräkning om medicinskt befogat (se avsnitt 4.8).

Nya primära maligniteter

Nya primära maligniteter, inklusive hud- och icke-hudcancer, inträffade hos patienter med hematologiska maligniteter som behandlades med Calquence monoterapi och i kombination med andra läkemedel. Hudcancer rapporterades vanligen. Övervaka patienter avseende tecken på hudcancer och ge patienten råd att undvika solexponering (se avsnitt 4.8).

Förmaksflimmer

Förmaksflimmer/fladder inträffade hos patienter med hematologiska maligniteter som behandlades med Calquence monoterapi och i kombination med andra läkemedel. Övervaka patienten för symtom på förmaksflimmer och fladder (t.ex. palpitationer, yrsel, synkope, bröstsmärta, dyspné) och ta ett EKG om medicinskt befogat (se avsnitt 4.5 och 4.2). Hos patienter som utvecklar förmaksflimmer under behandling med Calquence ska en noggrann utvärdering av risken för tromboembolisk sjukdom göras. Hos patienter med ökad risk för tromboembolisk sjukdom ska noga övervakad behandling med antikoagulantia och alternativa möjligheter till behandling med Calquence övervägas.

Tumörlyssyndrom

Tumörlyssyndrom har rapporterats vid behandling med Calquence. Patienter som bedöms ha risk för tumörlyssyndrom (t.ex. stor tumörbörda vid baslinjen) ska undersökas med avseende på eventuell risk för tumörlyssyndrom och övervakas noggrant såsom kliniskt indicerat.

Interstitiell lungsjukdom/pneumonit

Interstitiell lungsjukdom/pneumonit har rapporterats hos patienter som behandlats med Calquence i kombination med bendamustin och rituximab vid MCL. Patienter ska övervakas för lungsymtom som tyder på interstitiell lungsjukdom/pneumonit (t.ex. hosta, dyspné eller hypoxi) och interstitiell lungsjukdom/pneumonit ska hanteras såsom kliniskt indicerat.

Andra läkemedel

Samtidig administrering av starka CYP3A-hämmare och Calquence kan leda till ökad exponering för akalabrutinib och därmed öka risken för toxicitet. Tvärtom kan samtidig administrering av CYP3A-inducerare leda till minskad exponering för akalabrutinib och därmed risk för bristande effekt. Samtidig användning av starka CYP3A-hämmare ska undvikas. Om dessa hämmare används under kort tid (såsom antiinfektiva i upp till sju dagar), bör behandlingen med Calquence avbrytas. Patienter ska övervakas noga för tecken på toxicitet om en måttlig CYP3A-hämmare måste användas (se avsnitt 4.2 och 4.5). Samtidig användning av stark CYP3A4-inducerare bör undvikas på grund av risk för bristande effekt.

Calquence innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Akalabrutinib och dess aktiva metabolit metaboliseras huvudsakligen via cytokrom P450-enzym 3A4 (CYP3A4) och båda substanserna är substrat för P-gp och bröstcancerresistent protein (BCRP).

Aktiva substanser som kan öka plasmakoncentrationerna av akalabrutinib

CYP3A/P-gp hämmare

Samtidig administrering av en stark CYP3A/P-gp-hämmare (200 mg itraconazol en gång dagligen i 5 dagar) ökade akalabrutinib C_{max} och AUC 3,9 gånger respektive 5,0 gånger hos friska försökspersoner (N=17).

Samtidig användning av starka CYP3A/P-gp-hämmare ska undvikas. Om starka CYP3A/P-gp-hämmare (t.ex. ketokonazol, konivaptan, klaritromycin, indinavir, itraconazol, ritonavir, telaprevir, posakonazol, vorikonazol) används under kort tid, ska uppehåll i behandlingen med Calquence göras (se avsnitt 4.2).

Samtidig administrering av en måttlig CYP3A-hämmare (400 mg flukonazol som singeldos eller 200 mg isavuconazol som upprepad dos i 5 dagar) hos friska försökspersoner ökade C_{max} och AUC för akalabrutinib 1,4 till 2 gånger medan C_{max} och AUC för den aktiva metaboliten ACP-5862 minskade med 0,65 till 0,88 gånger jämfört med när akalabrutinib administrerades ensamt. Ingen dosjustering krävs i kombination med måttliga CYP3A-hämmare. Övervaka patienter noggrant avseende biverkningar (se avsnitt 4.2).

Aktiva substanser som kan minska plasmakoncentrationerna av akalabrutinib

CYP3A-inducerare

Samtidig administrering av en stark CYP3A-inducerare (600 mg rifampicin en gång dagligen i 9 dagar) minskade C_{max} och AUC för akalabrutinib med 68 % respektive 77 % hos friska försökspersoner (N=24).

Samtidig användning av starka inducerare av CYP3A-aktivitet (t.ex. fenytoin, rifampicin, karbamazepin) bör undvikas. Samtidig användning av johannesört som oförutsägbart kan minska plasmakoncentrationerna av akalabrutinib, bör undvikas.

Läkemedel som reducerar magsyra

Inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiken för akalabrutinib observerades när en 100 mg akalabrutinibtablett användes samtidigt med en protonpumpshämmare (rabeprazol 20 mg två gånger dagligen i 3 dagar). Akalabrutinibtabletter kan administreras samtidigt med magsyrereducerande läkemedel (protonpumpshämmare, H₂-receptorantagonister, antacida), till skillnad från akalabrutinibkapslar som visar minskat upptag när de ges med syrareducerande läkemedel.

Aktiva substanser vilkas plasmakoncentration kan påverkas av Calquence

CYP3A-substrat

Baserat på *in vitro*-data kan det inte uteslutas att akalabrutinib är en hämmare av CYP3A4 på intestinal nivå och kan öka exponeringen för CYP3A4-substrat som är känsliga för metabolism av CYP3A4 i tarm. Försiktighet bör iaktas vid samtidig administrering av akalabrutinib och CYP3A4-substrat med smalt terapeutiskt fönster vid oral administrering (t.ex. ciklosporin, ergotamin, pimoizid).

Effekt av akalabrutinib på CYP1A2-substrat

Studier *in vitro* tyder på att akalabrutinib inducerar CYP1A2. Samtidig administrering av akalabrutinib med CYP1A2-substrat (t.ex. teofyllin, koffein) kan minska deras exponering.

Effekter av akalabrutinib och dess aktiva metabolit, ACP-5862, på transportsystem för läkemedel

Akalabrutinib kan öka exponeringen för BCRP-substrat som administreras samtidigt (t.ex. metotrexat), genom att hämma intestinal BCRP (se avsnitt 5.2). För att minska potentialen för en interaktion i mag-tarmkanalen ska orala BCRP-substrat med smalt terapeutiskt fönster som metotrexat tas minst 6 timmar före eller efter akalabrutinib.

ACP-5862 kan öka exponeringen för MATE1-substrat som administreras samtidigt (t.ex. metformin) genom hämning av MATE1 (se avsnitt 5.2). Patienter som samtidigt tar läkemedel med disposition beroende av MATE1 (t.ex. metformin) ska övervakas för tecken på ändrad tolerans som ett resultat av ökad exponering av läkemedel som administreras samtidigt med Calquence.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder ska rådas att undvika att bli gravida medan de får Calquence.

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av akalabrutinib hos gravida kvinnor. Baserat på fynd från djurstudier kan det finnas en risk för fostret vid exponering för akalabrutinib under graviditeten. Dystoci (svår eller långdragen förlossning) observerades hos råttor och administration till dräktiga kaniner var associerat med minskad fostertillväxt (se avsnitt 5.3).

Calquence ska användas under graviditet endast då tillståndet kräver att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med akalabrutinib.

Amning

Det är okänt om akalabrutinib utsöndras i bröstmjolk. Det finns inga data på effekten av akalabrutinib på det ammade barnet eller på mjölkproduktion. Akalabrutinib och dess aktiva metabolit förekom i mjölken hos diande råttor. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Ammande mödrar rekommenderas att inte amma under behandling med Calquence och i minst 2 dagar efter att ha fått den sista dosen.

Fertilitet

Det finns inga data på effekten av Calquence på fertilitet hos människa. I prekliniska studier med Calquence hos han- och honråttor observerades inga negativa effekter på fertilitetsparametrar (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Calquence har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vid behandling med akalabrutinib har dock trötthet och yrsel rapporterats och patienter som upplever dessa symtom ska rådas att inte framföra fordon eller använda maskiner förrän symtomen avklingar.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Calquence som monoterapi

Av de 1 478 patienter som behandlades med Calquence som monoterapi var de vanligaste ($\geq 20\%$) biverkningarna av alla grader infektion, diarré, huvudvärk, muskuloskeletal smärta, blåmärken, hosta, artralgi, trötthet, illamående och utslag. De vanligast ($\geq 5\%$) rapporterade biverkningarna av grad ≥ 3 var infektion, leukopeni, neutropeni, anemi, ny primär malignitet och trombocytopeni.

Calquence i kombination med obinutuzumab

Av de 223 patienter som fick Calquence i kombination med obinutuzumab var de vanligaste ($\geq 20\%$) biverkningarna av alla grader infektion, muskuloskeletal smärta, diarré, huvudvärk, leukopeni, neutropeni, hosta, trötthet, artralgi, illamående, yrsel och förstoppning. De vanligast ($\geq 5\%$) rapporterade biverkningarna av grad ≥ 3 var leukopeni, neutropeni, infektion, trombocytopeni och anaemi.

Calquence i kombination med venetoklax

Av de 291 patienter som behandlades med Calquence i kombination med venetoklax var de vanligaste ($\geq 20\%$) biverkningarna av alla grader infektioner, neutropeni, huvudvärk, blåmärken, diarré och muskuloskeletal smärta. Den vanligast rapporterade ($\geq 5\%$) biverkningen av grad ≥ 3 var neutropeni.

Calquence i kombination med venetoklax och obinutuzumab

Av de 284 patienter som behandlades med Calquence i kombination med venetoklax och obinutuzumab var de vanligaste ($\geq 20\%$) biverkningarna av alla grader infektioner, neutropeni, huvudvärk, blåmärken, diarré, illamående och muskuloskeletal smärta. De vanligast rapporterade ($\geq 5\%$) biverkningarna av grad ≥ 3 var neutropeni och trombocytopeni.

Calquence i kombination med bendamustin och rituximab

Av de 297 patienter som behandlades med Calquence i kombination med bendamustin och rituximab var de vanligaste biverkningarna ($\geq 20\%$) av alla grader neutropeni, illamående, utslag, diarré, muskuloskeletal smärta, huvudvärk, trötthet, kräkningar, förstoppning, anemi och trombocytopeni. De vanligaste ($\geq 5\%$) rapporterade biverkningarna av grad ≥ 3 var neutropeni, utslag, trombocytopeni, anemi, pneumoni, nya primära maligniteter, hypertoni och nya primära maligniteter, exklusive icke-melanom hudmalignitet.

Tabell över biverkningar

Tabellerna nedan visar biverkningar som identifierats i kliniska studier med patienter som fick Calquence som monoterapi eller i kombinationsbehandling för hematologiska maligniteter. Medianvaraktighet av behandling med Calquence som monoterapi för den poolade datauppsättningen var 38,2 månader. Medianvaraktighet av behandling med Calquence hos patienter som behandlades med Calquence i kombination med bendamustin och rituximab var 28,6 månader. Medianvaraktighet av behandling med Calquence hos patienter som behandlades med Calquence i kombination med venetoklax med eller utan obinutuzumab var 12,9 månader.

Biverkningarna är listade enligt MedDRA-klassificering av organsystem (SOC). Inom varje organklass är biverkningarna rangordnade enligt frekvens, med den vanligaste biverkningen först. Motsvarande frekvenskategori för varje biverkning är dessutom definierad som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande ordning efter allvarlighetsgrad.

Tabell 4. Biverkningar* hos patienter med hematologiska maligniteter som behandlades med akalabrutinib monoterapi (N = 1 478)

MedDRA- organklass	MedDRA-term	Alla grader (%)	Grad ≥ 3* (%)
Infektioner och infestationer	Övre luftvägsinfektion	Mycket vanliga (25,8)	1,2
	Pneumoni	Mycket vanliga (15,8)	8,7
	Sinuit	Mycket vanliga (11,4)	0,4
	Urinvägsinfektion	Vanliga (9,9)	1,8
	Bronkit	Vanliga (9,7)	0,6
	Herpesvirusinfektioner†	Vanliga (9,1)	0,9
	Nasofaryngit	Vanliga (8,3)	0
	Aspergillusinfektioner†	Mindre vanliga (0,7)	0,6
	Hepatit B-reaktivering	Mindre vanliga (0,4)	0,3
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade	Ny primär malignitet†	Mycket vanliga (17,6)	6,7
	Icke-melanom hudmalignitet†	Vanliga (9,9)	1,4
	Ny primär malignitet, exklusive icke-melanom hudmalignitet†	Vanliga (9,7)	5,5
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni†	Mycket vanliga (19,4)	17,5
	Anemi†	Mycket vanliga (17,1)	9,5
	Trombocytopeni†	Mycket vanliga (11,5)	6,2
	Lymfocytos	Mindre vanliga (0,5)	0,3
Metabolism och nutrition	Tumörlyssyndrom	Mindre vanliga (0,5)	0,4
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Mycket vanliga (36,5)	1,2
	Yrsel	Mycket vanliga (13,9)	0,1
Hjärtsjukdomar	Förmaksflimmer/fladder†	Vanliga (7,4)	2,3
Blodkärl	Blåmärken†	Mycket vanliga (30,9)	0
	Kontusion	Mycket vanliga (20,7)	0
	Petekier	Vanliga (8,9)	0
	Ekkymoser	Vanliga (5,7)	0
	Blödningar/hematom†	Mycket vanliga (16,3)	3,2
	Gastrointestinal blödning	Mindre vanliga (0,9)	0,7
	Intrakraniell blödning	Mindre vanliga (0,1)	0,1
	Hypertoni†	Mycket vanliga (11,9)	4,9
	Epistaxis	Vanliga (8,0)	0,3
Magtarmkanalen	Diarré	Mycket vanliga (36,7)	2,6
	Illamående	Mycket vanliga (21,8)	0,8

	Förstoppning	Mycket vanliga (15,2)	0,1
	Buksmärtan [†]	Mycket vanliga (14,5)	1,2
	Kräkningar	Mycket vanliga (14,0)	0,7
Hud och subkutan vävnad	Utslag [†]	Mycket vanliga (20,3)	0,9
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskuloskeletal smärta [†]	Mycket vanliga (31,9)	1,8
	Artralgi	Mycket vanliga (24,0)	0,9
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Fatigue	Mycket vanliga (23,6)	2,0
	Asteni	Vanliga (7,0)	0,9
Undersökningar och provtagningar[§] (Fynd baserade på testresultat)	Minskat hemoglobin [±]	Mycket vanliga (47,4)	10,8
	Minskat absolut antal neutrofiler [±]	Mycket vanliga (43,9)	24,0
	Minskat antal trombocyter [±]	Mycket vanliga (36,9)	9,5

*Enligt National Cancer Institute "Common Terminology Criteria for Adverse Events" (NCI CTCAE) version 4.03.

[†]Inkluderar multipel ADR-term.

[±]Representerar incidensen av laboratoriefynd, inte av rapporterade biverkningar.

[§]Presenterade som värdena för CTCAE-grader.

Tabell 5. Biverkningar* hos patienter med hematologiska maligniteter och som fick kombinationsbehandling med akalabrutinib (N=1 095)

	Calquence + obinutuzumab N = 223		Calquence + BR N = 297		Calquence + venetoklax N = 291		Calquence + venetoklax + obinutuzumab N = 284	
MedDRA-organklass och MedDRA-term	Alla grader (%)	Grad ≥ 3* (%)	Alla grader (%)	Grad ≥ 3* (%)	Alla grader (%)	Grad ≥ 3* (%)	Alla grader (%)	Grad ≥ 3* (%)
Infektioner och infestationer								
Övre luftvägsinfektion	Mycket vanliga (31,4)	1,8	Mycket vanliga (18,2)	0,3	Vanliga (8,2)	0,3	Vanliga (6,3)	0
Sinuit	Mycket vanliga (15,2)	0,4	Vanliga (6,4)	0	Vanliga (2,7)	0	Vanliga (2,5)	0
Nasofaryngit	Mycket vanliga (13,5)	0,4	Vanliga (5,4)	0	Vanliga (1,4)	0	Vanliga (1,1)	0
Urinvägsinfektion	Mycket vanliga (13)	0,9	Mycket vanliga (11,1)	1,7	Vanliga (3,1)	0	Vanliga (6,0)	0,4
Pneumoni	Mycket vanliga (10,8)	5,4	Mycket vanliga (16,2)	8,8	Vanliga (3,8)	1,4	Vanliga (5,3)	3,9

	Calquence + obinutuzumab N = 223		Calquence + BR N = 297		Calquence + venetoklax N = 291		Calquence + venetoklax + obinutuzumab N = 284	
MedDRA-organklass och MedDRA-term	Alla grader (%)	Grad ≥ 3* (%)	Alla grader (%)	Grad ≥ 3* (%)	Alla grader (%)	Grad ≥ 3* (%)	Alla grader (%)	Grad ≥ 3* (%)
Bronkit	Vanliga (9,9)	0	Vanliga (6,4)	0,3	Vanliga (2,1)	0	Vanliga (2,5)	0
Herpesvirusinfektioner [†]	Vanliga (6,7)	1,3	Mycket vanliga (12,8)	1,0	Vanliga (4,8)	0	Vanliga (3,5)	0,4
Progressiv multifokal leukoencefalopati	Mindre vanliga (0,4)	0,4	Ingen känd frekvens	0	Ingen känd frekvens	0	Ingen känd frekvens	0
Hepatit B-reakivering	Mindre vanliga (0,9)	0,1	Vanliga (1,3)	0,3	Ingen känd frekvens	0	Ingen känd frekvens	0
Aspergillusinfektioner [†]	Ingen känd frekvens	0	Mindre vanliga (0,3)	0,3	Ingen känd frekvens	0	Mindre vanliga (0,4)	0,4
Neoplasier; benigna, maligna och ospecifierade								
Ny primär malignitet [†]	Mycket vanliga (13)	4,0	Mycket vanliga (17,8)	7,4	Vanliga (5,2)	1,7	Vanliga (4,2)	1,8
Icke-melanom hudmalignitet [†]	Vanliga (7,6)	0,4	Mycket vanliga (11,1)	2,0	Vanliga (3,1)	0	Vanliga (1,8)	0,4
Ny primär malignitet, exklusive icke-melanom hudmalignitet [†]	Vanliga (6,3)	3,6	Vanliga (9,8)	5,4	Vanliga (2,7)	1,7	Vanliga (2,5)	1,4
Blodet och lymfsystemet								
Neutropeni [†]	Mycket vanliga (31,8)	30	Mycket vanliga (54,9)	50,2	Mycket vanliga (37,1)	32,3	Mycket vanliga (50,4)	46,1
Trombocytopeni [†]	Mycket vanliga (13,9)	9	Mycket vanliga (22,9)	9,8	Vanliga (5,8)	2,1	Mycket vanliga (12,3)	9,2
Anemi [†]	Mycket vanliga (11,7)	5,8	Mycket vanliga (24,2)	9,4	Vanliga (6,9)	3,8	Vanliga (4,6)	2,1
Lymfocytos	Mindre vanliga (0,4)	0,4	Mindre vanliga (0,7)	0	Ingen känd frekvens	0	Mindre vanliga (0,7)	0,4
Metabolism och nutrition								
Tumörlyssyndrom	Vanliga (1,8)	1,3	Vanliga (1,3)	1,3	Mindre vanliga (0,3)	0,3	Mindre vanliga (0,4)	0,4

	Calquence + obinutuzumab N = 223		Calquence + BR N = 297		Calquence + venetoklax N = 291		Calquence + venetoklax + obinutuzumab N = 284	
MedDRA-organklass och MedDRA-term	Alla grader (%)	Grad ≥ 3* (%)	Alla grader (%)	Grad ≥ 3* (%)	Alla grader (%)	Grad ≥ 3* (%)	Alla grader (%)	Grad ≥ 3* (%)
Centrala och perifera nervsystemet								
Huvudvärk	Mycket vanliga (43)	0,9	Mycket vanliga (30,3)	1,3	Mycket vanliga (35,1)	1,4	Mycket vanliga (28,2)	0,4
Yrsel	Mycket vanliga (23,8)	0	Mycket vanliga (14,5)	0,7	Vanliga (5,5)	0	Vanliga (6,7)	0
Hjärtat								
Förmaksflimmer/fladder [†]	Vanliga (3,1)	0,9	Vanliga (6,7)	4,0	Mindre vanliga (0,7)	0,3	Vanliga (2,1)	0,7
Blodkärl								
Blåmärken [†]	Mycket vanliga (38,6)	0	Mycket vanliga (14,1)	0,3	Mycket vanliga (20,6)	0	Mycket vanliga (21,8)	0
Kontusion	Mycket vanliga (27,4)	0	Mycket vanliga (11,1)	0	Mycket vanliga (14,1)	0	Mycket vanliga (16,2)	0
Petekier	Mycket vanliga (11,2)	0	Vanliga (2,0)	0	Vanliga (4,8)	0	Vanliga (5,3)	0
Ekkymoser	Vanliga (3,1)	0	Vanliga (3,0)	0,3	Vanliga (2,7)	0	Vanliga (3,9)	0
Blödningar/hematom [†]	Mycket vanliga (17,5)	1,3	Mycket vanliga (15,5)	1,0	Vanliga (8,9)	0,7	Vanliga (8,5)	1,1
Gastrointestinal blödning	Vanliga (3,6)	0,9	Mindre vanliga (0,3)	0	Mindre vanliga (0,7)	0,3	Ingen känd frekvens	0
Intrakraniell blödning	Mindre vanliga (0,9)	0	Ingen känd frekvens	0	Ingen känd frekvens	0	Ingen känd frekvens	0
Hypertoni [†]	Mycket vanliga (13,5)	3,6	Mycket vanliga (12,5)	5,7	Vanliga (4,1)	2,7	Vanliga (3,9)	2,1
Epistaxis	Vanliga (8,5)	0	Vanliga (2,7)	0	Vanliga (1,7)	0	Vanliga (4,2)	0
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum								
Pneumonit [±]	-	-	Vanliga (2,4)	0,3	-	-	-	-

	Calquence + obinutuzumab N = 223		Calquence + BR N = 297		Calquence + venetoklax N = 291		Calquence + venetoklax + obinutuzumab N = 284	
MedDRA-organklass och MedDRA-term	Alla grader (%)	Grad ≥ 3* (%)	Alla grader (%)	Grad ≥ 3* (%)	Alla grader (%)	Grad ≥ 3* (%)	Alla grader (%)	Grad ≥ 3* (%)
Magtarmkanalen								
Diarré	Mycket vanliga (43,9)	4,5	Mycket vanliga (37,4)	3,0	Mycket vanliga (32,6)	1,7	Mycket vanliga (36,3)	1,4
Illamående	Mycket vanliga (26,9)	0	Mycket vanliga (42,8)	1,3	Mycket vanliga (14,8)	0	Mycket vanliga (21,8)	0,7
Förstoppning	Mycket vanliga (20,2)	0	Mycket vanliga (24,6)	1,0	Vanliga (6,5)	0,3	Vanliga (8,1)	0
Kräkningar	Mycket vanliga (19,3)	0,9	Mycket vanliga (25,6)	0,7	Vanliga (5,5)	0	Vanliga (6,7)	0
Buksmärta [†]	Mycket vanliga (14,8)	1,3	Mycket vanliga (12,1)	2,0	Vanliga (7,9)	1,0	Vanliga (8,1)	0,7
Hud och subkutan vävnad								
Utslag [†]	Mycket vanliga (30,9)	1,8	Mycket vanliga (39,1)	9,8	Mycket vanliga (12,0)	0,3	Mycket vanliga (16,2)	1,1
Muskuloskeletala systemet och bindväv								
Muskuloskeletala smärta [†]	Mycket vanliga (44,8)	2,2	Mycket vanliga (34,3)	3,7	Mycket vanliga (24,1)	0,7	Mycket vanliga (21,8)	1,1
Artralgi	Mycket vanliga (26,9)	1,3	Mycket vanliga (17,5)	0,7	Mycket vanliga (12,7)	1,0	Mycket vanliga (10,9)	0,4
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället								
Trötthet	Mycket vanliga (30,5)	1,8	Mycket vanliga (29,3)	2,7	Mycket vanliga (14,8)	0,3	Mycket vanliga (14,4)	0
Asteni	Vanliga (7,6)	0,4	Mycket vanliga (10,4)	1,0	Vanliga (4,1)	0	Vanliga (3,2)	0
Undersökningar och provtagningar[¶]								
Minskat absolut antal neutrofiler [§]	Mycket vanliga (57,4)	35	Mycket vanliga (76,8)	56,6	Mycket vanliga (78,0)	38,1	Mycket vanliga (81,7)	53,5
Minskat antal trombocyter [§]	Mycket vanliga (46,2)	10,8	Mycket vanliga (69,4)	17,8	Mycket vanliga (42,6)	5,2	Mycket vanliga (54,9)	13,7
Minskat hemoglobin [§]	Mycket vanliga (43,9)	9	Mycket vanliga (79,5)	10,8	Mycket vanliga (34,7)	6,5	Mycket vanliga (45,8)	3,5

	Calquence + obinutuzumab N = 223		Calquence + BR N = 297		Calquence + venetoklax N = 291		Calquence + venetoklax + obinutuzumab N = 284	
MedDRA-organklass och MedDRA-term	Alla grader (%)	Grad ≥ 3* (%)	Alla grader (%)	Grad ≥ 3* (%)	Alla grader (%)	Grad ≥ 3* (%)	Alla grader (%)	Grad ≥ 3* (%)
Förhöjt alaninaminotransferas [‡]	-	-	Vanliga (9,1)	4,4	-	-	-	-
Förhöjt aspartataminotransferas [‡]	-	-	Vanliga (8,1)	3,0	-	-	-	-

*Enligt National Cancer Institute "Common Terminology Criteria for Adverse Events" (NCI CTCAE) version 4.03.

†Inkluderar multipel ADR-term.

±Ett fall med dödlig utgång rapporterades.

§Representerar incidensen av laboratoriefynd, inte av rapporterade biverkningar.

¶Presenterade som värdena för CTCAE-grader.

‡Biverkning endast i armen med Calquence + BR i ECHO-studien.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Allvarliga infektioner vid behandling av patienter med Calquence i kombination med venetoklax med eller utan obinutuzumab

Av de 291 patienter som behandlades med Calquence i kombination med venetoklax rapporterades allvarliga (grad ≥ 3) infektioner hos 12,4 % av patienterna (oftast rapporterades covid-19 eller covid-19-pneumoni). Dödliga infektioner inträffade hos 3,1 % av patienterna (oftast rapporterades covid-19 eller covid-19-pneumoni).

Av de 284 patienter som behandlades med Calquence i kombination med venetoklax och obinutuzumab rapporterades allvarliga (grad ≥ 3) infektioner hos 23,6 % av patienterna (oftast rapporterades covid-19 eller covid-19-pneumoni). Dödliga infektioner inträffade hos 5,6 % av patienterna (oftast rapporterades covid-19 eller covid-19-pneumoni).

Utsättning och dosreduktion på grund av biverkningar

Av de 1 478 patienter som behandlades med Calquence monoterapi rapporterades utsättning på grund av biverkningar hos 14,6 % av patienterna. De huvudsakliga biverkningarna inkluderade pneumoni, trombocytopeni och diarré. Dosreduktion på grund av biverkningar rapporterades hos 5,9 % av patienterna. De huvudsakliga biverkningarna inkluderade hepatit B-reakivering, sepsis och diarré.

Av de 223 patienter som behandlades med Calquence i kombination med obinutuzumab rapporterades utsättning av Calquence på grund av biverkningar hos 10,8 % av patienterna. De huvudsakliga biverkningarna inkluderade pneumoni, trombocytopeni och diarré. Dosreduktion på grund av biverkningar rapporterades hos 6,7 % av patienterna. De huvudsakliga biverkningarna inkluderade neutropeni, diarré och kräkningar.

Av de 291 patienter som behandlades med Calquence i kombination med venetoklax rapporterades utsättning av Calquence på grund av biverkningar hos 7,6 % av patienterna och dosreduktion av Calquence på grund av biverkningar hos 5,8 % av patienterna. De huvudsakliga biverkningarna som ledde till utsättning inkluderade covid-19-pneumoni och covid-19 och den biverkning som ledde till dosreduktion var neutropeni.

Av de 284 patienter som behandlades med Calquence i kombination med venetoklax och obinutuzumab rapporterades utsättning av Calquence på grund av biverkningar hos 13,7 % av patienterna och dosreduktioner av Calquence på grund av biverkningar rapporterades hos 6,3 % av patienterna. De huvudsakliga biverkningarna som ledde till utsättning inkluderade covid-19-pneumoni och covid-19 och den biverkning som ledde till dosreduktion var neutropeni.

Av de 297 patienter som behandlades med Calquence i kombination med bendamustin och rituximab rapporterades utsättning av Calquence på grund av biverkningar hos 42,8 % av patienterna. De huvudsakliga biverkningarna inkluderade covid-19, covid-19-pneumoni, neutropeni och pneumoni. Dosreduktion på grund av biverkningar rapporterades hos 10,1 % av patienterna. De huvudsakliga biverkningarna inkluderade neutropeni och illamående.

Äldre

Av de 1 478 patienterna i kliniska studier med Calquence monoterapi var 42 % över 65 år och under 75 år och 20,6 % var 75 år eller äldre. Inga kliniskt relevanta skillnader i säkerhet eller effekt observerades mellan patienter ≥ 65 år och yngre.

Av de 223 patienterna i kliniska studier med Calquence i kombination med obinutuzumab var 47 % över 65 år och under 75 år och 26 % var 75 år eller äldre. Inga kliniskt relevanta skillnader i säkerhet eller effekt observerades mellan patienter ≥ 65 år och yngre.

Av de 291 patienter som behandlades med Calquence i kombination med venetoklax var 28,9 % över 65 år och under 75 år och 4,5 % var 75 år eller äldre. Inga kliniskt relevanta skillnader i säkerhet eller effekt observerades mellan patienter ≥ 65 år och yngre.

Av de 284 patienter som behandlades med Calquence i kombination med venetoklax och obinutuzumab var 24 % över 65 år och under 75 år och 6,3 % var 75 år eller äldre. Inga kliniskt relevanta skillnader i säkerhet eller effekt observerades mellan patienter ≥ 65 år och yngre.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik behandling vid överdosering av akalabrutinib och symtom på överdos har inte fastställts. I händelse av överdos måste patienten övervakas noga för tecken eller symtom på biverkningar och lämplig behandling sättas in.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01EL02.

Verkningsmekanism

Akalabrutinib är en selektiv hämmare av Brutons tyrosinkinase (BTK). BTK är en signalmolekyl i B-cellens antigenreceptor (BCR) och cytokinreceptorernas signalvägar. Hos B-celler resulterar BTK-signalering i överlevnad och proliferation av B-cellerna, och krävs för cell-adhesion, transport och kemotaxis.

Akalabrutinib och dess aktiva metabolit ACP-5862 bildar en kovalent bindning med en cysteinrest i BTK:s aktiva del ("active site") vilket leder till en irreversibel inaktivering av BTK med minimala interaktioner utanför målet.

Farmakodynamisk effekt

Hos patienter med B-cells maligniteter som behandlats med akalabrutinib 100 mg två gånger dagligen bibehölls medianbeläggning av BTK i perifert blod på $\geq 95\%$ i 12 timmar vid steady state, vilket resulterade i inaktivering av BTK under hela det rekommenderade dosintervallet.

Hjärtelektrofysiologi

Effekten av akalabrutinib på QTc-intervallet utvärderades hos 46 friska frivilliga män och kvinnor i en grundlig, randomiserad, dubbelblind QT-studie med placebo och positiva kontroller. Vid en supratherapeutisk dos, 4 gånger den högsta rekommenderade dosen, förlängde Calquence inte QT/QTc-intervallet i någon kliniskt relevant utsträckning (t.ex. inte 10 ms eller mer) (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.3).

Klinisk effekt och säkerhet

Patienter med tidigare obehandlad KLL

Calquence som monoterapi eller i kombination med obinutuzumab

Säkerhet och effekt av Calquence som monoterapi eller i kombination med obinutuzumab på tidigare obehandlad KLL utvärderades i en randomiserad, multicenter, öppen fas 3-studie (ELEVATE-TN) på 535 patienter. Patienterna fick Calquence plus obinutuzumab, Calquence monoterapi eller obinutuzumab plus klorambucil. Patienter som var 65 år eller äldre, eller mellan 18 och 65 år med samtidiga sjukdomar inkluderades i ELEVATE-TN, 27,9 % av patienterna hade kreatininclearance (CrCl) på < 60 ml/min. Av de patienter som var < 65 år hade 16,1 % en median CIRS-G (Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics) poäng på 8. Studien tillät patienter att få antitrombotiska läkemedel. Patienter som krävde behandling med antikoagulantia med warfarin eller ekvivalenta vitamin K-antagonister exkluderades.

Patienterna randomiserades till en av tre armar i förhållandet 1:1:1 och fick:

- Calquence plus obinutuzumab (Calquence+G): Calquence 100 mg administrerades två gånger dagligen med start i cykel 1 dag 1 fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Obinutuzumab administrerades med start i cykel 2 dag 1 i maximalt 6 behandlingscykler. Obinutuzumab 1 000 mg administrerades på dag 1 och 2 (100 mg dag 1 och 900 mg dag 2), 8 och 15 i cykel 2 följt av 1 000 mg dag 1 i cykel 3 upp till 7. Varje cykel var 28 dagar.
- Calquence monoterapi: Calquence 100 mg administrerades två gånger dagligen fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.
- Obinutuzumab plus klorambucil (GClb): Obinutuzumab och klorambucil administrerades i maximalt 6 behandlingscykler. Obinutuzumab 1 000 mg administrerades dag 1 och 2 (100 mg dag 1 och 900 mg dag 2), 8 and 15 i cykel 1 följt av 1 000 mg dag 1 i cykel 2 upp till 6. Klorambucil 0,5 mg/kg administrerades dag 1 och 15 i cykel 1 upp till 6. Varje cykel var 28 dagar.

Patienterna stratifierades med avseende på mutationsstatus för 17p-deletion (med eller utan), funktionsstatus enligt ECOG (0 eller 1 mot 2) och geografisk region (Nordamerika och västra Europa mot andra regioner). Efter bekräftad sjukdomsprogression hade 45 patienter som randomiserats till GClb-armen gått över till Calquence monoterapi. Tabell 6 sammanfattar demografi- och sjukdomskaraktistika för studiepopulationen vid baslinjen.

Tabell 6. Patientkaraktistika vid baslinjen hos (ELEVATE-TN) patienter med tidigare obehandlad KLL

Karakteristika	Calquence plus obinutuzumab N=179	Calquence monoterapi N=179	Obinutuzumab plus klorambucil N=177
Ålder, år; median (intervall)	70 (41-88)	70 (44-87)	71 (46-91)
Män; %	62	62	59,9
Kaukasier; %	91,6	95	93,2
ECOG funktionsstatus 0-1; %	94,4	92,2	94,4
Mediantid från diagnos (månader)	30,5	24,4	30,7
Stor tumörbörda med noder ≥ 5 cm; %	25,7	38	31,1
Cytogenetik/FISH-kategori; %			
17p-deletion	9,5	8,9	9
11q-deletion	17,3	17,3	18,6
TP53-mutation	11,7	10,6	11,9
Omuterad IGHV	57,5	66,5	65,5
Komplex karyotyp (≥ 3 abnormaliteter)	16,2	17,3	18,1
Rai-stadium; %			
0	1,7	0	0,6
I	30,2	26,8	28,2
II	20,1	24,6	27,1
III	26,8	27,9	22,6
IV	21,2	20,7	21,5

Primärt effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS) med Calquence+G-arm jämfört med GClb-arm utvärderat av en oberoende granskningskommitté (Independent Review Committee, IRC) enligt International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia (IWCLL) 2008-kriterier med förtydligande om behandlingsrelaterad lymfocytos (Cheson 2012) inkorporerat. Med en median uppföljning på 28,3 månader, PFS enligt IRC visade på en 90 % statistiskt signifikant minskad risk för sjukdomsprogression eller död för tidigare obehandlade patienter i Calquence+G-armen jämfört med GClb-armen. Effektnsresultaten presenteras i tabell 7.

Tabell 7. Effektnsresultat enligt IRC-utvärdering för (ELEVATE-TN) patienter med KLL

	Calquence plus obinutuzumab N=179	Calquence monoterapi N=179	Obinutuzumab plus klorambucil N=177
Progressionsfri överlevnad*			
Antal händelser (%)	14 (7,8)	26 (14,5)	93 (52,5)
PD, n (%)	9 (5)	20 (11,2)	82 (46,3)
Antal dödsfall (%)	5 (2,8)	6 (3,4)	11 (6,2)
Median (95 % KI), månader	NR	NR (34,2, NR)	22,6 (20,2, 27,6)
HR [†] (95 % KI)	0,10 (0,06, 0,17)	0,20 (0,13, 0,30)	-
P-värde	< 0,0001	< 0,0001	-
24 månaders uppskattning, % (95 % KI)	92,7 (87,4, 95,8)	87,3 (80,9, 91,7)	46,7 (38,5, 54,6)
Total överlevnad (OS)^a			
Antal dödsfall (%)	9 (5)	11 (6,1)	17 (9,6)
Riskkvot (Hazard Ratio) (95 % KI) [†]	0,47 (0,21, 1,06)	0,60 (0,28, 1,27)	-
Bästa totala respons* (CR + CRi + nPR + PR)			
ORR, n (%)	168 (93,9)	153 (85,5)	139 (78,5)

	Calquence plus obinutuzumab N=179	Calquence monoterapi N=179	Obinutuzumab plus klorambucil N=177
(95 % KI)	(89,3, 96,5)	(79,6, 89,9)	(71,9, 83,9)
P-värde	< 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)

KI=konfidensintervall; HR=riskkvot (hazard ratio); NR=ej uppnådd (not reached); CR=komplett respons; CRi=komplett respons med ofullständig normalisering av blodvärden; nPR=nodulär partiell respons; PR=partiell respons; PD=progressiv sjukdom.

*Enligt IRC-utvärdering

†Baserat på stratifierad Cox-Proportional-Hazards-modell

^a Median OS uppnåddes ej i båda armarna.

PFS-resultaten för Calquence med eller utan obinutuzumab var likvärdiga mellan subgrupperna, inklusive höga riskfaktorer. I KLL-populationen med hög risk (17p-deletion, 11q-deletion, TP53-mutation eller omuterad IGHV), var PFS HRs för Calquence med eller utan obinutuzumab jämfört med obinutuzumab plus klorambucil 0,08 [95 % KI (0,04, 0,15)] respektive 0,13 [95% KI (0,08, 0,21)].

Tabell 8. Subgruppsanalys av PFS (Studie ELEVATE-TN)

	Calquence monoterapi			Calquence+G		
	N	Risk- kvot(HR)	95 % KI	N	Risk- kvot(HR)	95 % KI
Alla patienter	179	0,20	(0,13, 0,30)	179	0,10	(0,06, 0,17)
Del 17P						
Ja	19	0,20	(0,06, 0,64)	21	0,13	(0,04, 0,46)
Nej	160	0,20	(0,12, 0,31)	158	0,09	(0,05, 0,17)
TP53-mutation						
Ja	19	0,15	(0,05, 0,46)	21	0,04	(0,01, 0,22)
Nej	160	0,20	(0,12, 0,32)	158	0,11	(0,06, 0,20)
Del 17P och / eller TP53-mutation						
Ja	23	0,23	(0,09, 0,61)	25	0,10	(0,03, 0,34)
Nej	156	0,19	(0,11, 0,31)	154	0,10	(0,05, 0,18)
IGHV-mutation						
Muterad	58	0,69	(0,31, 1,56)	74	0,15	(0,04, 0,52)
Omuterad	119	0,11	(0,07, 0,19)	103	0,08	(0,04, 0,16)
Del 11q						
Ja	31	0,07	(0,02, 0,22)	31	0,09	(0,03, 0,26)
Nej	148	0,26	(0,16, 0,41)	148	0,10	(0,05, 0,20)
Komplex Karyotyp						
Ja	31	0,10	(0,03, 0,33)	29	0,09	(0,03, 0,29)
Nej	117	0,27	(0,16, 0,46)	126	0,11	(0,05, 0,21)

Avseende långtidsdata var mediantiden för uppföljning 58,2 månader för Calquence+G-armen, 58,1 månader för Calquence-armen och 58,2 månader för GClb-armen. Prövarutvärderad (INV-utvärderad) median PFS uppnåddes inte i Calquence+G-armen eller Calquence monoterapiarmen, och i GClb-armen var den 27,8 månader. Vid senaste brytdatum för datainsamling överfördes totalt 72 patienter (40,7 %) som ursprungligen hade randomiserats till GClb-armen till Calquence monoterapi. Median total överlevnad uppnåddes inte i någon arm, och det totala antalet dödsfall var 76: 18 (10,1 %) i Calquence+G-armen, 30 (16,8 %) i Calquence monoterapiarmen och 28 (15,8 %) i GClb-armen.

Tabell 9. Effektnresultat enligt INV-utvärdering hos (ELEVATE-TN) patienter med KLL

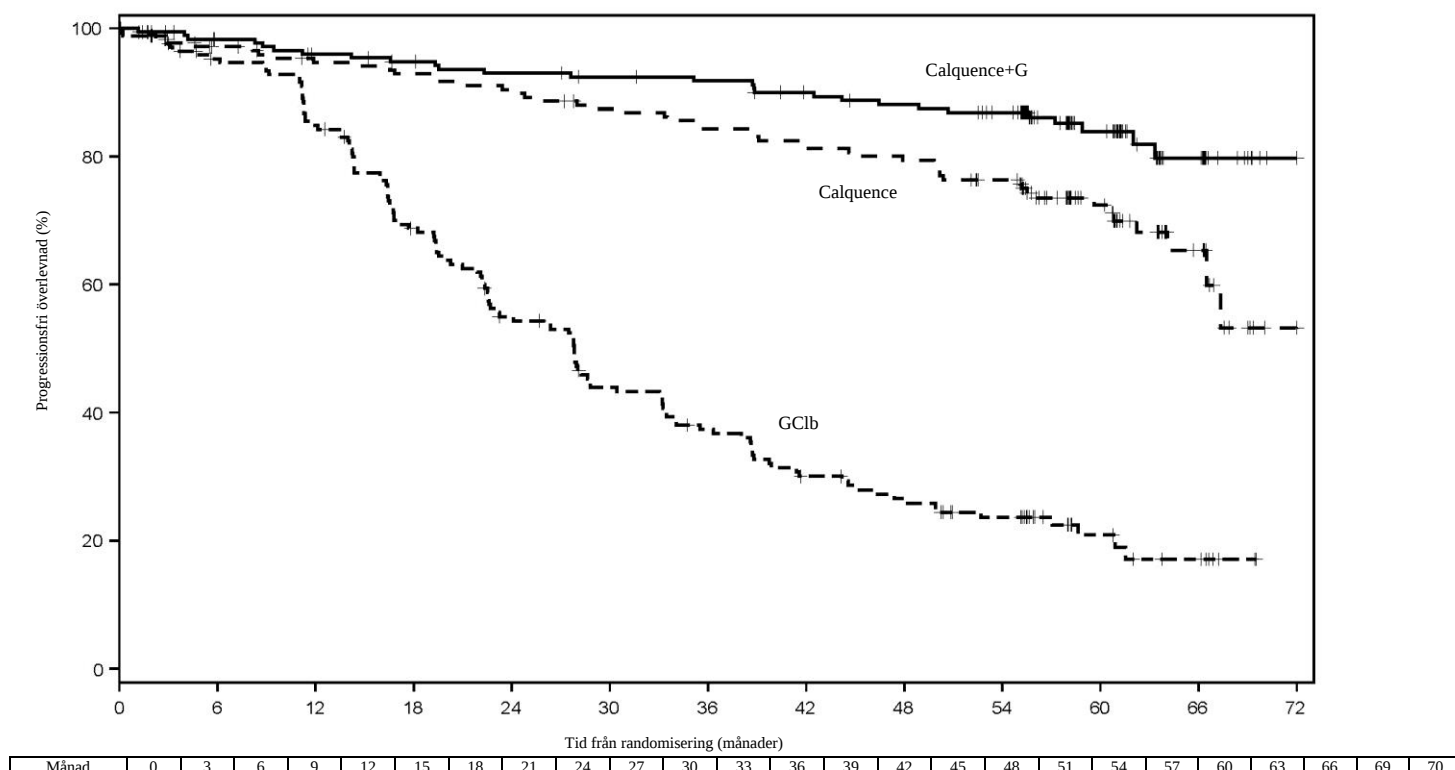
	Calquence plus obinutuzumab N=179	Calquence monoterapi N=179	Obinutuzumab plus klorambucil N=177
Progressionsfri överlevnad			
Antal händelser (%)	27 (15,1)	50 (27,9)	124 (70,1)
PD, n (%)	14 (7,8)	30 (16,8)	112 (63,3)
Antal dödsfall (%)	13 (7,3)	20 (11,2)	12 (6,8)
Median (95 % KI), månader*	NR	NR (66,5, NR)	27,8 (22,6, 33,2)
HR† (95 % KI)	0,11 (0,07, 0,16)	0,21 (0,15, 0,30)	-
Total överlevnad (OS)			
Antal dödsfall (%)	18 (10,1)	30 (16,8)	28 (15,8)
Riskkvot (95 % KI) †	0,55 (0,30, 0,99)	0,98 (0,58, 1,64)	-

KI=konfidensintervall; HR=riskkvot (hazard ratio); NR=ej uppnådd (not reached).

* 95 % konfidensintervall baserat på Kaplan-Meier-utvärdering.

†Utvärdering baserad på stratifierad Cox-Proportional-Hazards-modell för riskkvot (95 % KI) stratifierad med avseende på 17p-deletionstatus (ja vs nej).

Figur 1. Kaplan-Meier-kurva över INV-utvärderad PFS hos (ELEVATE-TN) patienter med KLL (ITT-population)



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

Patienter med tidigare obehandlad KLL - fast behandlingstid

Calquence i kombination med venetoklax med eller utan obinutuzumab

Säkerhet och effekt av Calquence i kombination med venetoklax med eller utan obinutuzumab vid tidigare obehandlad KLL utvärderades i en randomiserad, öppen multicenterstudie i fas 3 (AMPLIFY) på 867 patienter. Patienterna fick Calquence plus venetoklax, Calquence plus venetoklax och obinutuzumab, eller prövarens val av kemoimmunterapi, antingen FCR (fludarabin plus cyklofosfamid plus rituximab) eller BR (bendamustin plus rituximab). AMPLIFY inkluderade patienter med tidigare obehandlad KLL utan del(17p)- eller TP53-mutation som var 18 år och äldre. Studien tillät patienter att få antitrombotiska läkemedel förutom warfarin och andra vitamin K-antagonister.

Patienterna randomiserades till en av tre armar i förhållandet 1:1:1 och fick:

- Calquence plus venetoklax (AV): Calquence 100 mg administrerades två gånger dagligen med start i cykel 1 dag 1 i totalt 14 cykler eller fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Dag 1 i cykel 3 påbörjade patienterna det 5 veckor långa dositreringsschemat för venetoklax med en startdos på 20 mg och en dosökning en gång i veckan till 50 mg, 100 mg, 200 mg och slutligen 400 mg en gång dagligen. Venetoklax administrerades i totalt 12 cykler. Varje cykel var 28 dagar.
- Calquence plus venetoklax plus obinutuzumab (AVO): Calquence 100 mg administrerades två gånger dagligen med start i cykel 1 dag 1 i totalt 14 cykler eller fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Dag 1 i cykel 3 påbörjade patienterna det 5 veckor långa dositreringsschemat för venetoklax med en startdos på 20 mg och en dosökning en gång i veckan till 50 mg, 100 mg, 200 mg och slutligen 400 mg en gång dagligen. Venetoklax administrerades i totalt 12 cykler. Obinutuzumab 1 000 mg administrerades på dag 1 eller dag 1 och 2 (100 mg dag 1 och 900 mg dag 1 eller 2), 8 och 15 i cykel 2 följt av 1 000 mg dag 1 i cykel 3-7. Varje cykel var 28 dagar.
- Prövarens val av kemoimmunterapi (FCR/BR):
 - Fludarabin plus cyklofosfamid plus rituximab (FCR): Fludarabin (25 mg/m²) och cyklofosfamid (250 mg/m²) administrerades dag 1-3 i upp till maximalt 6 cykler. Rituximab administrerades i en dos på 375 mg/m² dag 1 i cykel 1 och 500 mg/m² dag 1 i cykel 2 upp till 6. Varje cykel var 28 dagar.
 - Bendamustin plus rituximab (BR): Bendamustin 90 mg/m² administrerades dag 1 och 2 i upp till maximalt 6 cykler. Rituximab administrerades i en dos på 375 mg/m² dag 1 i cykel 1 och 500 mg/m² dag 1 i cykel 2 upp till 6. Varje cykel var 28 dagar.

Patienterna stratifierades med avseende på ålder (> 65 år eller ≤ 65 år), IGHV-mutationsstatus (muterad mot omuterad), Rai-stadium (hög risk [≥ 3] mot icke-hög risk) och geografisk region (Nordamerika och västra Europa mot andra regioner). Tabell 10 sammanfattar demografi- och sjukdomskaraktistika för studiepopulationen vid baslinjen.

Tabell 10. Patientkaraktistika vid baslinjen hos (AMPLIFY) patienter med tidigare obehandlad KLL

Karakteristika	AV N = 291	AVO N = 286	FCR/BR N = 290
Ålder, år; median (intervall)	61 (31-84)	61 (29-81)	61 (26-86)
Män; %	61,2	69,2	63,1
Kaukasier; %	91,1	86,7	86,9
ECOG-funktionsstatus 0–1; %	90,0	95,1	90,3
Mediantid från diagnos till randomisering (månader)	28,5	26,1	29,6
Stor tumörbörda med noder ≥ 5 cm; %	38,8	35,0	42,8
Cytogenetik/FISH-kategori; %			
11q-deletion	17,5	19,6	15,9
Komplex karyotyp (≥ 3 abnormaliteter)	15,5	16,1	14,5
Omuterad IGHV; %	57,4	59,1	59,3
Rai-stadium; %			
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

Primärt effektmått var PFS för AV jämfört med provarens val av kemoimmunterapi (FCR/BR), IRC-utvärderat enligt IWCLL 2018-kriterier. Ytterligare effektmått var IRC-utvärderat PFS för AVO jämfört med provarens val (FCR/BR) samt OS för både AV jämfört med provarens val (FCR/BR) och AVO jämfört med provarens val (FCR/BR).

Effektresultaten presenteras i tabell 11. Kaplan-Meier-kurvan över IRC-PFS visas i figur 2.

Tabell 11. Effektresultat hos (AMPLIFY) patienter med tidigare obehandlad KLL

	AV N = 291	AVO N = 286	FCR/BR ^a N = 290
Progressionsfri överlevnad*			
Antal händelser (%)	89 (30,6)	56 (19,6)	95 (32,8)
PD, n (%)	77 (26,5)	23 (8,0)	66 (22,8)
Antal dödsfall (%)	12 (4,1)	33 (11,5)	29 (10,0)
Median (95 % KI), månader	NC (51,1, NC)	NC (NC, NC)	47,6 (43,3, NC)
HR [†] (95 % KI)	0,65 (0,49, 0,87)	0,42 (0,30, 0,59)	-
P-värde	0,0038	< 0,0001	-
Total överlevnad^b			
Antal dödsfall (%)	23 (7,9)	37 (12,9)	44 (15,2)
HR [†] (95 % KI)	0,42 (0,25, 0,70) ^c	0,75 (0,48, 1,16)	-

NC = ej beräkningsbart (not calculable); KI=konfidensintervall; PD=progressiv sjukdom.

*Enligt IRC-utvärdering.

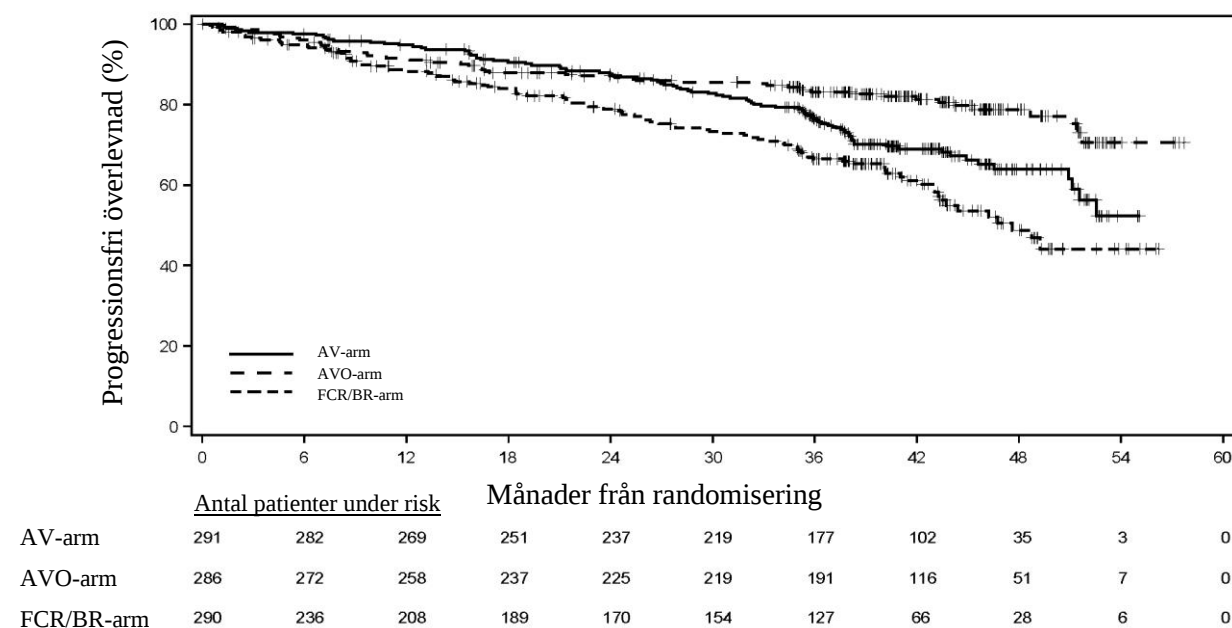
[†]Baserat på stratifierad Cox-Proportional-Hazards-modell.

^aEnligt provarens val skulle 143 patienter få FCR och 147 patienter BR.

^bOS-data vid ytterligare 6 månaders uppföljning från interimsanalys av PFS.

^cP-värdet är inte signifikant efter justering för multiplicitet.

Figur 2. Kaplan-Meier-kurva över IRC-utvärderad PFS hos (AMPLIFY) patienter med KLL (ITT-population)



Patienter med KLL som har fått åtminstone en tidigare behandling

Säkerhet och effekt av Calquence i återfallen eller refraktär KLL utvärderades i en randomiserad, multicenter, öppen fas 3-studie (ASCEND) på 310 patienter som hade fått minst en tidigare behandling utan BCL-2-hämmare eller B-cellsreceptorhämmare. Patienterna fick Calquence monoterapi eller provarens val av antingen idelalisib plus rituximab eller bendamustin plus rituximab. Studien tillät patienter att få antitrombotiska läkemedel. Patienter som fick antingen antikoagulantia med warfarin eller ekvivalent vitamin K-antagonister exkluderades.

Patienterna randomiserades 1:1 och fick antingen:

- Calquence 100 mg två gånger dagligen fram till progression av sjukdom eller oacceptabel toxicitet, eller
- Provarens val:
 - Idelalisib 150 mg två gånger dagligen i kombination med rituximab 375 mg/m² i.v. dag 1 i första cykeln, följt av 500 mg/m² i.v. varannan vecka i 4 doser, sedan var 4:e vecka i 3 doser, totalt 8 infusioner
 - Bendamustin 70 mg/m² (dag 1 och 2 i varje 28-dagars cykel) i kombination med rituximab (375 mg/m²/500 mg/m²) dag 1 i varje 28-dagars cykel i upp till 6 cykler

Patienterna stratifierades med avseende på mutationsstatus för 17p-deletion (med eller utan), funktionsstatus enligt ECOG (0 eller 1 mot 2) och antal tidigare behandlingar (1 till 3 mot ≥ 4). Efter bekräftad progression av sjukdom övergick 35 patienter som randomiserats enligt provarens val till antingen idelalisib plus rituximab eller bendamustin plus rituximab, att behandlas med Calquence. Demografi- och sjukdomskaraktäristika för studiepopulationen vid baslinjen är sammanfattade i tabell 12.

Tabell 12. Patientkaraktäristika vid baslinjen hos (ASCEND) patienter med KLL

Karakteristika	Calquence monoterapi N=155	Prövarens val av idelalisib + rituximab eller bendamustin + rituximab N=155
Ålder, år; median (intervall)	68 (32-89)	67 (34-90)
Män; %	69,7	64,5
Kaukasier; %	93,5	91,0
ECOG funktionsstatus; %		
0	37,4	35,5
1	50,3	51,0
2	12,3	13,5
Mediantid från diagnos (månader)	85,3	79,0
Stor tumörbörda med noder ≥ 5 cm; %	49,0	48,4
Medianantal tidigare KLL-behandlingar (intervall)	1 (1-8)	2 (1-10)
Antal tidigare KLL-behandlingar; %		
1	52,9	43,2
2	25,8	29,7
3	11,0	15,5
≥ 4	10,3	11,6
Cytogenetik/FISH-kategori; %		
17p-deletion	18,1	13,5
11q-deletion	25,2	28,4
TP53-mutation	25,2	21,9
Omuterad IGHV	76,1	80,6
Komplex karyotyp (≥ 3 abnormaliteter)	32,3	29,7
Rai Stage; %		
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

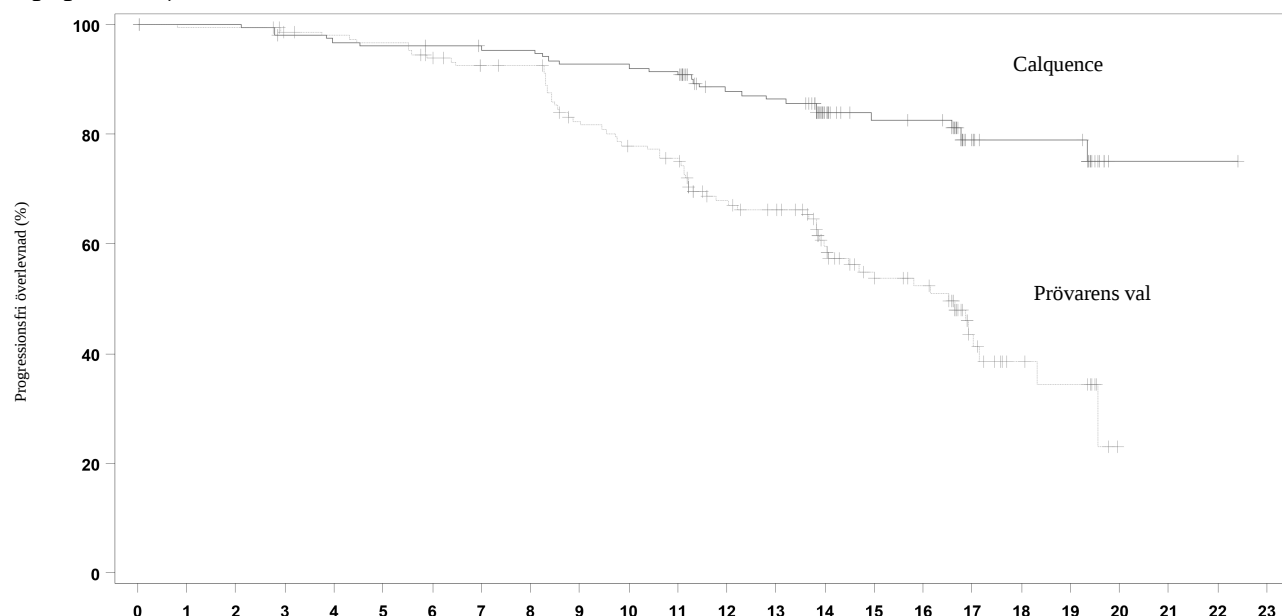
Primärt effektmått var PFS, utvärderat enligt IRC IWCLL 2008-kriterier med förtydligande om behandlingsrelaterad lymfocytos (Cheson 2012) inorporerat. Med en median uppföljningstid på 16,1 månader visade PFS en statistiskt signifikant minskning i risk för död eller progression hos patienter i Calquence-armen. Effektnresultat presenteras i tabell 11. Kaplan-Meierkurvan för PFS visas i figur 3.

Tabell 13. Effektnresultat enligt IRC-utvärdering för (ASCEND) patienter med KLL

	Calquence monoterapi N=155	Prövarens val av idelalisib + rituximab eller bendamustin + rituximab N=155
Progressionsfri överlevnad*		
Antal händelser (%)	27 (17,4)	68 (43,9)
PD, n (%)	19 (12,3)	59 (38,1)
Antal dödsfall (%)	8 (5,2)	9 (5,8)
Median (95 % KI), månader	NR	16,5 (14,0, 17,1)
HR [†] (95 % KI)	0,31 (0,20, 0,49)	
P-värde	< 0,0001	
15 månaders uppskattning, % (95 % KI)	82,6 (75,0, 88,1)	54,9 (45,4, 63,5)
Total överlevnad (OS)^a		

Antal dödsfall (%)	15 (9,7)	18 (11,6)
Riskkvot (Hazard Ratio) (95 % KI) [†]	0,84 (0, 42, 1,66)	-
Bästa totala respons* (CR + CRi + nPR + PR)**		
ORR, n (%) (95 % KI)	126 (81,3) (74,4, 86,6)	117 (75,5) (68,1, 81,6)
P-värde	0,2248	-
CR, n (%)	0	2 (1,3)
PR, n (%)	126 (81,3)	115 (74,2)
Varaktighet av respons (DoR)		
Median (95 % KI), månader	NR	13,6 (11,9, NR)
KI=konfidensintervall; HR=riskkvot (hazard ratio); NR=ej uppnådd (not reached); CR=komplett respons; CRi=komplett respons med ofullständig normalisering av blodvärden; nPR=nodulär partiell respons; PR=partiell respons; PD=progressiv sjukdom		
*Enligt IRC-utvärdering		
^a Median OS uppnåddes ej i båda armarna. P<0,6089 för OS.		
**CRi och nPR har värdet 0.		
[†] Baserat på stratifierad Cox-Proportional-Hazards-modell		

Figur 3. Kaplan-Meier-kurva över IRC-utvärderad PFS hos (ASCEND) patienter med KLL (ITT-population)



		Tid från randomisering (månader)																			
		Antal patienter under risk																			
Månad		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Calquence	15	15	15	14	14	14	14	14	14	13	13	13	11	11	11	7	6	6	2	2	2
Prövarens val	15	15	15	14	14	14	13	13	12	11	10	10	8	7	6	5	4	3	1	1	0

PFS-resultaten för Calquence var likvärdiga mellan subgrupperna, inklusive högriskfaktorer. I KLL-populationen med hög risk (17p-deletion, 11q-deletion, TP53-mutation och omuterad IGHV), var PFS HR för Calquence 0,27 [95 % KI (0,17, 0,44)].

Tabell 14. Subgruppsanalys av IRC-utvärderad PFS (ASCEND studien)

	Calquence monoterapi		
	N	Riskkvot	95 % KI
Alla patienter	155	0,30	(0,19, 0,48)

	Calquence monoterapi		
	N	Riskkvot	95 % KI
Del 17P			
Ja	28	0,21	(0,07, 0,68)
Nej	127	0,33	(0,21, 0,54)
TP53-mutation			
Ja	39	0,24	(0,11, 0,56)
Nej	113	0,33	(0,20, 0,57)
Del 17P eller TP53-mutation			
Ja	45	0,21	(0,09, 0,48)
Nej	108	0,36	(0,21, 0,61)
IGHV-mutation			
Muterad	33	0,32	(0,11, 0,94)
Omuterad	118	0,32	(0,19, 0,52)
Del 11q			
Ja	39	0,28	(0,11, 0,70)
Nej	116	0,31	(0,19, 0,53)
Komplex Karyotyp			
Ja	50	0,32	(0,16, 0,63)
Nej	97	0,23	(0,12, 0,44)

Vid slutlig analys, med en median uppföljningstid på 46,5 månader för Calquence och 45,3 månader för IR/BR, observerades en minskning med 72 % i risk för prövarutvärderad sjukdomsprogression eller död hos patienter i Calquence-armen. Den prövarutvärderade PFS medianen uppnåddes inte för Calquence och var 16,8 månader för IR/BR. Effektsresultat enligt INV (Investigator assessments) presenteras i tabell 15. Kaplan-Meier-kurvan för INV-utvärderad PFS visas i figur 4.

Tabell 15. Effektsresultat vid slutlig analys enligt INV-utvärdering för (ASCEND) patienter med KLL

	Calquence monoterapi N=155	Prövarens val av idelalisib + rituximab eller bendamustin + rituximab N=155
Progressionsfri överlevnad*		
Antal händelser (%)	62 (40,0)	119 (76,8)
PD, n (%)	43 (27,7)	102 (65,8)
Antal dödsfall (%)	19 (12,3)	17 (11,0)
Median (95 % KI), månader	NR	16,8 (14,1, 22,5)
HR [†] (95 % KI)	0,28 (0,20, 0,38)	
Total överlevnad (OS) ^a		
Antal dödsfall (%)	41 (26,5)	54 (34,8)
Riskkvot (Hazard Ratio) (95 % KI) [†]	0,69 (0,46, 1,04)	-

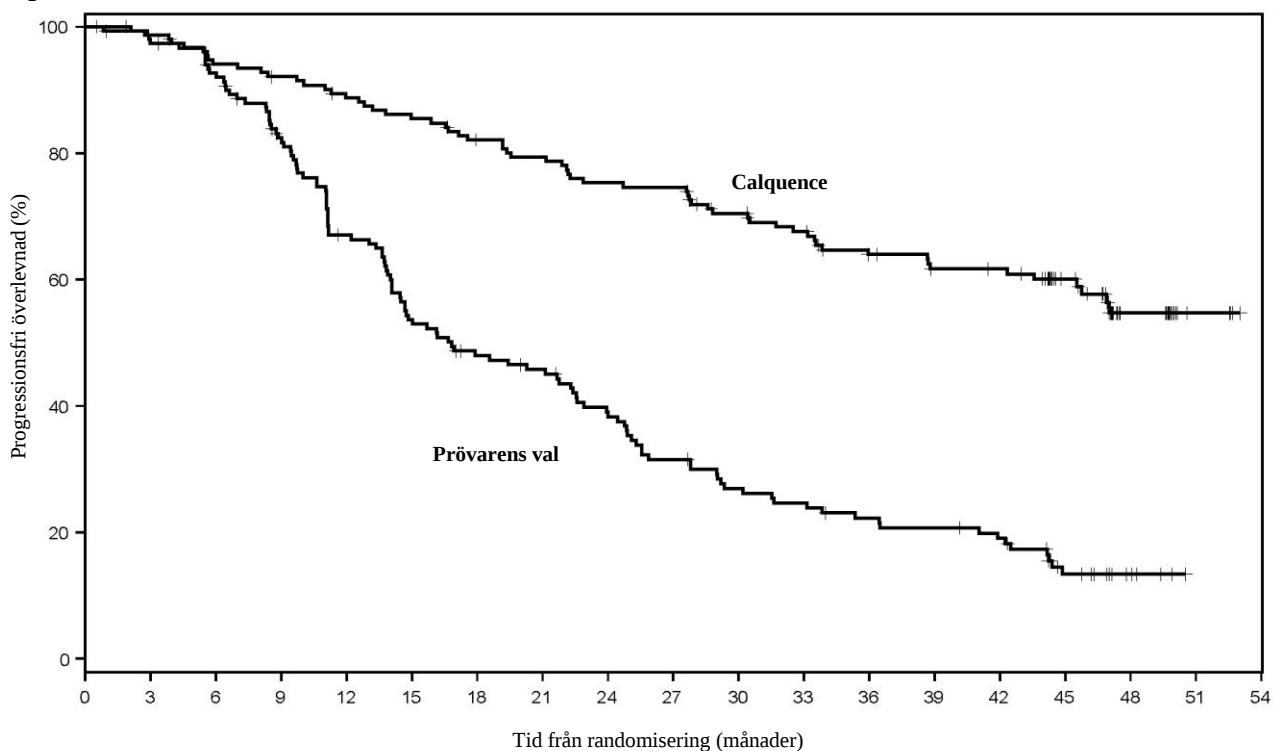
KI=konfidensintervall; HR=riskkvot (hazard ratio); NR=ej uppnådd (not reached); PD=progressiv sjukdom.

*Enligt INV-utvärdering.

^a Median OS uppnåddes ej i båda armarna. P=0,0783 för OS.

[†]Baserat på stratifierad Cox-Proportional-Hazards-modell.

Figur 4. Kaplan-Meier-kurva över INV-utvärderad PFS vid slutlig analys hos (ASCEND) patienter med KLL



Månad	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
Prövarens val	155	147	138	118	95	76	66	62	52	42	35	32	28	26	23	12	5	0	0

Vid slutlig analys var de prövarutvärderade PFS-resultaten för Calquence likvärdiga mellan subgrupperna, inklusive hög-riskfaktorer, och likvärdiga med den primära analysen.

Patienter med tidigare obehandlat MCL

Säkerhet och effekt av Calquence hos patienter med tidigare obehandlat MCL utvärderades i ECHO, en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie i fas 3. ECHO inkluderade 598 patienter i åldern 65 år och äldre med bekräftat MCL som tidigare inte behandlats.

Patienterna randomiserades till två armar i förhållandet 1:1 och fick:

- Calquence plus bendamustin och rituximab (Calquence + BR)-armen: Calquence 100 mg administrerades två gånger dagligen från dag 1 i cykel 1 kontinuerligt. Bendamustin 90 mg/m² administrerades intravenöst under 30 minuter dag 1 och 2 i varje 28-dagars cykel i 6 cykler. Rituximab 375 mg/m² administrerades intravenöst dag 1 i varje 28-dagars cykel i 6 cykler. Calquence + BR administrerades i maximalt 6 behandlingscykler (induktionsbehandling).
- Placebo plus bendamustin och rituximab (placebo + BR)-armen: Placebo administrerades två gånger dagligen från dag 1 i cykel 1 kontinuerligt. Bendamustin 90 mg/m² administrerades intravenöst under 30 minuter dag 1 och 2 i varje 28-dagars cykel i 6 cykler. Rituximab 375 mg/m² administrerades intravenöst dag 1 i varje 28-dagars cykel i 6 cykler. Placebo + BR administrerades i maximalt 6 behandlingscykler (induktionsbehandling).

Calquence eller placebo administrerades kontinuerligt fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Efter induktionsbehandlingen fick patienter som svarade på behandlingen (PR eller CR) underhållsbehandling med rituximab vid en dos på 375 mg/m² dag 1 i varannan cykel i maximalt 12 ytterligare doser upp till cykel 30. Patienter i armen med placebo + BR som hade bekräftad progressiv sjukdom (PD) var lämpliga att övergå till Calquence som monoterapi vid en dos på 100 mg två gånger dagligen fram till andra sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Randomiseringen av patienterna stratifierades med avseende på geografisk region (Nordamerika mot västra Europa mot andra regioner) och förenklat MIPI-poäng (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index) (0–3 mot 4–5 mot 6–11).

Medianåldern var 71 år (65–86), 70,7 % var män, 78,3 % var kaukasier, 93,1 % hade en ECOG-funktionsstatus på 0–1. Det förenklade MIPI-poänget var lågt (0–3) hos 33,1 %, måttligt (4–5) hos 42,8 % och högt (6–11) hos 24,1 % av patienterna. Totalt 37,7 % av patienterna hade en tumörbörda ≥ 5 cm och 86 % var i Ann Arbor-stadium IV. Aggressiva varianter av MCL, såsom blastiska och pleomorfa former, sågs hos 7,7 % respektive 5,5 % av patienterna. Totalt hade 47,8 % av patienterna Ki-67-poäng ≥ 30 %. Baslinjekarakteristika var likartade i båda armarna.

Primärt effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS) utvärderat av en oberoende granskningskommitté (Independent Review Committee, IRC) enligt 2014 Lugano-klassifikationen av non-Hodgkins lymfom (NHL) hos patienter med tidigare obehandlat MCL. Även total respons (ORR) bedömdes av en IRC.

IRC-utvärderad PFS utvärderades vid en medianuppföljning på 49,8 månader.

Med ytterligare 6 månaders uppföljning från den primära PFS-analysen och en medianuppföljning på 63,0 månader uppnåddes inte median total överlevnad i någon arm. Det totala antalet dödsfall var 218: 105 (35,1 %) i Calquence + BR-armen och 113 (37,8 %) i placebo + BR-armen. Effektnresultaten presenteras i tabell 16. Kaplan-Meier-kurvorna över PFS visas i figur 5.

Tabell 16. Effektnresultat hos patienter med tidigare obehandlat MCL i ECHO

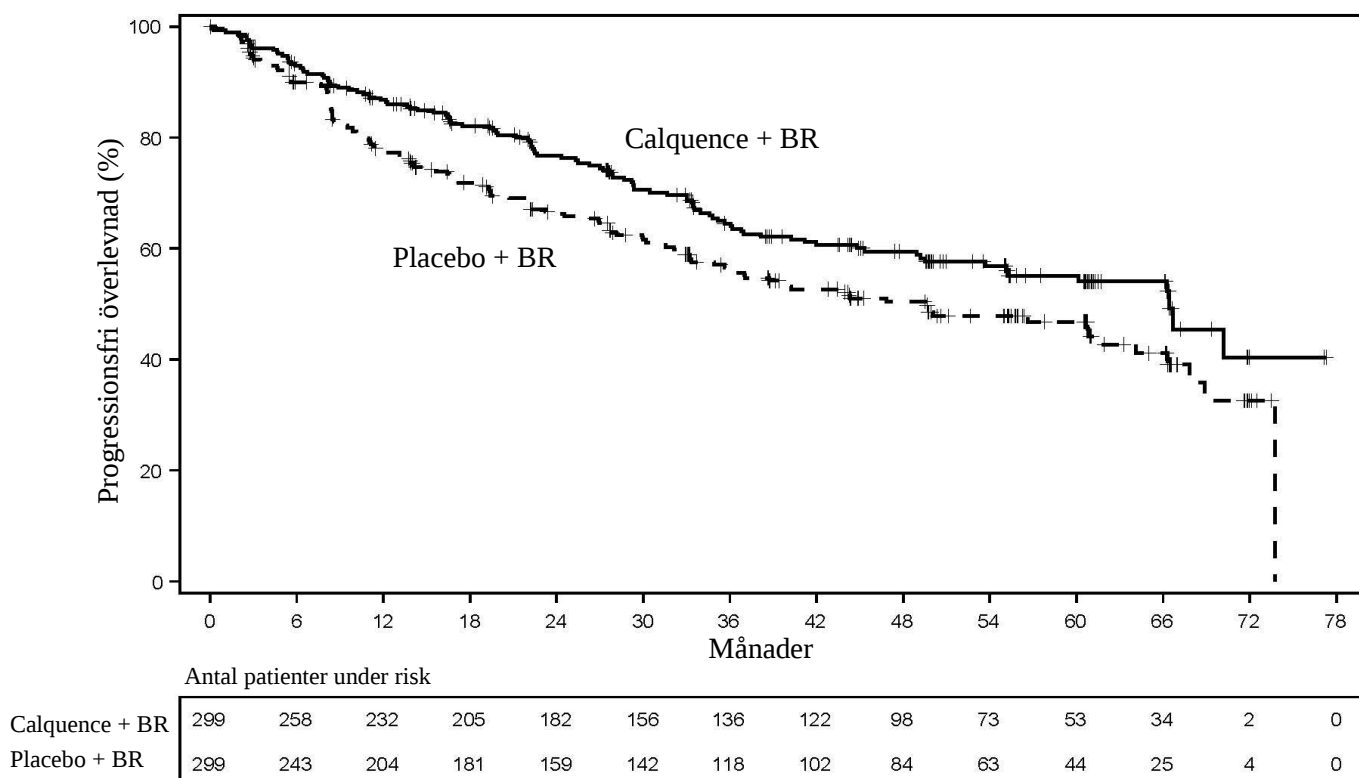
	Calquence + BR N = 299	Placebo + BR N = 299
IRC--utvärderad PFS		
Median (95 % KI)	66,4 (55,1, NE)	49,6 (36,0, 64,1)
HR (95 % KI) (stratifierat)*	0,73 (0,57, 0,94)	
p-värde‡	0,0160	
IRC--utvärderad ORR		
CR + PR n (%)	272 (91,0)	263 (88,0)
95 % KI	87,3, 93,8	83,9, 91,3
CR n (%)	199 (66,6)	160 (53,5)
PR n (%)	73 (24,4)	103 (34,4)
p-värde	0,2196	-

* HR=riskkvot, CR=komplett respons, PR=partiell respons, NE= icke-utvärderingsbar

*Stratifierat enligt stratifieringsfaktorer för randomisering: geografisk region (Nordamerika, västra Europa, annan) och förenklat MIPI-poäng (låg risk [0 till 3], måttlig risk [4 till 5], hög risk [6 till 11]) enligt insamling via IXRS. Utvärdering baserad på stratifierad Cox-Proportional-Hazards-modell för riskkvot (95 % KI).

[‡] Utvärdering baserad på stratifierat log-rank-test för p-värde.

Figur 5. Kaplan-Meier-kurva över IRC-utvärderad PFS hos patienter med tidigare obehandlat MCL (ECHO)



Patienter med MCL som har fått minst en tidigare behandling

Säkerheten och effekten av Calquence vid MCL utvärderades i en öppen, enarmad fas 2-multicenterstudie (ACE-LY-004) på 124 patienter som tidigare fått behandling. Alla patienter fick Calquence 100 mg oralt två gånger dagligen fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Studien inkluderade inte patienter som tidigare hade fått behandling antingen med BTK- eller BCL-2-hämmare. Det primära effektmåttet var prövarutvärderad total responsfrekvens (ORR) enligt Lugano-klassifikationen av non-Hodgkins lymfom (NHL). Varaktighet av respons (DoR) var ett ytterligare utfallsmått. Effektsresultaten i den slutliga (54 månader) analysen visas i tabell 17.

Vid den slutliga analysen var medianåldern 68 år (intervall 42–90 år), 79,8 % var män och 74,2 % var kaukasier. Vid baslinjen hade 92,8 % av patienterna en ECOG funktionsstatus 0 eller 1. Mediantiden från diagnos var 46,3 månader och medianantalet tidigare behandlingar var 2 (intervall 1–5), inklusive 17,7 % med tidigare stamcellstransplantation. De vanligaste tidigare behandlingarna var CHOP-baserade (51,6 %) och Ara-C (33,9 %). Vid baslinjen hade 37,1 % av patienterna haft minst en tumör med störst diameter på ≥ 5 cm, 72,6 % hade extranodalt engagemang, inklusive 50,8 % med engagemang i benmärgen. Det förenklade MIPI-poänget (som inkluderar ålder och ECOG poäng samt laktatdehydrogenasnivå och antal vita blodkroppar vid baslinjen) var måttligt hos 43,5 % och högt hos 16,9 % av patienterna.

Tabell 17. ORR och DOR hos (ACE-LY-004) patienter med MCL vid den slutliga analysen vid 54 månader

	Prövarutvärdering vid 54 månader N = 124 n (%) (95 % KI*)
Total responsfrekvens (ORR)	
Total responsfrekvens	101 (81,5 %) (73,5, 87,9)
Komplett respons	59 (47,6 %) (38,5, 56,7)
Partiell respons	42 (33,9 %) (25,6, 42,9)
Icke-utvärderingsbar	3 (2,4 %) (0,5, 6,9)
Varaktighet av respons (DoR)	
Median (månader)	28,6 (17,5, 39,1)
KI = konfidensintervall *95 % exakt binomialt konfidensintervall. †Inkluderar försökspersoner utan någon lämplig sjukdomsbedömning efter baslinjen.	

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Calquence för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av mogna B-cellsneoplasmer (för information om pediatrik användning, se avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken (PK) för akalabrutinib och dess aktiva metabolit ACP-5862 studerades hos friska försökspersoner och hos patienter med B-cells maligniteter. Akalabrutinib uppvisar dosproportionalitet och både akalabrutinib och ACP-5862 uppvisar näst intill linjär PK över ett dosintervall på 75 till 250 mg. Modeller för populations-PK tyder på att PK för akalabrutinib och ACP-5862 är jämförbara hos patienter med olika B-cells maligniteter. Vid den rekommenderade dosen på 100 mg två gånger dagligen hos patienter med B-cells maligniteter (inklusive KLL) var det geometriska medelvärdet för steady state av plasmakoncentrationen över tid AUC_{24h} och maximal plasmakoncentration (C_{max}) 1 679 ng•h/ml respektive 438 ng/ml för akalabrutinib och 4 166 ng•h/ml respektive 446 ng/ml för ACP-5862.

Calquence tabletter och Calquence kapslar har visats vara bioekvivalenta. Calquence tabletter innehåller akalabrutinibmaleat, en saltform av akalabrutinib som uppvisar högre löslighet vid högt pH än akalabrutinibbasen, som är det aktiva innehållet i Calquence kapslar. Calquence tabletter har således en bättre absorption när de kombineras med syre reducerande läkemedel.

Absorption

Tiden till maximal plasmakoncentration (T_{max}) var 0,2–3,0 timmar för akalabrutinib och 0,5–4,0 timmar för ACP-5862. Den absoluta biotillgängligheten för Calquence var 25 %.

Effekt av mat på akalabrutinib

Administrering av en singeldos på 100 mg akalabrutinib i tablettform tillsammans med en måltid med högt fett- och kaloriinnehåll (cirka 918 kcal, 59 g kolhydrater, 59 g fett och 39 g protein) påverkade inte genomsnittlig AUC hos friska försökspersoner jämfört med dosering vid fastande tillstånd. Resultatet C_{max} minskade med 54 % och T_{max} fördröjdes med 1-2 timmar.

Distribution

Reversibel bindning till humant plasmaprotein var 99,4 % för akalabrutinib och 98,8 % för ACP-5862. Genomsnittlig blod-plasmaförhållande *in-vitro* var 0,8 för akalabrutinib och 0,7 för ACP-5862. Genomsnittlig distributionsvolym vid steady state (V_{ss}) var cirka 34 l för akalabrutinib.

Metabolism

Akalabrutinib metaboliseras huvudsakligen *in vitro* via CYP3A-enzymen och i mindre utsträckning genom glutationkonjugering och amidhydrolys. ACP-5862 identifierades som den huvudsakliga metaboliten i plasma, som ytterligare metaboliserades främst genom CYP3A-medierad oxidation, med en geometrisk genomsnittlig exponering (AUC) som var ungefär 2- till 3 gånger högre än exponeringen för akalabrutinib. ACP-5862 är ungefär 50 % mindre potent än akalabrutinib med avseende på BTK-hämning.

In vitro-studier tyder på att akalabrutinib inte hämmar CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 eller UGT2B7 vid kliniskt relevanta koncentrationer och påverkar sannolikt inte clearance för substrat till dessa CYP-enzymen.

In vitro-studier tyder på att ACP-5862 inte hämmar CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5, UGT1A1 eller UGT2B7 vid kliniskt relevanta koncentrationer och påverkar sannolikt inte clearance för substrat till dessa CYP-enzymen.

Interaktioner med transportproteiner

In vitro-studier tyder på att akalabrutinib och ACP-5862 är substrat för P-gp- och BCRP. Samtidig administrering med BCRP-hämmare är dock osannolikt att det resulterar i kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner. Samtidig administrering med en OATP1B1/1B3-hämmare (600 mg rifampicin, singeldos) resulterade i en ökning av C_{max} och AUC för akalabrutinib med 1,2 respektive 1,4 gånger (N=24, friska försökspersoner), vilket inte är kliniskt relevant.

Akalabrutinib och ACP-5862 hämmar inte P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 eller MATE2-K vid kliniskt relevanta koncentrationer. Akalabrutinib hämmar eventuellt BCRP i tarmen medan ACP-5862 eventuellt hämmar MATE1 vid kliniskt relevanta koncentrationer (se avsnitt 4.5). Akalabrutinib hämmar inte MATE1, och ACP-5862 hämmar inte BCRP vid kliniskt relevanta koncentrationer.

Eliminering

Efter en oral singeldos på 100 mg akalabrutinib i tablettform var det geometriska medelvärde av den terminala halveringstiden ($t_{1/2}$) för akalabrutinib 1,4 timmar. $T_{1/2}$ för den aktiva metaboliten, ACP-5862, var 6,6 timmar.

Genomsnittlig skenbar oral clearance (CL/F) var 134 l/timme för akalabrutinib och 22 l/timme för ACP-5862 hos patienter med B-cellmaligniteter.

Efter administrering av en singeldos av 100 mg radiomärkt [14 C]-akalabrutinib i friska försökspersoner återfanns 84 % av dosen i feces och 12 % av dosen återfanns i urinen, med mindre än 2 % av dosen utsöndrad som oförändrad akalabrutinib.

Särskilda patientgrupper

Baserat på PK-analys av populationen hade ålder (> 18 år), kön, ras (kaukasier, afroamerikaner) och kroppsvikt inte någon kliniskt relevant effekt på PK för akalabrutinib och dess aktiva metabolit ACP-5862.

Pediatrisk population

Inga farmakokinetiska studier har utförts med Calquence på patienter under 18 års ålder.

Nedsatt njurfunktion

Akalabrutinib genomgår minimal eliminering via njurarna. En farmakokinetisk studie på patienter med nedsatt njurfunktion har inte utförts.

Baserat på PK-analys av populationen observerades inga kliniskt relevanta skillnader i PK mellan 408 försökspersoner med lätt nedsatt njurfunktion (eGFR mellan 60 och 89 ml/min/1,73m² enligt MDRD-uppskattning) och 109 försökspersoner med måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR mellan 30 och 59 ml/min/1,73m²) jämfört med 192 försökspersoner med normal njurfunktion (eGFR större än eller lika med 90 ml/min/1,73m²). Farmakokinetiken för akalabrutinib har inte karakteriserats hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (eGFR mindre än 29 ml/min/1,73m²) eller nedsatt njurfunktion som kräver dialys. Patienter med kreatininnivåer högre än 2,5 gånger institutionellt ULN inkluderades inte i de kliniska studierna (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Akalabrutinib metaboliseras i levern. I riktade studier på patienter med nedsatt leverfunktion ökade exponeringen för akalabrutinib (AUC) med 1,9 gånger, 1,5 gånger respektive 5,3 gånger hos patienter med lätt (N = 6) (Child-Pugh A), måttligt (N = 6) (Child-Pugh B) respektive gravt nedsatt leverfunktion (N = 8) (Child-Pugh C), jämfört med försökspersoner med normal leverfunktion (N = 6). Försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion var dock inte signifikant påverkade avseende markörer som är relevanta för elimineringskapacitet av läkemedel, och effekten av måttligt nedsatt njurfunktion var därmed sannolikt underskattad i denna studie. Baserat på PK-analys av populationen observerades inga kliniskt relevanta skillnader mellan patienter med lätt (N = 79) eller måttligt (N = 6) nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin mellan 1,5 och 3 gånger ULN och alla AST-värden) jämfört med försökspersoner med normal (N = 613) leverfunktion (totalt bilirubin och AST inom ULN) (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogenicitet

Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med akalabrutinib.

Gentoxicitet/mutagenicitet/fototoxicitet

Akalabrutinib var inte mutagen i en bakteriell omvänd mutationsanalys, i en *in vitro*-analys avseende kromosomavvikelser eller i en *in vivo*-benmärgsmikronukleusanalys på möss.

Baserat på fototoxisk analys med 3T3-cellinje *in vitro* anses akalabrutinib ha en låg risk för fototoxicitet hos människor.

Toxicitet vid upprepad dosering

Mikroskopiska fynd av minimal till mild svårighetsgrad observerades i pankreas (blödning/pigment/inflammation/fibros i cellöarna) vid alla dosnivåer i råttor. Icke-skadliga fynd av minimal till mild svårighetsgrad i njurarna (tubulär basofil, tubulär regenerering och inflammation) observerades i studier på råttor med varaktighet i upp till 6 månader med en No Observed Adverse Effect level (NOAEL) på 30 mg/kg/dag hos råttor. Genomsnittlig exponering (AUC) vid NOAEL i han- och honråttor mostvarade 0,6x respektive 1x klinisk exponering vid den rekommenderade dosen på 100 mg två gånger dagligen. Lägsta Adverse Observed Effect Level (LOAEL) vid vilken reversibla fynd i njure (måttlig tubulär regenerering) och lever (individuell hepatocytnekros) observerades i den kroniska rättstudien var 100 mg/kg/dag och gav en exponeringsmarginal som var 4,2 gånger högre än den kliniska exponeringen vid rekommenderad dos på 100 mg två gånger dagligen. I 9-månadersstudier

på hund var NOAEL 10 mg/kg/dag motsvarande en exponering på 3 gånger den kliniska AUC vid den rekommenderade kliniska dosen. Minimal tubulär nedbrytning i njurarna, något minskad vikt på mjälten och övergående minimal till lätt minskning av röd blodkroppsmassa och ökning av ALT och ALP observerades vid 30 mg/kg/dag (9 gånger den kliniska AUC) hos hundar. Hjärttoxicitet hos råttor (hjärtblödning, inflammation, nekros) och hundar (perivaskulär/vaskulär inflammation) observerades endast hos djur som dog under studierna vid doser över maximal tolererad dos (MTD). Exponeringarna hos råttor och hundar med hjärtfynd var minst 6,8 respektive 25 gånger den kliniska AUC. Reversibilitet av hjärtfynden kunde inte utvärderas eftersom dessa fynd endast observerades vid doser högre än MTD.

Reproduktionstoxikologiska effekter

Inga effekter på fertilitet observerades hos han- eller honråttor vid exponering 10 respektive 9 gånger den kliniska AUC vid den rekommenderade dosen.

Inga effekter på embryo-fetal utveckling och överlevnad observerades hos dräktiga råttor vid exponeringar ungefär 9 gånger AUC hos patienter vid den rekommenderade dosen på 100 mg två gånger dagligen. I två reproduktionsstudier på råttor observerades dystoci (långdragen/svår förlossning) vid exponeringar > 2,3 gånger den kliniska exponeringen vid 100 mg två gånger dagligen. Förekomst av akalabrutinib och dess aktiva metabolit bekräftades i plasma hos råttfoster. Akalabrutinib och dess aktiva metabolit förekom i mjölk från digivande råttor.

I en embryo-fetal studie på dräktiga kaniner observerades minskad fostervikt och försenad benbildning vid exponeringsnivåer som gav toxicitet hos modern som var 2,4 gånger högre än AUC hos människa vid den rekommenderade dosen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mannitol (E421)
Mikrokristallin cellulosa (E460)
Lågsubstituerad hydroxipropylcellulosa (E463)
Natriumstearyl fumarat

Tablettdragering

Hypromellos (E464)
Kopovidon
Titandioxid (E171)
Makrogol
Medellångkedjiga triglycerider
Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/aluminiumblistarförpackningar med sol/månsymboler innehållande 8 eller 10 filmdragerade tabletter. Kartonger med 56 eller 60 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 05 november 2020
Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV
LÄKEMEDEL**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Sverige

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D: VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG, 100 MG KAPSLAR****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Calquence 100 mg hårda kapslar
akalabrutinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 100 mg akalabrutinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Hårda kapslar
56 hårda kapslar
60 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Ska sväljas hela.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1479/001 56 hårda kapslar

EU/1/20/1479/002 60 hårda kapslar

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

calquence

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER, 100 MG KAPSLAR

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CALQUENCE 100 mg kapslar
akalabrutinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Sol/Måne-symbol

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG, 100 MG TABLETTER****1. LÄKEMEDELST NAMN**

Calquence 100 mg filmdragerade tabletter
akalabrutinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerade tablett innehåller 100 mg akalabrutinib (som akalabrutinibmaleat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter
60 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Ska sväljas hela.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1479/003 56 filmdragerade tabletter

EU/1/20/1479/004 60 filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

calquence

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER, 100 MG TABLETTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

CALQUENCE 100 mg tabletter
akalabrutinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Sol/Måne-symbol

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Calquence 100 mg hårda kapslar akalabrutinib

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Calquence är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Calquence
3. Hur du tar Calquence
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Calquence ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Calquence är och vad det används för

Vad Calquence är

- Calquence innehåller den aktiva substansen akalabrutinib.
- Det tillhör en grupp läkemedel som kallas Brutons tyrosinkinas (BTK)-hämmare.

Vad Calquence används för

Calquence används för att behandla vuxna med kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

KLL är cancer i de vita blodkropparna som kallas B-lymfocyter (eller B-celler). Dessa celler är del av immunsystemet (kroppens försvar).

Calquence används för att behandla vuxna med mantelcellslymfom (MCL).

MCL är en typ av blodcancer i lymfkörtlarna.

Hur Calquence fungerar

Calquence fungerar genom att blockera BTK, ett protein i kroppen som hjälper dessa cancerceller att växa och överleva. Genom att blockera BTK hjälper Calquence till att döda och kan minska antalet cancerceller vilket kan bromsa upp försämringen av sjukdomen.

Om du har några frågor om hur Calquence fungerar eller varför du har ordinerats detta läkemedel, fråga din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

2. Vad du behöver veta innan du tar Calquence

Ta inte Calquence:

- om du är allergisk mot akalabrutinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Om du är osäker, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Calquence.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Calquence om du:

- någonsin har haft ovanliga blåmärken eller blödningar eller tar några läkemedel som ökar risken för blödning (se avsnitt 4 "Eventuella biverkningar").
- har en infektion (se avsnitt 4 "Eventuella biverkningar").
- nyligen har eller snart ska opereras. Din läkare kan vilja göra ett uppehåll med Calquence före och efter ett medicinskt, kirurgiskt- eller tandingrepp.
- någonsin har haft hepatit B (en infektion i levern). Skälet till detta är att Calquence kan orsaka att din hepatit B blir aktiv igen. Din läkare kommer därför att vara uppmärksam på tecken att infektionen kommit tillbaka (se avsnitt 4 "Eventuella biverkningar").
- har eller har haft oregelbunden hjärtrytm (se avsnitt 4 "Eventuella biverkningar").

Tala med din läkare om du utvecklar en ny hudförändring eller ser någon förändring av utseendet på din hud eftersom du har ökad risk för att utveckla hudcancer, se avsnitt 4. Använd solskydd och undersök regelbundet din hud.

Din läkare kommer att kontrollera dina blodvärden vid behov under behandlingen.

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn och ungdomar under 18 år. Orsaken är att det inte har studerats på denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Calquence

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, speciellt om du tar något av följande:

- antibiotika mot bakteriella infektioner – såsom klaritromycin
- läkemedel mot svampinfektioner – såsom posakonazol, itraconazol, vorikonazol
- ketokonazol – ett läkemedel mot Cushings syndrom (ett tillstånd där kroppen producerar för mycket av hormonet kortisol)
- läkemedel mot hiv-infektioner – såsom indinavir och ritonavir
- läkemedel mot hepatit C – såsom telaprevir
- rifampicin – ett antibiotika mot bakteriella infektioner (tuberkulos)
- ergotamin - läkemedel mot migrän
- conivaptan - läkemedel mot lågt natrium i blodet
- metformin - läkemedel mot högt blodsocker
- ciklosporin - läkemedel för att förhindra avstötning av organ
- läkemedel mot anfall (kramper) eller epilepsi – såsom karbamazepin och fenytoin
- pimozid – ett läkemedel som används vid Tourette (ett tillstånd som orsakar okontrollerade rörelser och utbrott av ord och ljud)
- (traditionella) växtbaserade läkemedel som innehåller Johannesört – mot lätt nedstämdhet
- teofyllin – ett läkemedel som används vid väsande andning, andfåddhet och tryck över bröstet
- läkemedel för att minska magsyra:
 - antacida – såsom kalciumkarbonat. Ta Calquence 2 timmar före eller 2 timmar efter att du tar dessa läkemedel.
 - histamin-2-receptorblockerare – såsom ranitidin och famotidin. Ta Calquence 2 timmar före eller 10 timmar efter att du tar dessa läkemedel
 - protonpumpshämmare – såsom omeprazol. Undvik att ta dessa läkemedel medan du tar Calquence.
- metotrexat – ett läkemedel mot sjukdomar såsom reumatoid artrit, psoriasis och ulcerös kolit som orsakas av att immunförsvaret inte fungerar ordentligt.
 - Detta läkemedel ska tas minst 6 timmar före eller efter du tar Calquence.

Läkemedel som ökar blödningsrisken

Calquence kan göra att du blöder lättare. Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar andra läkemedel som ökar din blödningsrisk.

- Trombocythämmande läkemedel (förhindrar att blodproppar bildas) t.ex. acetylsalicylsyra och klopido­grel.
- Antikoagulantia (blodförtunnare) t.ex. warfarin eller enoxaparin.

Graviditet

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder Calquence. Detta på grund av att Calquence kan skada ditt ofödda barn.

Amning

Amma inte under behandling med Calquence och i 2 dagar efter din sista dos av Calquence. Det är okänt om Calquence passerar över i bröstmjöl­k.

Körförmåga och användning av maskiner

Calquence förväntas inte påverka körförmågan eller förmågan att använda maskiner. Du får dock inte köra bil eller använda maskiner om känner dig yr, svag eller trött när du tar Calquence.

Calquence innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Calquence

Calquence kommer endast att förskrivas av läkare med erfarenhet av användning av läkemedel mot cancer. Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

Beroende på din typ av cancer kan Calquence ges i kombination med andra läkemedel mot cancer.

Hur mycket som ska tas

- Den vanliga dosen är en kapsel (100 mg) två gånger dagligen. Ta doserna med cirka 12 timmars mellanrum.

Hur ska det tas

- Svälj kapseln hel med vatten vid ungefär samma tidpunkt varje dag.
- Tugga inte, lös inte upp eller öppna kapseln eftersom detta kan ändra hur snabbt läkemedlet tas upp i din kropp.
- Du kan ta Calquence med mat eller mellan måltider.
- Du kan kontrollera när du senast tog en kapsel av Calquence genom att se på blistret. Bilder på blistret kommer att hjälpa dig att ta din dos vid rätt tidpunkt – solen för morgondosen och månen för kvä­llsdosen.

Om du har tagit för stor mängd av Calquence

Om du har tagit mer Calquence än vad du borde, kontakta läkare eller uppsök närmaste sjukhus omedelbart. Ta kapslarna och denna bipacksedel med dig.

Om du har glömt att ta Calquence

- Om mindre än 3 timmar har gått sedan den tidpunkt då du brukar ta en dos, ta den glömda dosen omedelbart. Ta nästa dos vid den vanliga tidpunkten.
- Om mer än 3 timmar har gått sedan den tidpunkt då du brukar ta en dos, hoppa över den glömda dosen. Ta nästa dos vid den vanliga tidpunkten.
- Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos Calquence.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Sluta ta Calquence och kontakta läkare eller gå till närmaste akutmottagning omedelbart om du upplever någon av följande biverkningar:

Mycket vanliga allvarliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- Blödning på olika ställen, inklusive i huden, tarmen och hjärnan. Symtom kan vara svart avföring eller blod i avföringen, rosa eller brunfärgad urin, näsblod, blåmärken, oväntad blödning, kräkas eller hosta upp blod, yrsel, svaghet, förvirring.
- Infektioner. Tecken kan vara feber, frossa, känna sig svag eller förvirrad, hosta, andnöd [lunginflammation, en **mycket vanlig biverkan** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare) eller aspergillusinfektion, en **mindre vanlig biverkan** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)].

Vanliga allvarliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- snabb hjärtrytm, missade hjärtslag, svag eller oregelbunden puls, yrsel, svimningskänsla, obehag i bröstet eller andnöd (tecken på problem med hjärtrytmen som kallas förmaksflimmer och förmaksfladder).
- feber, frossa, illamående, kräkningar, förvirring, andnöd, krampanfall, oregelbunden puls, mörk eller grumlig urin, ovanlig trötthet och muskel- eller ledvärk. Dessa kan vara symtom på tumörlyssyndrom (TLS) – ett tillstånd som orsakas av snabb nedbrytning av cancerceller.

Andra biverkningar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- muskel- eller ledvärk
- huvudvärk
- utslag
- trötthet, svaghet eller brist på energi
- illamående, kräkningar, magsmärta, förstoppning (oregelbundna tillfällen), diarré (upprepade tillfällen)
- minskat antal röda blodkroppar, minskat antal neutrofiler (en typ av vita blodkroppar) eller minskat antal celler som hjälper blodet att levera sig (blodplättar)
- högt blodtryck
- yrsel
- huvudvärk, tryck i ögat, näsan eller kinderna (bihåleinflammation)
- halsont och rinnande näsa (nasofaryngit)
- övre luftvägsinfektion
- urinvägsinfektion (smärta eller brännande känsla vid urinering).
- ny cancer, inklusive hudcancer, kan uppstå vid behandling med Calquence (se avsnitt 2 ”Vad du behöver veta innan du tar Calquence”)
- herpes.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- förhöjda nivåer av leverenzym (aspartataminotransferas och alaninaminotransferas) i blodprover [vid användning i kombination med vissa läkemedel för behandling av mantelcellslymfom (MCL)]
- luftrörskatarr
- feber, frossa, svaghet, förvirring, illamående och gulfärgning av huden eller ögonvitorna (gulst) – dessa kan vara tecken på att hepatit B (en leverinfektion) har blivit aktiv igen
- lunginflammation (pneumoni).

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- minnesförlust, svårigheter att tänka, svårigheter att gå eller synbortfall – dessa kan vara tecken på en allvarlig hjärninfektion (progressiv multifokal leukoencefalopati eller PML)
- lymfocytos (antalet lymfocyter, en typ av vita blodkroppar i blodet, är högre än normalt).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Calquence ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blisterfolien och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är akalabrutinib. Varje hård kapsel innehåller 100 mg akalabrutinib.

Övriga innehållsämnen är:

- Kapselinnehåll: mikrokristallin cellulosa, kolloidal vattenfri kiseldioxid, delvis pregelatiniserad majsstärkelse, magnesiumstearat (E470b) och natriumstärkelseglykolat (se avsnitt 2 "Calquence innehåller natrium").
- Kapselhölje: gelatin, titandioxid (E171), gul järnoxid (E172) och indigokarmin (E132).
- Tryckfärg: shellack, svart järnoxid (E172), propylenglykol (E1520) och ammoniumhydroxid.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Calquence är en 20 mm hård gelatinkapsel med en gul underdel och blå överdel märkt med "ACA 100 mg" i svart.

Calquence tillhandahålls i aluminiumblister med 6 eller 8 hårda kapslar. Varje kartong innehåller antingen 56 eller 60 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Tillverkare

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Sverige

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>

Bipacksedel: Information till patienten

Calquence 100 mg filmdragerade tabletter akalabrutinib

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Calquence är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Calquence
3. Hur du tar Calquence
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Calquence ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Calquence är och vad det används för

Vad Calquence är

- Calquence innehåller den aktiva substansen akalabrutinib.
- Det tillhör en grupp läkemedel som kallas Brutons tyrosinkinas (BTK)-hämmare.

Vad Calquence används för

Calquence används för att behandla vuxna med kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

KLL är cancer i de vita blodkropparna som kallas B-lymfocyter (eller B-celler). Dessa celler är del av immunsystemet (kroppens försvar).

Calquence används för att behandla vuxna med mantelcellslymfom (MCL).

MCL är en typ av blodcancer i lymfkörtlarna.

Hur Calquence fungerar

Calquence fungerar genom att blockera BTK, ett protein i kroppen som hjälper dessa cancerceller att växa och överleva. Genom att blockera BTK hjälper Calquence till att döda och kan minska antalet cancerceller vilket kan bromsa upp försämringen av sjukdomen.

Om du har några frågor om hur Calquence fungerar eller varför du har ordinerats detta läkemedel, fråga din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

2. Vad du behöver veta innan du tar Calquence

Ta inte Calquence:

- om du är allergisk mot akalabrutinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Om du är osäker, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Calquence.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Calquence om du:

- någonsin har haft ovanliga blåmärken eller blödningar eller tar några läkemedel som ökar risken för blödning (se avsnitt 4 "Eventuella biverkningar").
- har en infektion (se avsnitt 4 "Eventuella biverkningar").
- nyligen har eller snart ska opereras. Din läkare kan vilja göra ett uppehåll med Calquence före och efter ett medicinskt, kirurgiskt- eller tandingrepp.
- någonsin har haft hepatit B (en infektion i levern). Skälet till detta är att Calquence kan orsaka att din hepatit B blir aktiv igen. Din läkare kommer därför att vara uppmärksam på tecken att infektionen kommit tillbaka (se avsnitt 4 "Eventuella biverkningar").
- har eller har haft oregelbunden hjärtrytm (se avsnitt 4 "Eventuella biverkningar").

Tala med din läkare om du utvecklar en ny hudförändring eller ser någon förändring av utseendet på din hud eftersom du har ökad risk för att utveckla hudcancer, se avsnitt 4. Använd solskydd och undersök regelbundet din hud.

Din läkare kommer att kontrollera dina blodvärden vid behov under behandlingen.

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn och ungdomar under 18 år. Orsaken är att det inte har studerats på denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Calquence

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, speciellt om du tar något av följande:

- antibiotika mot bakteriella infektioner – såsom klaritromycin
- läkemedel mot svampinfektioner – såsom posakonazol, itraconazol, vorikonazol
- ketokonazol – ett läkemedel mot Cushings syndrom (ett tillstånd där kroppen producerar för mycket av hormonet kortisol)
- läkemedel mot hiv-infektioner – såsom indinavir och ritonavir
- läkemedel mot hepatit C – såsom telaprevir
- rifampicin – ett antibiotika mot bakteriella infektioner (tuberkulos)
- ergotamin - läkemedel mot migrän
- conivaptan - läkemedel mot lågt natrium i blodet
- metformin - läkemedel mot högt blodsocker
- ciklosporin - läkemedel för att förhindra avstötning av organ
- läkemedel mot anfall (kramper) eller epilepsi – såsom karbamazepin och fenytoin
- pimozid – ett läkemedel som används vid Tourette (ett tillstånd som orsakar okontrollerade rörelser och utbrott av ord och ljud)
- (traditionella) växtbaserade läkemedel som innehåller Johannesört – mot lätt nedstämdhet
- teofyllin – ett läkemedel som används vid väsande andning, andfåddhet och tryck över bröstet
- metotrexat – ett läkemedel mot sjukdomar såsom reumatoid artrit, psoriasis och ulcerös kolit som orsakas av att immunförsvaret inte fungerar ordentligt.
 - Detta läkemedel ska tas minst 6 timmar före eller efter du tar Calquence

Du kan ta läkemedel för att minska magsyra, såsom antacida (kalciumkarbonat), histamin-2-receptorblockerare (ranitidin och famotidin) och protonpumpshämmare (omeprazol) med Calquence tabletter.

Läkemedel som ökar blödningsrisken

Calquence kan göra att du blöder lättare. Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar andra läkemedel som ökar din blödningsrisk.

- Trombocythämmande läkemedel (förhindrar att blodproppar bildas) t.ex. acetylsalicylsyra och klopido­grel
- Antikoagulantia (blodförtunnare) t.ex. warfarin eller enoxaparin.

Graviditet

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder Calquence. Detta på grund av att Calquence kan skada ditt ofödda barn.

Amning

Amma inte under behandling med Calquence och i 2 dagar efter din sista dos av Calquence. Det är okänt om Calquence passerar över i bröstmjölken.

Körförmåga och användning av maskiner

Calquence förväntas inte påverka körförmågan eller förmågan att använda maskiner. Du får dock inte köra bil eller använda maskiner om känner dig yr, svag eller trött när du tar Calquence.

Calquence innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Calquence

Calquence kommer endast att förskrivas av läkare med erfarenhet av användning av läkemedel mot cancer. Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

Beroende på din typ av cancer kan Calquence ges i kombination med andra läkemedel mot cancer.

Hur mycket som ska tas

- Den vanliga dosen är en tablett (100 mg) två gånger dagligen. Ta doserna med cirka 12 timmars mellanrum.

Hur ska det tas

- Svälj tabletten hel med vatten vid ungefär samma tidpunkt varje dag.
- Tugga inte, krossa inte, lös inte upp eller dela tabletterna.
- Du kan ta Calquence med mat eller mellan måltider.
- Du kan kontrollera när du senast tog en tablett av Calquence genom att se på blistret. Bilder på blistret kommer att hjälpa dig att ta din dos vid rätt tidpunkt – solen för morgondosen och månen för kvälldosen.

Om du har tagit för stor mängd av Calquence

Om du har tagit mer Calquence än vad du borde, kontakta läkare eller uppsök närmaste sjukhus omedelbart. Ta tabletterna och denna bipacksedel med dig.

Om du har glömt att ta Calquence

- Om mindre än 3 timmar har gått sedan den tidpunkt då du brukar ta en dos, ta den glömda dosen omedelbart. Ta nästa dos vid den vanliga tidpunkten.
- Om mer än 3 timmar har gått sedan den tidpunkt då du brukar ta en dos, hoppa över den glömda dosen. Ta nästa dos vid den vanliga tidpunkten.
- Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos Calquence.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Sluta ta Calquence och kontakta läkare eller gå till närmaste akutmottagning omedelbart om du upplever någon av följande biverkningar:

Mycket vanliga allvarliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- Blödning på olika ställen, inklusive i huden, tarmen och hjärnan. Symtom kan vara svart avföring eller blod i avföringen, rosa eller brunfärgad urin, näsblod, blåmärken, oväntad blödning, kräkas eller hosta upp blod, yrsel, svaghet, förvirring.
- Infektioner. Tecken kan vara feber, frossa, känna sig svag eller förvirrad, hosta, andnöd [lunginflammation, en **mycket vanlig biverkan** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare) eller aspergillusinfektion, en **mindre vanlig biverkan** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)].

Vanliga allvarliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- snabb hjärtrytm, missade hjärtslag, svag eller oregelbunden puls, yrsel, svimningskänsla, obehag i bröstet eller andnöd (tecken på problem med hjärtrytmen som kallas förmaksflimmer och förmaksfladder).
- feber, frossa, illamående, kräkningar, förvirring, andnöd, krampanfall, oregelbunden puls, mörk eller grumlig urin, ovanlig trötthet och muskel- eller ledvärk. Dessa kan vara symtom på tumörlyssyndrom (TLS) – ett tillstånd som orsakas av snabb nedbrytning av cancerceller.

Andra biverkningar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- muskel- eller ledvärk
- huvudvärk
- utslag
- trötthet, svaghet eller brist på energi
- illamående, kräkningar, magsmärta, förstoppning (oregelbundna tillfällen), diarré (upprepade tillfällen)
- minskat antal röda blodkroppar, minskat antal neutrofiler (en typ av vita blodkroppar) eller minskat antal celler som hjälper blodet att levera sig (blodplättar).
- högt blodtryck
- yrsel
- huvudvärk, tryck i ögat, näsan eller kinderna (bihåleinflammation)
- halsont och rinnande näsa (nasofaryngit)
- övre luftvägsinfektion
- urinvägsinfektion (smärta eller brännande känsla vid urinering).
- ny cancer, inklusive hudcancer, kan uppstå vid behandling med Calquence (se avsnitt 2 ”Vad du behöver veta innan du tar Calquence”)
- herpes.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- förhöjda nivåer av leverenzymmer (aspartataminotransferas och alaninaminotransferas) i blodprover [vid användning i kombination med vissa läkemedel för behandling av mantelcellslymfom (MCL)]
- luftrörskatarr
- feber, frossa, svaghet, förvirring, illamående och gulfärgning av huden eller ögonvitorna (gulsot) – dessa kan vara tecken på att hepatit B (en leverinfektion) har blivit aktiv igen
- lunginflammation (pneumoni).

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- minnesförlust, svårigheter att tänka, svårigheter att gå eller synbortfall – dessa kan vara tecken på en allvarlig hjärninfection (progressiv multifokal leukoencefalopati eller PML)
- lymfocytos (antalet lymfocyter, en typ av vita blodkroppar i blodet, är högre än normalt.).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Calquence ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blisterfolien och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är akalabrutinib. Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg akalabrutinib (som akalabrutinibmaleat).

Övriga innehållsämnen är:

- Tablettkärna: mannitol (E421), mikrokristallin cellulosa (E460), lågsubstituerad hydroxipropylcellulosa (E463) och natriumstearyl fumarat (se avsnitt 2 "Calquence innehåller natrium").
- Tablettdragering: hypromellos (E464), kopovidon, titandioxod (E171), makrogol, medellångkedjiga triglycerider, gul järnoxid (E172) och röd järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Calquence är en orange, 7,5 x 13 mm, oval, bikonvex tablett, graverad med "ACA 100" på ena sidan och slät på den andra sidan.

Calquence tillhandahålls i aluminiumblister innehållande antingen 8 eller 10 filmdragerade tabletter. På varje blister finns sol-/månsymboler som hjälper dig att ta din dos vid rätt tidpunkt – solen för morgondosen och månen för kvälldosen. Både solblistren och månblistren innehåller samma läkemedel. Varje kartong innehåller antingen 56 eller 60 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Tillverkare

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Sverige

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/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

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

<https://www.ema.europa.eu>