KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CALQUENCE™ 100 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her bir film kaplı tablet 100 mg akalabrutinibe eşdeğer 129 mg akalabrutinib maleat içerir.

Yardımcı madde(ler):
Sodyum stearil fumarat 10 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet (tablet)

Bir yüzünde "ACA 100 mg" baskısı olan, diğer yüzü düz, turuncu, 7.5 x 13 mm oval bikonveks tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

CALQUENCE™, monoterapi olarak veya obinutuzumab ile kombinasyon halinde, daha önce tedavi edilmemiş kronik lenfositik lösemi (KLL) hastalığı olan erişkin hastaların tedavisinde endikedir.

CALQUENCE™, daha önce bruton tirozin kinaz inhibitörü ile tedavi edilmemiş ve en az bir sıra tedaviye dirençli veya relaps kaydedilen kronik lenfositik lösemili hastalarda monoterapi olarak endikedir.

CALQUENCE™, bendamustin ve rituksimab kombinasyonuyla, otolog kök hücre nakli (OKHN) için uygun olmayan, 65 yaş ve üzeri hastalarda, daha önce tedavi edilmemiş yetişkin mantle hücreli lenfoma (MHL) hastaların tedavisinde endikedir.

CALQUENCE™, monoterapi olarak, daha önce BTK inhibitörü ile tedavi edilmemiş, relaps veya refrakter yetişkin mantle hücreli lenfoma (MHL) hastaların tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

CALQUENCE™ tedavisi, antikanser tıbbi ürünlerin uygulanmasında deneyimli hekimler tarafından başlatılmalı ve denetlenmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
Monoterapi olarak veya diğer tıbbi ürünlerle kombinasyon halinde önerilen CALQUENCE™ dozu doz günde iki kez 100 mg akalabrutinibdir (200 mg günlük toplam doza eşdeğer). Önerilen obinutuzumab doz bilgisi için obinutuzumab reçeteleme bilgilerine bakınız.

Doz aralığı yaklaşık 12 saattir.

CALQUENCE™ ile tedavi, hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar sürdürülmelidir.

Kombinasyon rejimlerinde, her bir tıbbi ürünün dozlama bilgileri için bunların ürün bilgilerine bakın (kombinasyon rejimlerinin ayrıntıları için bkz. bölüm 5.1).

Bendamustin ve rituksimab ile kombinasyon halinde CALQUENCE™
CALQUENCE™, hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar Kür 1'in 1. Gününde (her kür 28 gündür) uygulanmalıdır. Bendamustin, toplam 6 kür boyunca her kürün 1. ve 2. Günlerinde 90 mg/m^2 olarak uygulanmalıdır. Rituksimab, toplam 6 kür boyunca her kürün 1. Gününde 375 mg/m^2 olarak uygulanmalıdır. İlk 6 kürden sonra yanıt (kısmi yanıt [PR] veya tam yanıt [CR]) elde eden hastalar, 8. kürden başlayarak 30. küre kadar maksimum 12 ek doz için her bir kürün 1. gününde 375 mg/m^2 idame rituksimab alabilir.

Doz ayarlaması

Advers reaksiyonlar

CALQUENCE™ monoterapisi ve obinutuzumab ile kombinasyon halinde CALQUENCE™ alan hastalarda Derece ≥ 3 advers reaksiyonlar için CALQUENCE™'in önerilen doz ayarlamaları Tablo 1'de verilmektedir.

Bendamustin ve rituksimab ile kombinasyon halinde CALQUENCE™ alan hastalarda Derece ≥ 3 advers reaksiyonlar için önerilen doz ayarlamaları Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 1: Advers reaksiyonlar için önerilen doz ayarlamaları*

Advers reaksiyon	**Advers reaksiyon oluşumu**	**Doz ayarlaması** (Başlangıç dozu = yaklaşık her 12 saatte bir 100 mg)
Kanamalı 3. derece trombositopeni, 4. derece trombositopeni veya 7 günden uzun süren 4. derece nötropeni 3. derece veya daha büyük hematolojik olmayan toksisiteler	Birinci ve ikinci	CALQUENCE™'e ara verilir. Toksisite, 1. dereceye gerilediğinde veya başlangıçtaki seviyesine düzeldiğinde, CALQUENCE yaklaşık her 12 saatte bir 100 mg olarak devam ettirilebilir.
	Üçüncü	CALQUENCE™'e ara verilir. Toksisite 1. dereceye gerilediğinde veya başlangıçtaki seviyesine düzeldiğinde, CALQUENCE™ günde bir kez 100 mg olarak azaltılmış bir sıklıkta devam ettirilebilir.
	Dördüncü	CALQUENCE™ kesilir.

* Advers reaksiyonlar, Ulusal Kanser Enstitüsü Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri (NCI CTCAE) sürüm 4.03'e göre derecelendirilmiştir.

Tablo 2. Bendamustin ve rituksimab ile kombinasyon halinde CALQUENCE™ alan hastalarda Derece ≥ 3 advers reaksiyonlar* için önerilen doz ayarlamaları

Advers reaksiyon	Bendamustin doz ayarlaması†	Calquence doz ayarlaması
Nötropeni	3. Derece ya da 4. Derece nötropeni‡: Bendamustine ara verilir. Toksisite ≤ 2. Derece veya başlangıç seviyesine gerilediğinde, bendamustine 70 mg/m^2 ile devam edilebilir. İlave doz azaltımı gerekiyorsa bendamustin bırakılır.	4. Derece nötropeninin 7 günden uzun sürmesi halinde CALQUENCE™ kesilir. Toksisite ≤ 2. Derece veya başlangıç seviyesine gerilediğinde, CALQUENCE™ başlangıç dozunda (1. advers reaksiyon oluşumu) veya günde bir kez 100 mg olarak azaltılmış bir sıklıkta devam ettirilebilir (2. veya 3. advers reaksiyon oluşumu). 4. advers reaksiyon meydana geldiğinde CALQUENCE™ bırakılır.
Trombositopeni	3. Derece ya da 4. Derece trombositopeni: Bendamustine ara verilir. Toksisite ≤ 2. Derece veya başlangıç seviyesine gerilediğinde, bendamustine 70 mg/m^2 ile devam edilebilir. İlave doz azaltımı gerekiyorsa bendamustin bırakılır.	Önemli kanama ile birlikte 3. derece trombositopeni veya 4. derece trombositopeni durumunda CALQUENCE™ 'e ara verilir. Toksisite ≤ 2. Derece veya başlangıç seviyesine gerilediğinde, CALQUENCE™ başlangıç dozunda (1. advers reaksiyon oluşumu) veya günde bir kez 100 mg olarak azaltılmış bir sıklıkta devam ettirilebilir (2. veya 3. oluşumu). Önemli kanama ile birlikte trombositopenide 3. advers reaksiyon oluşumunda CALQUENCE™ bırakılır. 4. advers reaksiyon meydana geldiğinde CALQUENCE™ bırakılır.

Advers reaksiyon	Bendamustin doz ayarlaması†	Calquence doz ayarlaması
Diğer hematolojik 4. Derece§ veya yönetilemeyen 3. Derece toksisite	Bendamustine ara verilir. Toksisite ≤ 2. Derece veya başlangıç seviyesine gerilediğinde, bendamustine 70 mg/m^2 ile devam edilebilir. İlave doz azaltımı gerekiyorsa bendamustin bırakılır.	CALQUENCE^{TM} 'e ara verilir. Toksisite ≤ 2. Derece veya başlangıç seviyesine gerilediğinde, CALQUENCE^{TM} başlangıç dozunda (1. advers reaksiyon oluşumu) veya günde bir kez 100 mg olarak azaltılmış bir sıklıkta devam ettirilebilir (2. veya 3. advers reaksiyon oluşumu). 4. advers reaksiyon meydana geldiğinde CALQUENCE^{TM} bırakılır.
3. Derece veya üzeri hematolojik olmayan toksisiteler	Bendamustine ara verilir. Toksisite 1. Derece veya başlangıç seviyesine gerilediğinde, bendamustine 70 mg/m^2 ile devam edilebilir. İlave doz azaltımı gerekiyorsa bendamustin bırakılır.	CALQUENCE^{TM} 'e ara verilir. Toksisite 2. Derece veya başlangıç seviyesine gerilediğinde, CALQUENCE^{TM} başlangıç dozunda (1. advers reaksiyon oluşumu) veya günde bir kez 100 mg olarak azaltılmış bir sıklıkta devam ettirilebilir (2. advers reaksiyon oluşumu). 3. advers reaksiyon meydana geldiğinde CALQUENCE^{TM} bırakılır.

*Ulusal Kanser Enstitüsü Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri (NCI CTCAE) versiyon 4.03'e göre derecelendirilen advers olaylar

†Bu tabloda listelenmemiş toksisiteler için bendamustin yerel ürün bilgisine bakınız.

‡Bendamustin doz ayarlamalarından önce miyeloid büyüme faktörlerinin kullanılması değerlendirilmelidir.

§ 4. Derece lenfopeni, bendamustin ve rituksimab ile tedavide beklenen bir sonuçtur Lenfopeniye bağlı doz ayarlaması sadece araştırmacılar tarafından klinik açıdan önemli görüldüğünde beklenir, ör. ilişkili tekrarlayan enfeksiyonlar.

¶Hasta ≥4 hafta boyunca azaltılmış dozu tolere ederse, doktorun kararına göre doz yeniden yükseltilebilir.

Toksisitelerin yönetimine ilişkin ek bilgi için CALQUENCE^{TM} ile birlikte kullanılan tıbbi ürünlerin her birine ait ürün bilgilerine başvurulmalıdır.

Etkileşimler

CALQUENCE^{TM}'in CYP3A inhibitörleri veya indükleyicileri ile kullanımına ilişkin öneriler Tablo 3'de verilmektedir (bkz. Bölüm 4.5).

Tablo 3: CYP3A inhibitörleri veya indükleyicileri ile kullanım

	Birlikte uygulanan tıbbi ürün	**Önerilen CALQUENCE™ kullanımı**
CYP3A inhibitörleri	Güçlü CYP3A inhibitörü	Eş zamanlı kullanımından kaçınınız. Bu inhibitörler kısa süreli kullanılacaksa (yedi güne kadar anti-infektifler gibi), CALQUENCE™'e ara veriniz.
	Orta CYP3A inhibitörü	Doz ayarlaması bulunmamaktadır. Orta derecede CYP3A inhibitörleri alınıyorsa, hastaları advers reaksiyonlar açısından yakından izleyiniz.
	Hafif CYP3A inhibitörü	Doz ayarlaması bulunmamaktadır.
CYP3A indükleyicileri	Güçlü CYP3A indükleyicileri	Eş zamanlı kullanımından kaçınınız.

Akalabrutinib tabletler, asit azaltıcı ajanlar ile birlikte verildiğinde emilim bozukluğu gösteren akalabrutinib kapsüllerin aksine mide asidini azaltıcı ajanlar (proton pompa inhibitörleri, H2-reseptör antagonistleri, antiasitler) ile birlikte uygulanabilirler (bkz. Bölüm 4.5).

Unutulan doz
Hasta bir CALQUENCE™ dozunu 3 saatten fazla süre kaçırırsa, hastaya bir sonraki dozu düzenli olarak planlanan saatte alması söylenmelidir. Kaçırılan bir dozu telafi etmek için çift doz CALQUENCE™ alınmamalıdır.

Uygulama şekli:
CALQUENCE™ oral kullanım içindir. Tabletler, her gün yaklaşık olarak aynı saatte, aç veya tok karnına, su ile bütün olarak yutulmalıdır (bkz. Bölüm 4.5). Tabletler çiğnenmemeli, ezilmemeli, çözdürülmemeli veya bölünmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:
Böbrek yetmezliği olan hastalarda spesifik klinik çalışma yapılmamıştır. CALQUENCE™ klinik çalışmalarında hafif veya orta şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar tedavi edilmiştir. Hafif veya orta şiddetli böbrek yetmezliği (30 mL/dk'dan fazla kreatinin klerensi) olan hastalar için doz ayarlamasına gerek bulunmamaktadır. Hidrasyon sürdürülmeli ve serum kreatinin seviyeleri periyodik olarak izlenmelidir. CALQUENCE™, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalara (30 mL/dk'dan az kreatinin klerensi), yalnızca faydanın riskten ağır basması durumunda uygulanmalıdır ve bu hastalar toksisite belirtileri açısından yakından izlenmelidir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar veya diyaliz hastalarına ilişkin veri bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:
Hafif veya orta şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh A, Child-Pugh B veya normalin üst sınırının [ULN] 1,5-3 katı arasında toplam bilirubin ve herhangi bir AST düzeyi) herhangi bir doz ayarlaması önerilmemektedir. Bununla birlikte, orta şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar, toksisite belirtileri açısından yakından izlenmelidir. Ciddi karaciğer yetmezliği (Child-Pugh C veya ULN'nin 3 katından fazla toplam bilirubin ve herhangi bir AST düzeyi) olan hastalarda CALQUENCE™ kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:
0 ila 18 yaş arası çocuklarda ve ergenlerde CALQUENCE™'in güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Bu hasta grubunda veri bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlı hastalar (65 yaş ve üzeri) için doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

Ciddi kalp hastalığı:
Ciddi kardiyovasküler hastalığı olan hastalar, CALQUENCE™ klinik çalışmalarının dışında tutulmuştur.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hemoraji
CALQUENCE™ monoterapisi ve diğer tıbbi ürünlerin kombinasyonu ile tedavi edilen hematolojik maligniteleri olan hastalarda, bazıları ölümle sonuçlanan, merkezi sinir sistemi ve gastrointestinal hemoraji içeren önemli hemorajik olaylar meydana gelmiştir. Bu olaylar, hem trombositopenisi olan hem de olmayan hastalarda görülmüştür. Genel olarak, kanama olayları morarma ve peteşi gibi daha az ciddi olaylar şeklinde olmuştur (bkz. Bölüm 4.8).

Kanama olaylarının mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır.

Antitrombotik ajan alan hastalarda kanama riski daha yüksek olabilir. Eş zamanlı kullanımı medikal olarak gerekli olduğunda, antitrombotik ajanlar dikkatli kullanılmalı ve kanama belirtileri için ek izleme göz önünde bulundurulmalıdır. Varfarin veya diğer K vitamini antagonistleri, CALQUENCE™ ile birlikte uygulanmamalıdır.

CALQUENCE™'i ameliyattan önce ve sonra en az 3 gün durdurmanın yararı ve riski göz önünde bulundurulmalıdır.

Enfeksiyonlar
CALQUENCE™ monoterapisi ve diğer tıbbi ürünlerin kombinasyonu ile tedavi edilen hematolojik maligniteleri olan hastalarda ölümcül olaylar dahil olmak üzere ciddi enfeksiyonlar (bakteriyel, viral veya fungal) meydana gelmiştir. Bu enfeksiyonlar ağırlıklı olarak nötropeni yokluğunda meydana gelmiş olup, nötropenik enfeksiyonlar monoterapi alan hastaların %10,1'inde ve kombinasyon tedavisi alan hastaların %26,8'inde bildirilmiştir. Hepatit B virüsü (HBV) ve herpes zoster virüsü (HZV) reaktivasyonuna bağlı enfeksiyonlar, aspergilloz ve progresif multifokal lökoensefalopati (PML) meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Viral reaktivasyon
CALQUENCE™ alan hastalarda hepatit B reaktivasyonu vakaları bildirilmiştir. CALQUENCE™ ile tedaviye başlamadan önce Hepatit B virüsü (HBV) durumu belirlenmelidir. Hastalarda hepatit B serolojisi pozitifse, tedaviye başlamadan önce bir karaciğer hastalıkları uzmanına danışılmalı ve hepatit B reaktivasyonunu önlemek için hasta güncel tıbbi standartlara göre izlenmeli ve yönetilmelidir.

Daha önce veya eşzamanlı olarak immünosüpresif tedavi uygulanmış hastalarda CALQUENCE™ kullanımı sonrasında, ölümcül olanlar da dâhil olmak üzere progresif multifokal lökoensefalopati (PML) vakaları bildirilmiştir. Doktorlar yeni veya kötüleşen nörolojik, bilişsel veya davranışsal belirti veya semptomları olan hastalarda ayırıcı tanıda PML'yi dikkate almalıdır. PML'den şüpheleniliyorsa, uygun tanısal değerlendirmeler yapılmalı ve PML dışlanana kadar CALQUENCE™ ile tedavi askıya alınmalıdır. Herhangi bir şüphe söz konusu ise, bir nöroloğa sevk ve PML için MR görüntülemesi (tercihen kontrastlı), JC Viral DNA için beyin omurilik sıvısı (BOS) testi ve nörolojik değerlendirmeyi tekrarlamak dahil olmak üzere uygun tanı yöntemleri uygulanmalıdır.

Fırsatçı enfeksiyon riski artmış hastalarda, standart tedavi uygulamalarına uygun olarak profilaksi uygulanması değerlendirilmelidir. Hastalar enfeksiyon belirtileri ve semptomları açısından izlenmeli ve tıbbi durumun gerektirdiği şekilde tedavi edilmelidir.

Sitopeniler
CALQUENCE™ monoterapisi ve diğer tıbbi ürünlerin kombinasyonu ile tedavi edilen hematolojik maligniteleri olan hastalarda nötropeni, anemi ve trombositopeni dahil tedaviyle ortaya çıkan 3. veya 4. derece sitopeniler meydana gelmiştir. Tıbbi olarak belirtildiği şekilde tam kan sayımları takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

İkinci primer maligniteler
CALQUENCE™ monoterapisi ve diğer tıbbi ürünlerin kombinasyonu ile tedavi edilen hematolojik maligniteleri olan hastalarda deri kanseri ve deri kanseri dışındaki kanserler dahil olmak üzere ikinci primer maligniteler meydana gelmiştir. Deri kanserleri yaygın olarak bildirilmiştir. Hastalar cilt kanserlerinin başlangıcı açısından izlenmeli ve güneş maruziyetinden korunmaları önerilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Atriyal fibrilasyon
CALQUENCE™ monoterapisi ve diğer tıbbi ürünlerin kombinasyonu ile tedavi edilen hematolojik maligniteli hastalarda atriyal fibrilasyon/çarpıntı meydana gelmiştir. Atriyal fibrilasyon ve atriyal çarpıntı semptomları (örn. çarpıntı, baş dönmesi, senkop, göğüs ağrısı, dispne) izlenmeli ve medikal olarak endike durumlarda EKG alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.5 ve 4.2). CALQUENCE™ ile tedavi sırasında atriyal fibrilasyon gelişen hastalarda, tromboembolik hastalık riskinin kapsamlı bir değerlendirmesi yapılmalıdır. Tromboembolik hastalık riski yüksek hastalarda, antikoagülanlarla sıkı kontrollü tedavi ve CALQUENCE™'e alternatif tedavi seçenekleri düşünülmelidir.

Tümör Lizis Sendromu
CALQUENCE™ tedavisi sırasında Tümör Lizis Sendromu (TLS) vakaları bildirilmiştir. TLS riski taşıdığı düşünülen hastalar (örn. başlangıçta kitlesel (bulky) hastalığı olan hastalar), olası TLS riski açısından değerlendirilmeli ve klinik olarak gerekli görüldüğü şekilde yakın takip edilmelidir.

İnterstisyel akciğer hastalığı/pnömoni
MHL'de bendamustin ve rituksimab ile kombinasyon halinde CALQUENCE™ ile tedavi edilen hastalarda interstisyel akciğer hastalığı (İAH)/pnömoni bildirilmiştir. Hastalar İAH/pnömoniyi düşündüren pulmoner semptomlar (örn. öksürük, dispne veya hipoksi) açısından izlenmeli ve İAH/pnömoni klinik olarak uygun şekilde tedavi edilmelidir.

Diğer tıbbi ürünler
Güçlü CYP3A inhibitörlerinin CALQUENCE™ ile birlikte uygulanması, akalabrutinib maruziyetinin artmasına ve sonuç olarak daha yüksek toksisite riskine yol açabilir. Bunun aksine, CYP3A indükleyicilerinin birlikte uygulanması, akalabrutinib maruziyetinin azalmasına ve sonuç olarak etkililik eksikliği riskine neden olabilir. Güçlü CYP3A inhibitörleri ile eşzamanlı kullanımdan kaçınılmalıdır. Bu inhibitörler kısa süreli kullanılacaksa (yedi güne kadar anti-enfektifler gibi), CALQUENCE™ ile tedavi kesilmelidir. Orta dereceli bir CYP3A inhibitörü kullanılıyorsa, hastalar toksisite belirtileri açısından yakından takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.5). Etkililik eksikliği riski nedeniyle güçlü CYP3A4 indükleyicileri ile eş zamanlı kullanımdan kaçınılmalıdır.

Bu tıbbi ürün, her dozunda 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum ihtiva eder, yani aslında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Akalabrutinib ve aktif metaboliti esas olarak sitokrom P450 enzimi 3A4 (CYP3A4) tarafından metabolize edilir ve her iki madde de P-gp ve meme kanseri direnç proteini (BCRP) için substrattır.

Akalabrutinib plazma konsantrasyonlarını artırabilecek etkin maddeler

CYP3A/P-gp inhibitörleri
Güçlü bir CYP3A/P-gp inhibitörü (5 gün boyunca günde bir kez 200 mg itrakonazol) ile birlikte uygulama, sağlıklı gönüllülerde (N = 17) akalabrutinib C_{maks} ve EAA değerlerini sırasıyla 3,9 kat ve 5 kat artırmıştır.

Güçlü CYP3A/P-gp inhibitörleri ile eşzamanlı kullanımdan kaçınılmalıdır. Güçlü CYP3A/P-gp inhibitörleri (örneğin, ketokonazol, konivaptan, klaritromisin, indinavir, itrakonazol, ritonavir, telaprevir, posakonazol, vorikonazol) kısa süreli kullanılacaksa, CALQUENCE™ ile tedaviye ara verilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Sağlıklı gönüllülerde orta dereceli CYP3A inhibitörleriyle (tek doz olarak 400 mg flukonazol veya 5 gün boyunca tekrarlanan doz olarak 200 mg isavukonazol) birlikte uygulama, akalabrutinib C_{maks} ve EAA'sı 1,4 ila 2 kat artarken, aktif metabolit ACP-5862 C_{maks} ve EAA, akalabrutinib'in tek başına dozlandığı zamana göre 0,65 ila 0,88 kat azalmıştır. Orta dereceli CYP3A inhibitörleri ile kombinasyon halinde doz ayarlaması gerekli değildir. Hastalar advers reaksiyonlar açısından yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Akalabrutinib plazma konsantrasyonlarını azaltabilen etkin maddeler

CYP3A indükleyicileri
Güçlü bir CYP3A indükleyicisinin (9 gün boyunca günde bir kez 600 mg rifampisin) birlikte uygulanması, sağlıklı gönüllülerde (N = 24) akalabrutinib C_{maks} ve EAA değerlerini sırasıyla %68 ve %77 azaltmıştır.

Güçlü CYP3A aktivitesi indükleyicileri (örn. fenitoin, rifampisin, karbamazepin) ile eş zamanlı kullanımdan kaçınılmalıdır. Akalabrutinib plazma konsantrasyonlarını tahmin edilemeyecek şekilde düşürebilen St. John's Wort ile eş zamanlı tedaviden kaçınılmalıdır.

Mide asidini azaltan tıbbi ürünler
100 mg akalabrutinib tablet, bir proton pompası inhibitörü (3 gün boyunca günde iki kez 20 mg rabeprazol) ile birlikte kullanıldığında akalabrutinib farmakokinetiğinde klinik açıdan anlamlı hiçbir fark gözlenmemiştir. Akalabrutinib tabletleri, asit azaltıcı ajanlar ile birlikte verildiğinde emilim bozukluğu gösteren akalabrutinib kapsüllerinin aksine mide asidini azaltıcı ajanlar (proton pompa inhibitörleri, H2-reseptör antagonistleri, antiasitler) ile birlikte uygulanabilirler.

Plazma konsantrasyonları CALQUENCE™ tarafından değiştirilebilen etkin maddeler

CYP3A substratları
In vitro verilere dayanılarak, akalabrutinibin intestinal düzeyde bir CYP3A4 inhibitörü olduğu ve bağırsak CYP3A metabolizmasına duyarlı CYP3A4 substratlarının maruziyetini artırabileceği olasılığı göz ardı edilmemelidir. Akalabrutinib, oral yoldan uygulanan dar terapötik aralıklı CYP3A4 substratları (örn. siklosporin, ergotamin, pimozid) ile birlikte uygulanıyorsa dikkatli olunmalıdır.

Akalabrutinibin CYP1A2 substratları üzerindeki etkisi
In vitro çalışmalar, akalabrutinibin CYP1A2'yi indüklediğini göstermektedir. Akalabrutinibin CYP1A2 substratları (örn. teofilin, kafein) ile birlikte uygulanması, maruziyetlerini azaltabilir.

Akalabrutinib ve aktif metaboliti ACP-5862'nin tıbbi ürün taşıma sistemleri üzerindeki etkileri
Akalabrutinib, intestinal BCRP'nin inhibisyonu yoluyla, birlikte uygulanan BCRP substratlarına (örn. metotreksat) maruziyeti artırabilir (bkz. Bölüm 5.2). Gastrointestinal (GI) sistemdeki etkileşim potansiyelini en aza indirmek için, metotreksat gibi oral dar terapötik aralıklı BCRP substratları, akalabrutinibden en az 6 saat önce veya sonra alınmalıdır.

ACP-5862, MATE1'in inhibisyonuyla, birlikte uygulanan MATE1 substratlarına (örn., metformin) maruziyeti artırabilir (bkz. Bölüm 5.2). Durumu MATE1'e bağlı olan eşzamanlı tıbbi ürünleri (örneğin, metformin) alan hastalar, CALQUENCE™ alırken eş zamanlı ilaca artan maruziyetin bir sonucu olarak değişen tolerabilite belirtileri açısından izlenmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarda CALQUENCE™'in güvenliliği ve etkililiği çalışılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara, CALQUENCE™ kullanırken gebe kalmaktan kaçınmaları tavsiye edilmelidir.

Gebelik dönemi
CALQUENCE™'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir veya sınırlıdır.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Hayvan çalışmalarından elde edilen bulgulara dayanarak, gebelik sırasında fetüsün akalabrutinibe maruz kalması nedeniyle risk oluşabileceği düşünülmektedir. Sıçanlarda distosi (zor veya uzamış doğum eylemi) gözlenmiştir ve gebe tavşanlara uygulama, fetal büyümede gerileme ile ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Kadının klinik durumu akalabrutinib ile tedavi gerektirmedikçe gebelik sırasında CALQUENCE™ kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi
Akalabrutinibin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, akalabrutinibin sütle atıldığını göstermektedir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da CALQUENCE™ tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/ tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve CALQUENCE™ tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Akalabrutinibin emzirilen çocuk üzerindeki veya süt üretimi üzerindeki etkilerine ilişkin veri bulunmamaktadır. Akalabrutinib ve aktif metaboliti, emziren sıçanların sütünde tespit edilmiştir. Emzirilen çocuk açısından risk göz ardı edilemez. Emziren kadınlara, CALQUENCE™ tedavisi sırasında ve son dozu aldıktan sonraki **2 gün boyunca emzirmemeleri** tavsiye edilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite
CALQUENCE™'in insan fertilitesi üzerindeki etkisine dair veri bulunmamaktadır. Erkek ve dişi sıçanlarda akalabrutinib ile yapılan klinik dışı bir çalışmada, fertilite parametreleri üzerinde herhangi bir advers etki gözlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

CALQUENCE™'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde herhangi bir etkisi bulunmamaktadır veya göz ardı edilebilir düzeyde etkiye sahiptir. Bununla birlikte, akalabrutinib ile tedavi sırasında yorgunluk ve baş dönmesi bildirilmiştir ve bu semptomları yaşayan hastalara semptomlar geçene kadar araç veya makine kullanmamaları tavsiye edilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

CALQUENCE™ monoterapisi
CALQUENCE™ monoterapisi ile tedavi edilen 1.478 hastada, herhangi bir derecede en yaygın (≥ %20) bildirilen advers ilaç reaksiyonları (AİR'ler); enfeksiyon, diyare, baş ağrısı, kas-iskelet sistemi ağrısı, morarma, öksürük, artralji, yorgunluk, bulantı ve döküntü olmuştur. En yaygın bildirilen (≥ %5) Derece ≥ 3 advers ilaç reaksiyonları ise enfeksiyon, lökopeni, nötropeni, anemi, ikinci primer malignite ve trombositopeni olmuştur.

CALQUENCE™'in obinutuzumab ile kombinasyonu
CALQUENCE™ ve obinutuzumab kombinasyonu ile tedavi edilen 223 hastada, herhangi bir derecede en yaygın (≥ %20) bildirilen advers ilaç reaksiyonları (AİR'ler); enfeksiyon, kas-

iskelet sistemi ağrısı, diyare, baş ağrısı, lökopeni, nötropeni, öksürük, yorgunluk, artralji, bulantı, baş dönmesi ve konstipasyon olmuştur. En yaygın bildirilen (≥ %5) Derece ≥ 3 advers ilaç reaksiyonları ise lökopeni, nötropeni, enfeksiyon, trombositopeni ve anemi olmuştur.

CALQUENCE™'in bendamustin ve rituksimab ile kombinasyonu
CALQUENCE™'in bendamustin ve rituksimab ile kombinasyonu ile tedavi edilen 297 hastada, herhangi bir derecede en yaygın (≥ %20) bildirilen advers ilaç reaksiyonları (AİR'ler); nötropeni, bulantı, döküntü, diyare, kas-iskelet sistemi ağrısı, baş ağrısı, yorgunluk, kusma, konstipasyon, anemi ve trombositopeni olmuştur. En yaygın bildirilen (≥ %5) Derece ≥ 3 advers ilaç reaksiyonları ise nötropeni, döküntü, trombositopeni, anemi, pnömoni, ikinci primer maligniteler, hipertansiyon ve melanom dışı deri kanseri hariç ikinci primer maligniteler olmuştur.

Advers reaksiyonların tablolaştırılmış listesi

Aşağıdaki tablolar, hematolojik maligniteler nedeniyle CALQUENCE™ monoterapisi veya kombinasyon tedavisi alan hastalarda yürütülen klinik çalışmalarda tanımlanan advers ilaç reaksiyonlarını (AİR'leri) göstermektedir. Havuzlanmış veri kümesinde CALQUENCE™ monoterapi tedavisinin medyan süresi 38,2 aydır. CALQUENCE™'in bendamustin ve rituksimab ile kombinasyon halinde uygulandığı hastalarda ise CALQUENCE™ tedavisinin medyan süresi 28,6 aydır.

Advers ilaç reaksiyonları, MedDRA Sistem Organ Sınıfı'na göre sınıflandırılmıştır. Her bir sistem organ sınıfı içerisinde AİR'ler, en yaygın görülen reaksiyonlar ilk sırada yer alacak şekilde görülme sıklıklarına göre sıralanmıştır. Sıklık grupları şu şekilde tanımlanmıştır: çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).
İstenmeyen etkiler, her bir sıklık grubunda azalan ciddiyet sırasına göre verilmiştir.

Tablo 4: Akalabrutinib monoterapisi (n= 1.478) ile tedavi edilen hematolojik maligniteli hastaların advers ilaç reaksiyonları*

MedDRA SOC	MedDRA Terimi	Tüm Dereceler (%)	Derece ≥ 3* (%)
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Üst solunum yolu enfeksiyonu	Çok yaygın (25,8)	1,2
	Pnömoni	Çok yaygın (15,8)	8,7
	Sinüzit	Çok yaygın (11,4)	0,4
	İdrar yolu enfeksiyonu	Yaygın (9,9)	1,8
	Bronşit	Yaygın (9,7)	0,6
	Herpes viral enfeksiyonları†	Yaygın (9,1)	0,9
	Nazofarenjit	Yaygın (8,3)	0
	Aspergillus enfeksiyonları †	Yaygın olmayan (0,7)	0,6
	Hepatit B reaktivasyonu	Yaygın olmayan (0,4)	0,3
İyi huylu, kötü huylu ve tanımlanmamış neoplazmalar	İkinci Primer Malignite (İPM) † Melanom dışı deri malignitesi † Melanom dışı deri hariç İPM †	Çok yaygın (17,6) Yaygın (9,9) Yaygın (9,7)	6,7 1,4 5,5
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Nötropeni †	Çok yaygın (19,4)	17,5
	Anemi†	Çok yaygın (17,1)	9,5
	Trombositopeni †	Çok yaygın (11,5)	6,2

MedDRA SOC	MedDRA Terimi	Tüm Dereceler (%)	Derece ≥ 3* (%)
	Lenfositoz	Yaygın olmayan (0,5)	0,3
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Tümör Lizis Sendromu	Yaygın olmayan (0,5)	0,4
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Çok yaygın (36,5)	1,2
	Baş dönmesi	Çok yaygın (13,9)	0,1
Kardiyak hastalıkları	Atriyal fibrilasyon/Çarpıntı†	Yaygın (7,4)	2,3
Vasküler hastalıkları	Morarma † Kontüzyon Peteşi Ekimozlar	Çok yaygın (30,9) Çok yaygın (20,7) Yaygın (8,9) Yaygın (5,7)	0 0 0 0
	Hemoraji/hematom † Gastrointestinal hemoraji İntrakraniyal hemoraji	Çok yaygın (16,3) Yaygın olmayan (0,9) Yaygın olmayan (0,1)	3,2 0,7 0,1
	Hipertansiyon †	Çok yaygın (11,9)	4,9
	Epistaksis	Yaygın (8)	0,3
Gastrointestinal hastalıkları	Diyare	Çok yaygın (36,7)	2,6
	Bulantı	Çok yaygın (21,8)	0,8
	Kabızlık	Çok yaygın (15,2)	0,1
	Abdominal ağrı†	Çok yaygın (14,5)	1,2
	Kusma	Çok yaygın (14)	0,7
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Döküntü†	Çok yaygın (20,3)	0,9
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Kas İskelet Ağrısı †	Çok yaygın (31,9)	1,8
	Artralji	Çok yaygın (24)	0,9
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yorgunluk	Çok yaygın (23,6)	2
	Periferik ödem †	Çok yaygın (18,3)	0,5
	Asteni	Yaygın (7)	0,9
Araştırmalar § (Test sonuçlarına dayalı bulgular)	Hemoglobin düşüşü ±	Çok yaygın (47,4)	10,8
	Mutlak nötrofil sayısında azalma ±	Çok yaygın (43,9)	24
	Trombosit sayısında azalma ±	Çok yaygın (36,9)	9,5

* Ulusal Kanser Enstitüsü Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri (NCI CTCAE) versiyon 4.03'e göre.
† Birden çok AİR terimi içerir.
±Bildirilen advers olayları değil, laboratuvar bulgularının insidansını temsil eder.
§ CTCAE derece değerleri olarak sunulmuştur.

Tablo 5: Akalabrutinib kombinasyon tedavisi ile tedavi edilen hematolojik maligniteli hastaların advers ilaç reaksiyonları* (n= 1.095)

	CALQUENCE™ + Obinutuzumab N=223		CALQUENCE™ + BR N=297	
MedDRA SOC ve MedDRA Terimi	**Tüm Dereceler (%)**	**Derece ≥ 3* (%)**	**Tüm Dereceler (%)**	**Derece ≥ 3* (%)**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar				
Üst solunum yolu enfeksiyonu	Çok yaygın (31,4)	1,8	Çok yaygın (18,2)	0,3
Sinüzit	Çok yaygın (15,2)	0,4	Çok yaygın (6,4)	0
Nazofarenjit	Çok yaygın (13,5)	0,4	Yaygın (5,4)	0
İdrar yolu enfeksiyonu	Çok yaygın (13)	0,9	Çok yaygın (11,1)	1,7
Pnömoni	Çok yaygın (10,8)	5,4	Çok yaygın (16,2)	8,8
Bronşit	Yaygın (9,9)	0	Yaygın (6,4)	0,3
Herpes viral enfeksiyonları †	Yaygın (6,7)	1,3	Çok yaygın (12,8)	1
Progresif multifokal lökoensefalopati	Yaygın olmayan (0,4)	0,4	Bilinmiyor	0
Hepatit B reaktivasyonu	Yaygın olmayan (0,9)	0,1	Yaygın (1,3)	0,3
Aspergillus enfeksiyonları †	Bilinmiyor	0	Yaygın olmayan (0,3)	0,3
İyi huylu, kötü huylu ve tanımlanmamış neoplazmalar				
İkinci primer malignite † (İPM) Melanom dışı deri malignitesi † Melanom dışı deri hariç İPM †	Çok yaygın (13) Yaygın (7,6) Yaygın (6,3)	4 0,4 3,6	Çok yaygın (17,8) Çok yaygın (11,1) Yaygın (9,8)	7,4 2 5,4

Kan ve lenf sistemi hastalıkları				
Nötropeni †	Çok yaygın (31,8)	30	Çok yaygın (54,9)	50,2
Trombositopeni †	Çok yaygın (13,9)	9	Çok yaygın (22,9)	9,8
Anemi†	Çok yaygın (11,7)	5,8	Çok yaygın (24,2)	9,4
Lenfositoz	Yaygın olmayan (0,4)	0,4	Yaygın olmayan (0,7)	0
Metabolizma ve beslenme hastalıkları				
Tümör Lizis Sendromu	Yaygın (1,8)	1,3	Yaygın (1,3)	1,3
Sinir sistemi hastalıkları				
Baş ağrısı	Çok yaygın (43)	0,9	Çok yaygın (30,3)	1,3
Baş dönmesi	Çok yaygın (23,8)	0	Çok yaygın (14,5)	0,7
Kardiyak hastalıkları				
Atriyal fibrilasyon/Çarpıntı†	Yaygın (3,1)	0,9	Yaygın (6,7)	4
Vasküler hastalıkları				
Morarma †	Çok yaygın (38,6)	0	Çok yaygın (14,1)	0,3
Kontüzyon	Çok yaygın (27,4)	0	Çok yaygın (11,1)	0
Peteşi	Çok yaygın (11,2)	0	Yaygın (2)	0
Ekimozlar	Yaygın (3,1)	0	Yaygın (3)	0,3
Hemoraji/hematom †	Çok yaygın (17,5)	1,3	Çok yaygın (15,5)	1
Gastrointestinal hemoraji	Yaygın (3,6)	0,9	Yaygın olmayan (0,3)	0
İntrakraniyal hemoraji	Yaygın olmayan (0,9)	0	Bilinmiyor	0

Hipertansiyon†	Çok yaygın (13,5)	3,6	Çok yaygın (12,5)	5,7
Epistaksis	Yaygın (8,5)	0	Yaygın (2,7)	0
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları				
Pnömoni ±	-	-	Yaygın (2,4)	0,3
Gastrointestinal hastalıklar				
Diyare	Çok yaygın (43,9)	4,5	Çok yaygın (37,4)	3
Bulantı	Çok yaygın (26,9)	0	Çok yaygın (42,8)	1,3
Kabızlık	Çok yaygın (20,2)	0	Çok yaygın (24,6)	1
Kusma	Çok yaygın (19,3)	0,9	Çok yaygın (25,6)	0,7
Abdominal ağrı†	Çok yaygın (14,8)	1,3	Çok yaygın (12,1)	2
Deri ve deri altı doku hastalıkları				
Döküntü†	Çok yaygın (30,9)	1,8	Çok yaygın (39,1)	9,8
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları				
Kas-iskelet Ağrısı †	Çok yaygın (44,8)	2,2	Çok yaygın (34,3)	3,7
Artralji	Çok yaygın (26,9)	1,3	Çok yaygın (17,5)	0,7
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar				
Yorgunluk	Çok yaygın (30,5)	1,8	Çok yaygın (29,3)	2,7
Asteni	Yaygın (7,6)	0,4	Çok yaygın (10,4)	1
Araştırmalar¶				
Mutlak nötrofil sayısında azalma§	Çok yaygın (57,4)	35	Çok yaygın (76,8)	56,6
Trombosit azalması§	Çok yaygın (46,2)	10,8	Çok yaygın (69,4)	17,8
Hemoglobin azalması§	Çok yaygın (43,9)	9	Çok yaygın (79,5)	10,8
Alanin aminotransferaz artışı ‡	-	-	Yaygın (9,1)	4,4
Aspartat aminotransferaz artışı ‡	-	-	Yaygın (8,1)	3

***** Ulusal Kanser Enstitüsü Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri (NCI CTCAE) versiyon 4.03'e göre.
† Birden çok AİR terimi içerir.
± Ölümle sonuçlanan bir vaka bildirilmiştir.
§ Bildirilen advers olayları değil, laboratuvar bulgularının insidansını temsil eder.
¶ CTCAE derece değerleri olarak sunulmuştur.
‡ Advers reaksiyon yalnızca ECHO çalışmasında CALQUENCE™ + BR kolunda gözlenmiştir.

Seçilen advers reaksiyonların tanımı

Advers reaksiyonlar nedeniyle tedavinin kesilmesi ve dozun azaltılması
CALQUENCE™ monoterapisi ile tedavi edilen 1.478 hastadan, advers reaksiyonlar nedeniyle tedavinin kesilmesi, hastaların %14,6'sında bildirilmiştir. Bu ana advers reaksiyonlar, pnömoni, trombositopeni ve diyareyi içermektedir. Advers reaksiyonlar nedeniyle doz azaltılması hastaların %5,9'unda bildirilmiştir. Bu ana advers reaksiyonlar arasında hepatit B reaktivasyonu, sepsis ve diyare yer almıştır.

CALQUENCE™ ve obinutuzumab kombinasyonu ile tedavi edilen 223 hastadan, advers reaksiyonlar nedeniyle tedavinin kesilmesi, hastaların %10,8'inde bildirilmiştir. Bu ana advers reaksiyonlar, pnömoni, trombositopeni ve diyareyi içermektedir. Advers reaksiyonlar nedeniyle doz azaltılması hastaların %6,7'sinde bildirilmiştir. Bu ana advers reaksiyonlar arasında nötropeni, diyare ve kusma yer almıştır.

CALQUENCE™'in bendamustin ve rituksimab ile kombinasyonu ile tedavi edilen 297 hastadan, advers reaksiyonlar nedeniyle tedavinin kesilmesi, hastaların %42,8'inde bildirilmiştir. Bu ana advers reaksiyonlar, COVID-19, COVID-19 pnömonisi, nötropeni ve pnömoniyi içermektedir. Advers reaksiyonlar nedeniyle doz azaltılması hastaların %10,1'inde bildirilmiştir. Bu ana advers reaksiyonlar arasında nötropeni ve bulantı yer almıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Geriyatrik popülasyon:
CALQUENCE™ monoterapisinin klinik çalışmalarındaki 1.478 hastadan %42'si 65 yaşın üzerinde ve 75 yaşın altındaydı ve %20,6'sı 75 yaş ve üzerindeydi. 65 yaş ve üzeri ile altı hastalar arasında güvenlilik veya etkililik açısından klinik olarak önemli bir farklılık gözlenmemiştir.

CALQUENCE™'in obinutuzumab tedavisi kombinasyonunda klinik çalışmalarındaki 223 hastanın %47'si 65 yaşın üzerinde ve 75 yaşın altındadır ve %26'sı 75 yaşında veya üzeri yaşlardadır. 65 yaş ve üzeri ile altı hastalar arasında güvenlilik veya etkililik açısından klinik olarak önemli bir farklılık gözlenmemiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Akalabrutinib doz aşımı için spesifik bir tedavi bulunmamaktadır ve aşırı doz belirtileri belirlenmemiştir. Doz aşımı durumunda, hastalar advers reaksiyonların belirti ve semptomları açısından yakından izlenmeli ve uygun semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, protein kinaz inhibitörleri

ATC kodu: L01EL02

Etki mekanizması
Akalabrutinib, Bruton tirozin kinazın (BTK) seçici bir inhibitörüdür. BTK, B hücresi antijen reseptörü (BCR) ve sitokin reseptör yolaklarının sinyal molekülüdür. B hücrelerinde, BTK sinyalizasyonu B hücresinin hayatta kalmasına ve çoğalmasına neden olur ve hücresel adezyon, hücreler arası haberleşme ve kemotaksis için gereklidir.

Akalabrutinib ve aktif metaboliti ACP-5862, BTK aktif bölgesinde bir sistein kalıntısı ile kovalent bir bağ oluşturur ve minimum hedef dışı etkileşimlerle BTK'nin geri dönüşsüz inaktivasyonuna yol açar.

Farmakodinamik etkiler
Günde iki kez 100 mg akalabrutinib dozları uygulanan, B hücresi maligniteleri olan hastalarda, periferik kanda ≥%95'lik medyan kararlı durum BTK varlığı 12 saat boyunca sürdürülmüş ve önerilen doz aralığı boyunca BTK'nin inaktivasyonu ile sonuçlanmıştır.

Kardiyak elektrofizyoloji
Akalabrutinibin QTc aralığı üzerindeki etkisi, plasebo ve pozitif kontrollü randomize, çift kör kapsamlı bir QT çalışmasında 46 sağlıklı erkek ve kadın gönüllüde değerlendirilmiştir. Önerilen maksimum dozun 4 katı supraterapötik bir dozda, CALQUENCE™, QT/QTc aralığını klinik olarak ilgili herhangi bir ölçüde uzatmamıştır (örn., ≤ 10 ms) (bkz. Bölüm 4.4, 4.8 ve 5.3).

Klinik etkililik ve güvenlilik

Daha önce tedavi edilmemiş KLL hastaları

CALQUENCE™ monoterapisi veya obinutuzumab ile kombinasyonu
CALQUENCE™'in daha önce tedavi edilmemiş KLL'de güvenliliği ve etkililiği, 535 hastayı içeren randomize, çok merkezli, açık etiketli bir Faz 3 çalışmasında (ELEVATE-TN) değerlendirilmiştir. Hastalar, CALQUENCE™ artı obinutuzumab, CALQUENCE™ monoterapisi veya obinutuzumab artı klorambusil almıştır. ELEVATE-TN çalışmasına 65 yaş ve üzeri veya 18 ile 65 yaşları arasında, eşzamanlı eşlik eden diğer hastalıkları bulunan hastalar dahil edilmiştir. Hastaların 27,9'unda kreatinin klirensi (CrCl) <60 mL/dakikadır. 65 yaşın altındaki hastaların %16,1'inin medyan CIRS-G skoru 8'dir. Çalışmada, hastaların antitrombotik ajan almasına izin verilmiştir. Varfarin veya eşdeğer K vitamini antagonistleri ile antikoagülasyon gerektiren hastalar çalışma dışı tutulmuştur.

Hastalar 1:1:1 oranında aşağıdakileri almak üzere 3 kola randomize edilmiştir.
- CALQUENCE™ artı obinutuzumab (CALQUENCE™ + G): CALQUENCE™ 100 mg, hastalık progresyonu veya kabul edilemez toksisiteye kadar 1. döngü 1.günden başlayarak günde iki kez uygulanmıştır. Obinutuzumab, maksimum 6 tedavi döngüsü olacak şekilde 2. döngü 1. günden başlayarak uygulanmıştır. Obinutuzumab, 2. döngünün 1. ve 2. günlerinde (1. gün 100 mg ve 2. gün 900 mg), ayrıca 8. ve 15. günlerinde 1.000 mg dozunda uygulanmıştır; bunu takiben 3. döngüden 7. döngüye kadar her döngünün 1. gününde 1.000 mg dozunda uygulanmıştır. Her döngü 28 gündür.
- CALQUENCE™ monoterapisi: CALQUENCE™ 100 mg, hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar günde iki kez uygulanmıştır.
- Obinutuzumab artı klorambusil (GClb): Obinutuzumab ve klorambusil maksimum 6 tedavi döngüsü süresince uygulanmıştır. Obinutuzumab, 1. döngünün 1. ve 2. günlerinde (1. gün

100 mg ve 2. gün 900 mg), ayrıca 8. ve 15. günlerinde 1.000 mg dozunda uygulanmış; ardından 2. döngüden 6. döngüye kadar her döngünün 1. gününde 1.000 mg dozunda uygulanmıştır. Klorambusil, 1. döngüden 6. döngüye kadar her döngünün 1. ve 15. günlerinde 0,5 mg/kg dozunda uygulanmıştır. Her döngü 28 gündür.

Hastalar 17p delesyon mutasyon durumuna (var ya da yok), ECOG performans durumuna (0 veya 1 olanlar ile 2) ve coğrafi bölgeye (Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'ya karşı diğer) göre katmanlandırılmıştır. Doğrulanmış hastalık progresyonundan sonra, GClb kolunda randomize edilen 45 hasta, CALQUENCE™ monoterapisine geçmiştir. Tablo 6'da, çalışma popülasyonunun başlangıçtaki demografik özellikleri ve hastalık özellikleri özetlenmektedir.

Tablo 6: Daha önce tedavi edilmemiş KLL (ELEVATE-TN) hastalarında başlangıç hasta karakteristikleri

Karakteristikler	**CALQUENCE™ + obinutuzumab N=179**	**CALQUENCE™ monoterapisi N=179**	**Obinutuzumab + klorambusil N=177**
Yaş, yıl; medyan (aralık)	70 (41-88)	70 (44-87)	71 (46-91)
Erkek; %	62	62	59,9
Beyaz ırk; %	91,6	95	93,2
ECOG performans durumu 0-1; %	94,4	92,2	94,4
Tanıdan itibaren medyan süre (ay)	30,5	24,4	30,7
≥ 5 cm nodları içeren kitlesel (bulky) hastalık; %	25,7	38	31,1
Sitogenetik/FISH Kategorisi; %			
17p delesyonu	9,5	8,9	9
11q delesyonu	17,3	17,3	18,6
TP53 mutasyonu	11,7	10,6	11,9
Mutasyona uğramamış IGHV	57,5	66,5	65,5
Kompleks karyotip (≥ 3 anormallik)	16,2	17,3	18,1
Rai evresi; %			
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

Birincil sonlanım noktası, Uluslararası Kronik Lenfositik Lösemi Çalıştayı (IWCLL) 2008 kriterlerine göre, Cheson (2012)'de yer alan tedaviyle ilişkili lenfositoza ilişkin açıklama da dikkate alınarak Bağımsız İnceleme Komitesi (IRC) tarafından değerlendirilen CALQUENCE™ + G kolunun GClb koluna kıyasla progresyonsuz sağkalımıydı (PFS). Medyan 28,3 aylık takip süresiyle IRC'nin PFS'si, GClb koluna kıyasla CALQUENCE™ + G kolunda daha önce tedavi edilmemiş KLL hastalarında hastalık progresyonu veya ölüm riskinde %90 istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğunu göstermiştir. Etkililik sonuçları Tablo 7'de sunulmaktadır. PFS için Kaplan-Meier eğrileri Şekil 1'de gösterilmektedir.

Tablo 7: KLL hastalarında (ELEVATE-TN) IRC Değerlendirmelerine göre etkililik sonuçları

	CALQUENCE™ + obinutuzumab N=179	CALQUENCE™ monoterapisi N=179	Obinutuzumab + klorambusil N=177
Progresyonsuz sağkalım*			
Olay sayısı (%)	14 (7,8)	26 (14,5)	93 (52,5)
PD, n (%)	9 (5)	20 (11,2)	82 (46,3)
Ölüm olayları (%)	5 (2,8)	6 (3,4)	11 (6,2)
Medyan (%95 GA), ay	NR	NR (34,2, NR)	22,6 (20,2; 27,6)
HR † (%95 GA)	0,10 (0,06; 0,17)	0,20 (0,13; 0,30)	-
p değeri	< 0,0001	< 0,0001	-
24 aylık tahmin % (%95 GA)	92,7 (87,4; 95,8)	87,3 (80,9; 91,7)	46,7 (38,5; 54,6)
Genel sağkalım[a]			
Ölüm olayları (%)	9 (5)	11 (6,1)	17 (9,6)
Tehlike Oranı (%95 GA) †	0,47 (0,21; 1,06)	0,60 (0,28; 1,27)	-
En iyi genel yanıt oranı* (CR + CRi + nPR + PR)			
ORR, n (%) (%95 GA)	168 (93,9) (89,3; 96,5)	153 (85,5) (79,6; 89,9)	139 (78,5) (71,9; 83,9)
P değeri	< 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)

GA = güven aralığı; HR = tehlike oranı; NR: ulaşılmamıştır; CR = tam yanıt; CRi = tamamlanmamış kan sayımı geri kazanımı ile tam yanıt; nPR = nodüler kısmi yanıt; PD= Progresif hastalık; PR = kısmi yanıt

* IRC değerlendirmesine göre

† Katmanlı Cox-Orantılı-Tehlikeler modeline göre

[a] Her iki kol için Medyan OS'ye ulaşılmamıştır.

Obinutuzumablı veya obinutuzumabsız CALQUENCE™ için PFS sonuçları, yüksek riskli özellikler dahil olmak üzere alt gruplar arasında tutarlı olmuştur. Yüksek riskli KLL popülasyonunda (17p delesyonu, 11q delesyonu, TP53 mutasyonu veya mutasyona uğramamış IGHV), obinutuzumablı veya obinutuzumabsız CALQUENCE™'in PFS Tehlike Oranları, obinutuzumab artı klorambusil karşısında sırasıyla 0,08 [%95 GA (0,04, 0,15)] ve 0,13 [%95 GA (0,08, 0,21)] olarak bulunmuştur.

Tablo 8: PFS'nin alt grup analizi (ELEVATE-TN Çalışması)

	CALQUENCE™ monoterapisi			CALQUENCE™+G		
	N	Tehlike oranı	%95 GA	N	Tehlike oranı	%95 GA
Tüm olgular	179	0,20	(0,13, 0,30)	179	0,10	(0,06, 0,17)
Del 17P						
Evet	19	0,20	(0,06, 0,64)	21	0,13	(0,04, 0,46)
Hayır	160	0,20	(0,12, 0,31)	158	0,09	(0,05, 0,17)
TP53 mutasyonu						
Evet	19	0,15	(0,05, 0,46)	21	0,04	(0,01, 0,22)
Hayır	160	0,20	(0,12, 0,32)	158	0,11	(0,06, 0,20)

Del 17P veya/ve TP53 mutasyonu						
Evet	23	0,23	(0,09, 0,61)	25	0,10	(0,03, 0,34)
Hayır	156	0,19	(0,11, 0,31)	154	0,10	(0,05, 0,18)
IGHV mutasyonu						
Mutasyonlu	58	0,69	(0,31, 1,56)	74	0,15	(0,04, 0,52)
Mutasyona uğramamış	119	0,11	(0,07, 0,19)	103	0,08	(0,04, 0,16)
Del 11q						
Evet	31	0,07	(0,02, 0,22)	31	0,09	(0,03, 0,26)
Hayır	148	0,26	(0,16, 0,41)	148	0,10	(0,05, 0,20)
Kompleks Karyotip	31	0,10	(0,03, 0,33)	29	0,09	(0,03, 0,29)
Evet	117	0,27	(0,16, 0,46)	126	0,11	(0,05, 0,21)
Hayır						

Uzun dönemli verilerle, medyan takip süresi Calquence+G kolu için 58,2 ay, Calquence kolu için 58,1 ay ve GClb kolu için 58,2 ay olmuştur. Araştırmacı tarafından değerlendirilen medyan progresyonsuz sağkalıma (PFS), Calquence + G ve Calquence monoterapisi kollarında ulaşılamamış; GClb kolunda ise 27,8 ay olarak bulunmuştur. En son veri kesintisi sırasında, başlangıçta GClb koluna randomize edilen toplam 72 hasta (%40,7) Calquence monoterapisine geçmiştir. Medyan genel sağ kalım süresine hiçbir kolda ulaşılamamıştır ve toplam 76 ölüm olmuştur: Calquence+G kolunda 18 (%10,1), Calquence monoterapi kolunda 30 (%16,8) ve GClb kolunda 28 (%15,8).

Tablo 9: KLL Hastalarında araştırmacı değerlendirmesine göre (ELEVATE-TN) Etkililik Sonuçları

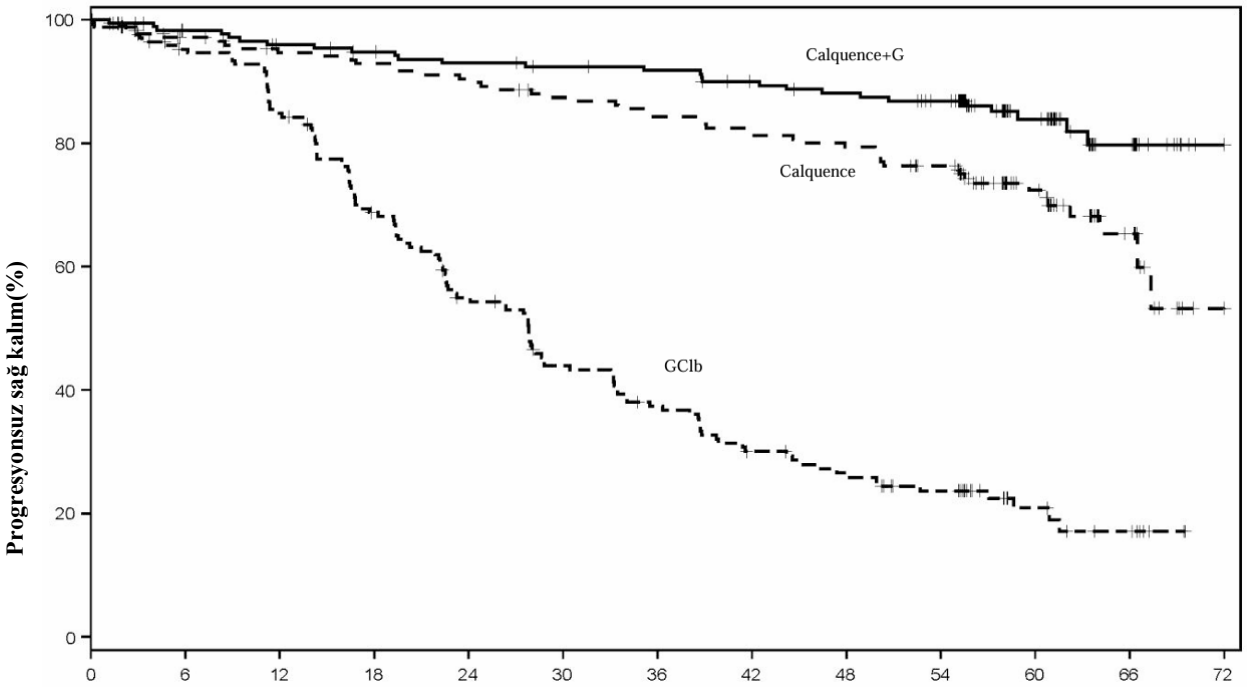
	Calquence artı obinutuzumab N = 179	**Calquence monoterapisi N = 179**	**Obinutuzumab artı Klorambusil N = 179**
Progresyonsuz sağkalım			
Olay sayısı (%)	27 (15,1)	50 (27,9)	124 (70,1)
PD, n (%)	14 (7,8)	30 (16,8)	112 (63,3)
Ölüm olayları (%)	13 (7,3)	20 (11,2)	12 (6,8)
Medyan (%95 GA), ay*	NR	NR (66,5, NR)	27,8 (22,6, 33,2)
HR (%95 GA)	0,11 (0,07, 0,16)	0,21 (0,15, 0,30)	-
Genel sağkalım			
Ölüm olayları (%)	18 (10,1)	30 (16,8)	28 (15,8)
Tehlike Oranı (%95 GA)†	0,55 (0,30, 0,99)	0,98 (0,58, 1,64)	-

GA: Güven aralığı; HR = tehlike oranı; NR = ulaşılamadı

*Kaplan-Meier tahminine dayalı %95 güven aralığı.

†17p delesyon durumuna göre (evet ve hayır) katmanlandırılmış Tehlike Oranı (%95 GA) için katmanlandırılmış Cox-Orantısal-Tehlikeler modeline dayalı tahmin.

Şekil 1: KLL (ELEVATE-TN) hastalarında araştırmacı tarafından değerlendirilen PFS'nin Kaplan-Meier eğrisi (ITT Popülasyonu)



	Riskli hastaların sayısı		
Ay	CALQUENCE™	CALQUENCE™+G	GClb
0	179	179	177
3	167	175	163
6	163	170	156
9	158	168	153
12	156	164	139
15	155	163	125
18	153	160	110
21	150	157	100
24	149	156	86
27	146	156	82
30	142	153	67
33	141	152	66
36	137	151	56
39	135	146	49
42	133	144	44
45	130	141	40
48	129	140	38
51	124	138	31
54	120	133	30
57	93	99	20

60	63	65	13
63	39	39	8
66	22	27	7
69	6	7	2
70	1	1	0

Daha önce en az bir tedavi almış KLL hastaları

CALQUENCE™'in relaps refrakter KLL'deki güvenliliği ve etkililiği, BCL-2 inhibitörleri veya B hücresi reseptör inhibitörleri hariç en az bir tedavi almış 310 hastayı içeren randomize, çok merkezli, açık etiketli bir faz 3 çalışmada (ASCEND) değerlendirilmiştir. Hastalar CALQUENCE™ monoterapisi veya araştırmacının tercihine göre idelalisib artı rituksimab veya bendamustin artı rituksimab ile tedavi edilmiştir. Çalışmada hastaların antitrombotik ajanlar almasına izin verilmiştir. Varfarin veya eşdeğer K vitamini antagonistleri ile antikoagülasyon gerektiren hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Hastalar, aşağıdakilerden birini almak üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir:

- Hastalık progresyonuna ya da kabul edilemez toksisiteye kadar günde iki kez 100 mg CALQUENCE™ veya
- Araştırmacının tercihi:
  - İdelalisib, günde iki kez 150 mg dozunda; rituksimab ile kombinasyon halinde, ilk döngünün 1. gününde intravenöz olarak (IV) 375 mg/m² dozunda uygulanmıştır, ardından 4 doz boyunca 2 haftada bir 500 mg/m² IV ve sonrasında 3 doz boyunca 4 haftada bir 500 mg/m² IV uygulanmıştır. Toplam 8 infüzyon yapılmıştır.
  - 6 döngüye kadar her 28 günlük döngünün 1. gününde rituksimab (375 mg/m^2/500 mg/m^2) ile kombinasyon halinde bendamustin 70 mg/m^2 (her 28 günlük döngünün 1. ve 2. günü)

Hastalar 17p delesyon mutasyon durumuna (var veya yok), ECOG performans durumuna (0 veya 1'e karşı 2) ve önceki tedavilerin sayısına (1 ila 3'e karşı ≥4) göre katmanlaştırılmıştır. Doğrulanmış hastalık progresyonundan sonra, araştırmacının tercihine göre idelalisib artı rituksimab veya bendamustin artı rituksimab randomize edilen 35 hasta CALQUENCE™'e geçmiştir. Tablo 10'da, çalışma popülasyonunun başlangıçtaki demografik özellikleri ve hastalık özellikleri özetlenmektedir.

Tablo 10: KLL hastalarındaki (ASCEND) başlangıçtaki hasta karakteristikleri

Karakteristikler	**CALQUENCE™ monoterapisi N=155**	**Araştırmacının idelalisib + rituksimab veya bendamustin + rituksimab tercihi N=155**
Yaş, yıl; medyan (aralık)	68 (32-89)	67 (34-90)
Erkek; %	69,7	64,5
Beyaz ırk; %	93,5	91
ECOG performans durumu; %		
0	37,4	35,5
1	50,3	51
2	12,3	13,5
Tanıdan itibaren medyan süre (ay)	85,3	79
≥ 5 cm nodları içeren kitlesel (bulky) hastalık; %	49	48,4

Karakteristikler	CALQUENCE™ monoterapisi N=155	Araştırmacının idelalisib + rituksimab veya bendamustin + rituksimab tercihi N=155
Önceki KLL tedavilerinin ortalama sayısı (aralık)	1 (1-8)	2 (1-10)
Önceki KLL Tedavilerinin Sayısı; % 1 2 3 ≥ 4	 52,9 25,8 11 10,3	 43,2 29,7 15,5 11,6
Sitogenetikler/FISH Kategorisi; %		
17p delesyonu	18,1	13,5
11q delesyonu	25,2	28,4
TP53 mutasyonu	25,2	21,9
Mutasyona uğramamış IGHV	76,1	80,6
Kompleks karyotip (≥ 3 anomaliler)	32,3	29,7
Rai Evresi; %		
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

Birincil sonlanım noktası, Bağımsız Değerlendirme Komitesi (IRC) IWCLL 2008 kriterlerine göre, tedavi ile ilişkili lenfositoz ile ilgili bir açıklama eklenerek değerlendirilen progresyonsuz sağkalımdır (PFS) (Cheson 2012). Medyan 16,1 aylık takip süresinde PFS, CALQUENCE™ kolundaki hastalar için ölüm veya progresyon riskinde istatistiksel olarak anlamlı %69'luk bir azalma göstermiştir. Etkililik sonuçları Tablo 11'de sunulmaktadır. PFS için Kaplan-Meier eğrisi Şekil 2'de gösterilmektedir.

Tablo 11: KLL hastalarında (ASCEND) IRC Değerlendirmelerine göre etkililik sonuçları

	CALQUENCE™ monoterapisi N=155	Araştırmacının idelalisib + rituksimab veya bendamustin + rituksimab tercihi N=155
Progresyonsuz sağkalım*		
Olay sayısı (%)	27 (17,4)	68 (43,9)
PD, n (%)	19 (12,3)	59 (38,1)
Ölüm olayları (%)	8 (5,2)	9 (5,8)
Medyan (%95 GA), ay	NR	16,5 (14,0, 17,1)
HR † (%95 GA)	0,31 (0,20, 0,49)	
P değeri	< 0,0001	
15 aylık tahmin, % (%95 GA)	82,6 (75,0, 88,1)	54,9 (45,4, 63,5)
Genel sağkalım[a]		
Ölüm olayları (%)	15 (9,7)	18 (11,6)
Tehlike Oranı (%95 GA) †	0,84 (0,42, 1,66)	-
En iyi genel yanıt oranı* (CR + CRi + nPR + PR)**		
ORR, n (%) (%95 GA)	126 (81,3) (74,4, 86,6)	117 (75,5) (68,1, 81,6)
P-değeri	0,2248	-
CR, n (%)	0	2 (1,3)

	CALQUENCE™ monoterapisi N=155	**Araştırmacının idelalisib + rituksimab veya bendamustin + rituksimab tercihi N=155**
PR, n (%)	126 (81,3)	115 (74,2)
Yanıt süresi (DoR)		
Medyan (%95 GA), ay	NR	13,6 (11,9, NR)

GA = güven aralığı; HR = tehlike oranı; NR = ulaşılmamıştır; CR = tam yanıt; CRi = tamamlanmamış kan sayımı geri kazanımı ile tam yanıt; nPR = nodüler kısmi yanıt; PR = kısmi yanıt; PD = progresif hastalık

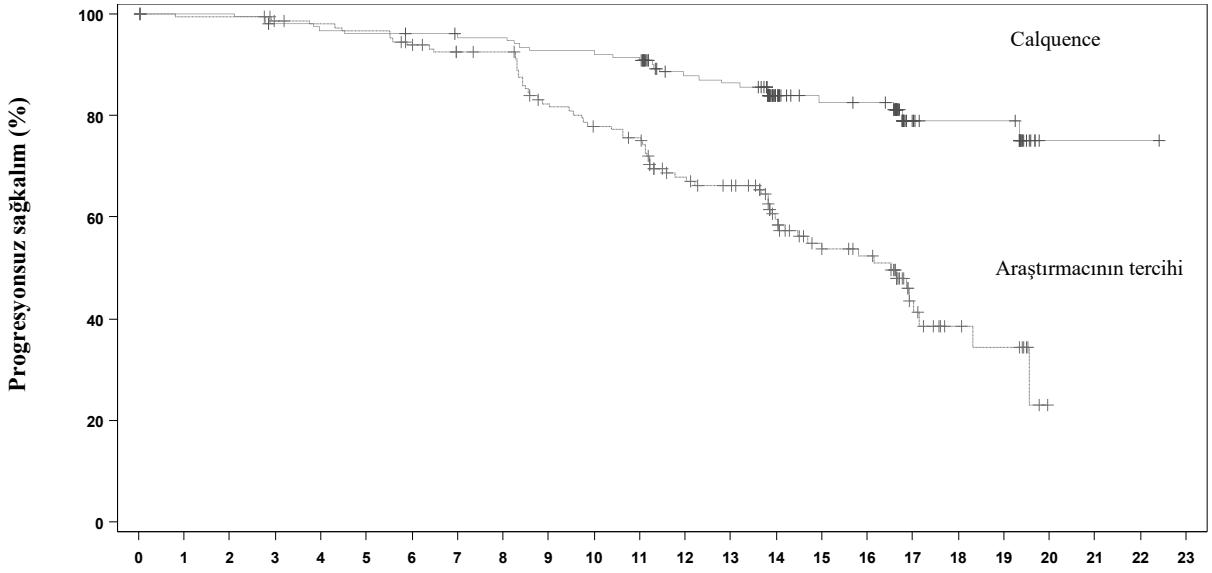
[*] IRC değerlendirmesine göre

[a] Her iki kol için medyan OS'ye ulaşılmamıştır. OS için P <0,6089

** CRi ve nPR, 0 değerlerine sahiptir.

[†] Katmanlı Cox-Orantılı-Tehlikeler modeline göre

Şekil 2: (ASCEND) KLL hastalarında IRC tarafından değerlendirilen PFS'nin Kaplan-Meier eğrisi (ITT Popülasyonu)



	Riskli hastaların sayısı	
Ay	CALQUENCE™	Araştırmacının tercihi
0	155	155
1	153	150
2	153	150
3	149	146
4	147	144
5	146	142
6	145	136
7	143	130
8	143	129
9	139	112
10	139	105
11	137	101
12	118	82
13	116	77

14	73	56
15	61	44
16	60	39
17	25	18
18	21	10
19	21	8
20	1	0
21	1	
22	1	
23	0	

CALQUENCE™ için PFS sonuçları, yüksek riskli özellikler dahil olmak üzere alt gruplar arasında tutarlı olmuştur. Yüksek riskli KLL popülasyonunda (17p delesyonu, 11q delesyonu, TP53 mutasyonu ve mutasyona uğramamış IGHV), PFS HR 0,27 [%95 GA (0,17, 0,44)] bulunmuştur.

Tablo 12: IRC tarafından değerlendirilen PFS'nin alt grup analizi (ASCEND Çalışması)

	CALQUENCE™ monoterapisi		
	N	**Tehlike Oranı**	**%95 GA**
Tüm olgular	155	0,30	(0,19, 0,48)
Del 17P			
Evet	28	0,21	(0,07, 0,68)
Hayır	127	0,33	(0,21, 0,54)
TP53 mutasyonu			
Evet	39	0,24	(0,11, 0,56)
Hayır	113	0,33	(0,20, 0,57)
Del 17P veya TP53 mutasyonu			
Evet	45	0,21	(0,09, 0,48)
Hayır	108	0,36	(0,21, 0,61)
IGHV mutasyonu			
Mutasyonlu	33	0,32	(0,11, 0,94)
Mutasyona uğramamış	118	0,32	(0,19, 0,52)
Del 11q			
Evet	39	0,28	(0,11, 0,70)
Hayır	116	0,31	(0,19, 0,53)
Kompleks Karyotip			
Evet	50	0,32	(0,16, 0,63)
Hayır	97	0,23	(0,12, 0,44)

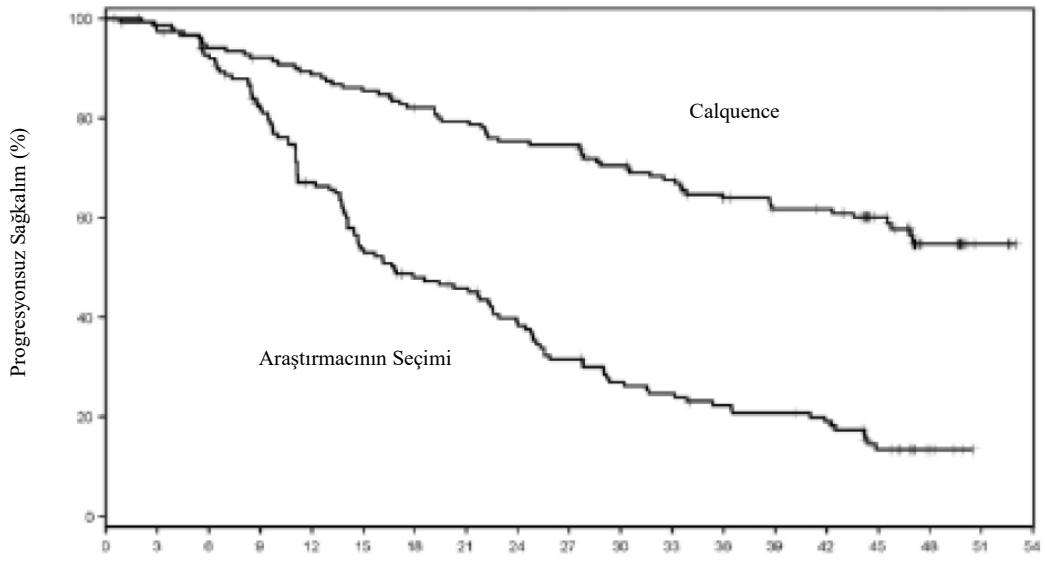
Nihai analizde, CALQUENCE™ için 46,5 aylık ve IR/BR için 45,3 aylık medyan takip süresiyle, CALQUENCE™ kolundaki hastalar için araştırmacı tarafından değerlendirilen hastalık progresyonu veya ölüm riskinde %72'lik bir azalma gözlenmiştir. Araştırmacı tarafından değerlendirilen medyan PFS'ye CALQUENCE™ 'de ulaşılamamış olup IR/BR'de 16,8 ay şeklindeydi. Araştırmacı Değerlendirmelerine (INV) göre etkililik sonuçları Tablo 13'te sunulmaktadır. Araştırmacı tarafından değerlendirilen PFS için Kaplan-Meier eğrisi Şekil 3'te gösterilmiştir.

Tablo 13: KLL hastalarında araştırmacı değerlendirmelerine (ASCEND) göre nihai analizde etkililik sonuçları

	CALQUENCE™ monoterapisi N=155	**Araştırmacının idelalisib+ rituksimab ya da bendamustin + rituksimab seçimi N=155**
Progresyonsuz sağkalım*		
Olay sayısı (%)	62 (40,0)	119 (76,8)
PD, n (%)	43 (27,7)	102 (65,8)
Ölüm olayları (%)	19 (12,3)	17 (11,0)
Medyan (%95 GA), ay	NR	16,8 (14,1, 22,5)
HR† (%95 GA)	0,28 (0,20, 0,38)	
Genel sağkalım		
Ölüm olayları (%)	41 (26,5)	54 (34,8)
Tehlike oranı (%95 GA)†	0,69 (0,46, 1,04)	-

GA = güven aralığı; HR = tehlike oranı; NR = ulaşılamadı; PD = Progresif hastalık
***** Araştırmacı değerlendirmesine göre
[a] Her iki kol için medyan OS'ye ulaşılamamıştır OS için P = 0,0783.
† Katmanlandırılmış Cox-Orantısal-Tehlikeler modeline dayanır

Şekil 3: KLL hastalarında nihai analizde araştırmacı tarafından değerlendirilen PFS'nin (ASCEND) Kaplan-Meier eğrisi



Ay	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
Araştırmacının Seçimi	155	147	138	118	95	76	66	62	52	42	35	32	28	26	23	12	5	0	

Nihai analizde CALQUENCE™ için araştırmacı değerlendirmesine göre progresyonsuz sağkalım (PFS) sonuçları, yüksek risk özelliklerine sahip alt gruplar da dâhil olmak üzere tüm alt gruplarda tutarlıydı ve birincil analiz sonuçlarıyla uyumluydu.

Daha önce tedavi almamış MHL hastaları
Daha önce tedavi almamış MHL hastalarında CALQUENCE™'in güvenlilik ve etkililiği, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli, Faz 3 bir çalışma olan ECHO'da değerlendirilmiştir. ECHO çalışmasına, daha önce tedavi almamış, MHL tanısı doğrulanmış, 65 yaş ve üzerindeki toplam 598 hasta dahil edilmiştir.

Hastalar 1:1 oranında aşağıdakileri almak üzere 2 kola randomize edilmiştir.

- CALQUENCE™ artı bendamustin ve rituksimab (CALQUENCE™ + BR) kolu: CALQUENCE™ 100 mg, 1. döngünün 1. gününden itibaren sürekli olarak günde iki kez uygulanmıştır. Bendamustin, 90 mg/m^2, altı 28 günlük döngünün her birinin 1. ve 2. günlerinde 30 dakika boyunca intravenöz olarak uygulanmıştır; ve rituksimab, 375 mg/m^2, altı 28 günlük döngünün her birinin 1. gününde intravenöz olarak uygulanmıştır. CALQUENCE™ + BR, en fazla 6 tedavi döngüsü boyunca uygulanmıştır (indüksiyon tedavisi).
- Plasebo artı bendamustin ve rituksimab (Plasebo + BR) kolu: Plasebo, 1. döngünün 1. gününden itibaren sürekli olarak günde iki kez uygulanmıştır. Bendamustin, 90 mg/m^2, altı adet 28 günlük döngünün her birinin 1. ve 2. günlerinde 30 dakika boyunca intravenöz olarak uygulanmıştır; ve rituksimab, 375 mg/m^2, altı adet 28 günlük döngünün her birinin 1. gününde intravenöz olarak uygulanmıştır. Plasebo + BR, en fazla 6 tedavi döngüsü boyunca uygulanmıştır (indüksiyon tedavisi).

CALQUENCE™ veya plasebo, hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar sürekli olarak uygulanmıştır. İndüksiyon tedavisinden sonra, yanıt (kısmi veya tam yanıt) elde eden hastalar, 30. döngüye kadar en fazla 12 ek doz olmak üzere, iki döngüde bir 1. günde 375 mg/m^2 dozunda rituksimab idame tedavisi almıştır. Plasebo + BR koluna randomize edilen ve hastalık progresyonu doğrulanan hastalar, ikinci hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar günde iki kez 100 mg dozunda CALQUENCE™ monoterapisine geçiş yapma hakkına sahip olmuştur.

Hasta randomizasyonu, coğrafi bölgeye (Kuzey Amerika, Batı Avrupa ve Diğer) ve basitleştirilmiş MIPI (Mantle Hücreli Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksi) skoruna (0-3, 4-5 ve 6-11) göre katmanlandırılmıştır.

Medyan yaş 71 (65-86) yıl olup, hastaların %70,7'si erkek, %78,3'ü beyaz ırka mensup ve %93,1'inin ECOG performans durumu 0-1 olarak değerlendirilmiştir. Basitleştirilmiş MIPI skoru hastaların %33,1'inde düşük (0-3), %42,8'inde orta (4-5) ve %24,1'inde yüksek (6-11) bulunmuştur. Hastaların %37,7'sinde tümör kitlesi ≥ 5 cm olup, %86'sında Ann Arbor Evre IV hastalık mevcuttur. Blastoid ve pleomorfik alt tipler gibi agresif MHL varyantları sırasıyla hastaların %7,7'sinde ve %5,5'inde gözlenmiştir. Hastaların %47,8'inde Ki-67 skoru ≥ %30 olarak saptanmıştır. Başlangıç demografik ve hastalık özellikleri her iki tedavi kolunda benzer bulunmuştur.

Birincil sonlanım noktası, daha önce tedavi edilmemiş MHL hastalarında 2014 Lugano Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) Sınıflandırması kriterlerine göre Bağımsız Değerlendirme Komitesi (IRC) tarafından değerlendirilen progresyonsuz sağkalım (PFS) olarak belirlenmiştir. Ayrıca, genel yanıt oranı (ORR) da IRC tarafından değerlendirilmiştir.

IRC tarafından değerlendirilen PFS, 49,8 aylık medyan takip süresi sonunda değerlendirilmiştir.

Birincil PFS analizine kıyasla 6 aylık ek takip sonrasında, medyan takip süresi 63 ay olmuştur ve her iki kolda da medyan genel sağkalıma ulaşılamamıştır. Toplam 218 ölüm olayı meydana gelmiş olup bunların 105'i (%35,1) CALQUENCE™ + BR kolunda, 113'ü (%37,8) ise plasebo + BR kolunda gerçekleşmiştir. Etkililik sonuçları Tablo 14'te sunulmaktadır. Progresyonsuz sağkalım (PFS) için Kaplan-Meier eğrileri Şekil 4'te gösterilmektedir.

Tablo 14: ECHO çalışmasında daha önce tedavi almamış MHL hastalarındaki etkililik sonuçları

	CALQUENCE™ + BR N=299	**Placebo + BR N=299**
IRC tarafından değerlendirilen PFS		
Medyan (%95 GA)	66,4 (55,1, NE)	49,6 (36,0, 64,1)
HR (%95 GA) (katmanlandırılmış)*	0,73 (0,57, 0,94)	
p değeri‡	0,0160	
IRC tarafından değerlendirilen genel yanıt oranı (ORR)		
CR + PR n (%)	272 (91,0)	263 (88,0)
%95 GA	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 değeri	0,2196	-

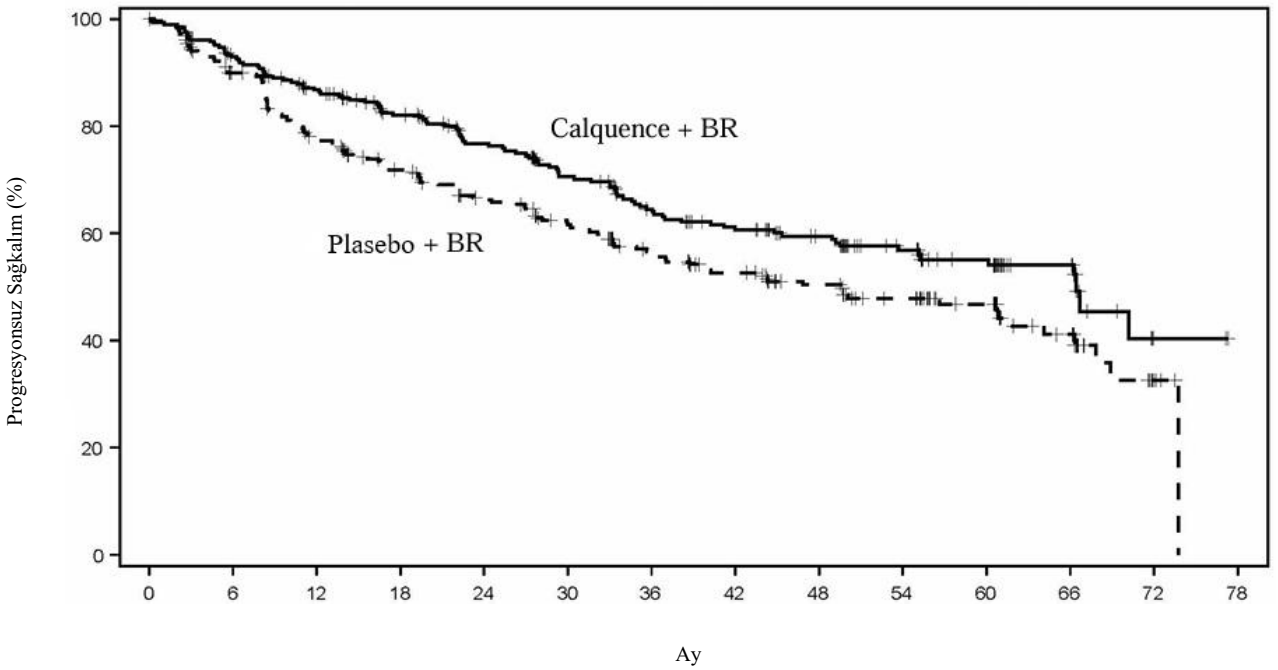
HR = tehlike oranı, CR = tam yanıt, PR = kısmi yanıt, NE = değerlendirilemez

*Randomizasyon katmanlandırma faktörlerine göre katmanlandırılmıştır: Coğrafi Bölgeler (Kuzey Amerika, Batı Avrupa, Diğer) ve IXRS aracılığıyla toplanan basitleştirilmiş MIPI Skoru (Düşük risk [0 ila 3], Orta risk [4 ila 5], Yüksek risk [6 ila 11]).

Tehlike oranı için katmanlandırılmış Cox Orantılı Tehlikeler modeline göre tahmin edilmiştir (%95 GA).

‡ p değeri için katmanlandırılmış log-rank testine göre tahmin edilmiştir.

Şekil 4: Daha önce tedavi almamış MHL hastalarında IRC tarafından değerlendirilen PFS'nin Kaplan-Meier eğrisi (ECHO)



	Riskli hastaların sayısı	
Ay	CALQUENCE™ + BR	Plasebo + BR
0	299	299
6	258	243
12	232	204
18	205	181
24	182	159
30	156	142
36	136	118
42	122	102
48	98	84
54	73	63
60	53	44
66	34	25
72	2	4
78	0	0

Daha önce en az bir tedavi almış MHL hastaları

MHL'de CALQUENCE™'in güvenliliği ve etkililiği, daha önce tedavi edilmiş 124 hastanın katıldığı açık etiketli, çok merkezli, tek kollu bir Faz 2 çalışmada (ACE-LY-004) değerlendirilmiştir. Tüm hastalar, hastalık progresyonu ya da kabul edilemez toksisiteye kadar günde iki kez oral olarak 100 mg CALQUENCE™ almıştır. Daha önce BTK veya BCL-2 inhibitörleri almış olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Birincil sonlanım noktası, non-Hodgkin lenfoma (NHL) için Lugano sınıflandırmasına göre araştırmacı tarafından değerlendirilen genel yanıt oranı (ORR) olmuştur. Yanıt Süresi (DoR) ise ek bir sonuç ölçümü olmuştur. Nihai (54 ay) analizdeki etkililik sonuçları Tablo 15'te sunulmuştur.

Nihai analizde medyan yaş 68 yıl (aralık: 42–90) bulunmuştur; hastaların %79,8'i erkek ve %74,2'si Beyaz ırktır. Başlangıçta, hastaların %92,8'inin ECOG performans durumu 0 veya 1 bulunmuştur. Tanı konulmasından sonra geçen medyan süre 46,3 ay ve önceki tedavi sayısının medyanı 2 idi (aralık 1 ile 5 arasında), bu hastaların %17,7'sinde daha önce kök hücre nakli yapılmıştır. Daha önce alınan en sık tedavi rejimleri CHOP bazlı (%51,6) ve ARA-C (%33,9) olmuştur. Başlangıçta, hastaların %37,1'inde en uzun çapı ≥ 5 cm olan en az bir tümör saptanmıştır; %72,6'sında ekstranodal tutulum bulunmuş ve bunların %50,8'inde kemik iliği tutulumuna rastlanmıştır. Basitleştirilmiş MIPI skoru (yaş, ECOG skoru, başlangıçtaki laktat dehidrogenaz ve beyaz kan hücresi sayısını içerir), hastaların %43,5'inde orta, %16,9'unda ise yüksek bulunmuştur.

Tablo 15: (ACE-LY-004)'de MHL'li Hastalarda 54. Ayda Yapılan Nihai Analizde ORR ve DOR

	54. ayda Araştırmacı Değerlendirmesi N=124 n (%) (%95 GA*)
Genel Yanıt Oranı (ORR)	
Genel Yanıt Oranı	101 (%81,5) (73,5, 87,9)
Tam Yanıt	59 (%47,6) (38,5, 56,7)

	54. ayda Araştırmacı Değerlendirmesi N=124 n (%) (%95 GA*)
Kısmi Yanıt	42 (%33,9) (25,6, 42,9)
Değerlendirilemez†	3 (%2,4) (0,5, 6,9)
Yanıt Süresi (DoR)	
Medyan (ay)	28,6 (17,5, 39,1)

GA=Güven aralığı
*%95 kesin binom güven aralığı.
†Başlangıç noktasından sonra hastalığa ilişkin yeterli bir değerlendirme yapılmamış gönüllüleri de içermektedir.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, olgun B hücreli neoplazmların tedavisi amacıyla CALQUENCE™ ile yapılan çalışmaların sonuçlarının pediyatrik popülasyonun tüm alt grupları için sunulması zorunluluğunu kaldırmıştır (pediyatrik kullanımla ilgili bilgi için bkz. bölüm 4.2).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler
Akalabrutinib ve aktif metaboliti ACP-5862'nin farmakokinetiği (FK), sağlıklı gönüllülerde ve B hücresi maligniteleri olan hastalarda çalışılmıştır. Akalabrutinib, doz oransallığı gösterir ve hem akalabrutinib hem de ACP-5862, 75 ila 250 mg'lık bir doz aralığında neredeyse doğrusal FK sergiler. Popülasyon FK modellemesi, akalabrutinib ve ACP-5862'nin FK'sinin farklı B hücresi maligniteleri olan hastalar arasında benzer olduğunu göstermektedir. B hücresi maligniteleri (KLL dahil) olan hastalarda önerilen günde iki kez 100 mg dozunda, zaman eğrisi boyunca plazma konsantrasyonunun altındaki geometrik ortalama kararlı durum günlük alan (EAA_{24s}) ve maksimum plazma konsantrasyonu (C_{maks}) akalabrutinib için sırasıyla 1679 ng•s/mL ve 438 ng/mL ve ACP-5862 için sırasıyla 4166 ng•s/mL ve 446 ng/mL'dir.

CALQUENCE™ tabletin ve CALQUENCE™ kapsülün biyoeşdeğer olduğu kanıtlanmıştır. CALQUENCE™ tablet, CALQUENCE™ kapsülün etkin maddesi olan akalabrutinib bazından daha yüksek pH'ta daha yüksek çözünürlük gösteren bir akalabrutinib tuz formu olan akalabrutinib maleat içermektedir. CALQUENCE™ tablet bu nedenle asit azaltan ajanlarla kullanıldığında daha iyi absorpsiyona sahiptir.

Emilim:
En yüksek plazma konsantrasyonlarına kadar geçen süre (T_{maks}) akalabrutinib için 0,2-3 saat ve ACP-5862 için 0,5-4 saattir. CALQUENCE™'in mutlak biyoyararlanımı %25 bulunmuştur.

Yiyeceklerin akalabrutinib üzerindeki etkisi:
Sağlıklı gönüllülerde yüksek oranda yağ ve yüksek oranda kalori içeren bir öğünle (yaklaşık 918 kalori, 59 gram karbonhidrat, 59 gram yağ ve 39 gram protein) tek bir 100 mg akalabrutinib tablet dozunun uygulanması, aç karnına uygulanan doza kıyasla ortalama EAA'yı etkilememiştir. Sonuçta oluşan C_{maks} %54 azalmış ve T_{maks} 1-2 saat gecikmiştir.

Dağılım:
İnsan plazma proteinine geri dönüşlü bağlanma, akalabrutinib için %99,4 ve ACP-5862 için %98,8 olmuştur. *İn vitro* ortalama kan/plazma oranı akalabrutinib için 0,8 ve ACP-5862 için 0,7'dir. Akalabrutinib için ortalama kararlı durum dağılım hacmi (Vss) yaklaşık 34 L'dir.

Biyotransformasyon/Metabolizma
In vitro ortamda akalabrutinib, ağırlıklı olarak CYP3A enzimleri tarafından ve küçük ölçüde de glutatyon konjugasyonu ve amid hidrolizi ile metabolize edilir. ACP-5862, plazmadaki ana metabolit olarak tanımlanmıştır ve bu metabolit, esas olarak ve akalabrutinib maruziyetinden yaklaşık 2 ila 3 kat daha yüksek geometrik ortalama maruziyet (EAA) ile CYP3A aracılı oksidasyonla metabolize edilmiştir. ACP-5862, BTK inhibisyonu açısından akalabrutinibden yaklaşık %50 daha az potenttir.

In vitro çalışmalar, akalabrutinibin klinik olarak ilgili konsantrasyonlarda CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 veya UGT2B7'yi inhibe etmediğini ve bu CYP'lerin substratlarının klirensini etkilemesinin olası olmadığını göstermektedir.

In vitro çalışmalar, ACP-5862'nin klinik olarak ilgili konsantrasyonlarda CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5, UGT1A1 veya UGT2B7'yi inhibe etmediğini ve bu CYP'lerin substratlarının klirensini etkilemesinin olası olmadığını göstermektedir.

Taşıma proteinleri ile etkileşimler
In vitro çalışmalar, akalabrutinib ve ACP-5862'nin P-gp ve BCRP substratları olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, BCRP inhibitörleri ile birlikte uygulanmasının, klinik olarak ilgili ilaç etkileşimlerine neden olma olasılığı düşüktür. Bir OATP1B1/1B3 inhibitörü (600 mg rifampisin, tek doz) ile birlikte uygulama, akalabrutinib C_{maks} ve EAA değerlerinde sırasıyla 1,2 kat ve 1,4 kat (N = 24, sağlıklı gönüllüler) artışa neden olmuştur ki bu farklar klinik olarak anlamlı değildir.

Akalabrutinib ve ACP-5862, klinik olarak ilgili konsantrasyonlarda P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 ve MATE2-K'yi inhibe etmez. Akalabrutinib, bağırsak BCRP'sini inhibe edebilirken, ACP-5862, klinik olarak ilgili konsantrasyonlarda MATE1'i inhibe edebilir (bkz. Bölüm 4.5). Akalabrutinib, MATE1'i inhibe etmezken ACP-5862, BCRP'yi klinik olarak anlamlı konsantrasyonlarda inhibe etmez.

Eliminasyon
Tek bir oral 100 mg akalabrutinib tablet dozunu takiben, akalabrutinibin terminal eliminasyon yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) 1,4 saat olmuştur. Aktif metabolit ACP-5862'nin $t_{1/2}$'si 6,6 saattir.

Ortalama görünür oral klirens (CL/F), B hücresi maligniteleri olan hastalarda akalabrutinib için 134 L/saat ve ACP-5862 için 22 L/saattir.

Sağlıklı gönüllülerde radyoaktif işaretli tek bir 100 mg [^{14}C]-akalabrutinib dozunun uygulanmasının ardından, dozun %84'ü feçeste ve dozun %12'si idrarda tespit edilmiş, dozun %2'sinden azının ise değişmemiş akalabrutinib olarak atılmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Popülasyon FK analizine göre, yaş (> 18 yaş), cinsiyet, ırk (Beyaz, Afrikalı Amerikalı) ve vücut ağırlığı, akalabrutinib ve aktif metaboliti ACP-5862'nin FK'si üzerinde klinik olarak anlamlı etkilere sahip değildir.

Pediatrik popülasyon
18 yaşın altındaki hastalarda CALQUENCE™ ile herhangi bir farmakokinetik çalışma yapılmamıştır.

Böbrek yetmezliği
Akalabrutinib minimal renal eliminasyona uğrar. Böbrek yetmezliği olan hastalarda farmakokinetik bir çalışma yapılmamıştır.

Popülasyon FK analizine göre, hafif böbrek yetmezliği olan (MDRD ile tahmini eGFR 60 ila 89 mL/dk/1,73 m^2 arasında) 408 gönüllüde, orta derecede böbrek yetmezliği olan 109 gönüllüde (eGFR 30 ila 59 mL/dk/1,73m^2 arasında), normal böbrek fonksiyonuna sahip (eGFR 90 mL/dk/1,73m^2'den büyük veya buna eşit) 192 gönüllüye göre klinik olarak anlamlı bir farmakokinetik fark gözlenmemiştir. Akalabrutinibin farmakokinetiği, şiddetli böbrek yetmezliği (eGFR 29 mL/dk/1,73m^2'den az) veya diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği olan hastalarda karakterize edilmemiştir. Kreatinin düzeyleri kurumsal ULN'nin 2,5 katından daha yüksek olan hastalar klinik çalışmalara dahil edilmemiştir (bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği
Akalabrutinib, karaciğerde metabolize edilir. Özel karaciğer yetmezliği (KY) çalışmalarında, normal karaciğer fonksiyonu olan gönüllülerle (n=6) karşılaştırıldığında, akalabrutinib maruziyeti (EAA), sırasıyla hafif (n=6) (Child-Pugh A), orta (n=6) (Child-Pugh B) ve şiddetli (n=8) (Child-Pugh C) karaciğer yetmezliği olan gönüllülerde 1,9 kat, 1,5 kat ve 5,3 kat artmıştır. Bununla birlikte, orta derecede karaciğer yetmezliği grubundaki hastalarda ilaçların eliminasyon kapasitesiyle ilişkili belirteçler anlamlı ölçüde etkilenmemiştir; bu nedenle, orta derecede karaciğer yetmezliğinin etkisi bu çalışmada muhtemelen olduğundan daha düşük tahmin edilmiştir. Popülasyon FK analizine göre, hafif (n=79) veya orta (n=6) dereceli karaciğer yetmezliği (toplam bilirubin, ULN'nin 1,5 ila 3 katı arasında ve herhangi bir AST düzeyinden bağımsız) olan hastalar arasında, karaciğer fonksiyonu normal (n=613) (toplam bilirubin ve ULN dahilinde AST düzeyi) gönüllülere kıyasla klinik olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (bkz. bölüm 4.2).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinojenisite:
Akalabrutinib ile karsinojenisite çalışmaları yapılmamıştır.

Genotoksisite/Mutajenisite/Fototoksisite:
Akalabrutinib, bakteriyel ters mutasyon analizinde, *in vitro* kromozom aberasyon tayininde veya *in vivo* fare kemik iliği mikronükleus tayininde mutajenik etki göstermemiştir.

3T3 hücre hattı kullanılarak yapılan bir *in vitro* fototoksisite tayinine dayanarak, akalabrutinibin insanlarda fototoksisite açısından düşük riski olduğu düşünülmektedir.

Tekrarlı doz toksisitesi
Sıçanlarda, tüm doz seviyelerinde pankreasta minimal ila hafif şiddette mikroskobik bulgular (adacıklarda hemoraji/pigment/enflamasyon/fibroz) gözlenmiştir. Sıçanlarda 30 mg/kg/gün Advers Etkinin Gözlenmediği Seviyenin (NOAEL) kullanıldığı 6 aya kadar sürelere sahip çalışmalarda, böbreklerde minimal ila hafif şiddette advers olmayan bulgular (tübüler bazofili, tübüler rejenerasyon ve enflamasyon) gözlenmiştir. Erkek ve dişi sıçanlarda NOAEL'deki ortalama maruziyet (EAA), günde iki kez 100 mg'lık önerilen dozda klinik maruziyetin sırasıyla 0,6 ve 1 katına karşılık gelir. Kronik sıçan çalışmasında geri dönüşlü böbrek (orta derecede tübüler dejenerasyon) ve karaciğer (münferit hepatosit nekrozu) bulgularının gözlemlendiği Advers Etkinin Gözlendiği En Düşük Seviye (LOAEL) 100 mg/kg/gün olmuş ve günde iki kez 100 mg'lık önerilen dozdaki klinik maruziyetin 4,2 katı büyük bir maruziyet marjı vermiştir. Köpeklerde 9 ay süreli çalışmalarda NOAEL, önerilen klinik dozda klinik EAA'nın 3 katı maruziyete karşılık gelen 10 mg/kg/gün olmuştur. Köpeklerde 30 mg/kg/gün'de (klinik EAA'nın 9 katı) böbrekte minimal tübüler dejenerasyon, dalak ağırlıklarında hafif düşüşler ve kırmızı hücre kütlesinde geçici minimal ila hafif düşüşler ve ALT ve ALP'de artışlar gözlenmiştir. Sıçanlarda (miyokardiyal hemoraji, enflamasyon, nekroz) ve köpeklerde (perivasküler/vasküler enflamasyon) kardiyak toksisiteler, yalnızca tolere edilen maksimum dozun (MTD) üzerindeki dozlarda çalışmalar sırasında ölen hayvanlarda gözlenmiştir. Kalp bulguları olan sıçanlarda ve köpeklerde maruziyet, sırasıyla klinik EAA'nın en az 6,8 katı ve 25 katıdır. Kalp bulguları sadece MTD'nin üzerindeki dozlarda gözlendiğinden bu bulgular için geri dönüşlülük değerlendirilememiştir.

Üreme toksikolojisi
Önerilen dozda sırasıyla klinik EAA'nın 10 veya 9 katı maruziyetlerde erkek veya dişi sıçanlarda fertilite üzerinde hiçbir etki gözlenmemiştir.

Gebe sıçanlarda, günde iki kez 100 mg'lık önerilen dozda, hastalarda EAA'nın yaklaşık 9 katı maruziyetlerde, embriyofetal gelişim ve sağkalım üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir. İki sıçan üreme çalışmasında, günde iki kez 100 mg klinik maruziyetin 2,3 katından büyük maruziyetlerde distosi (uzamış/zor doğum) gözlenmiştir. Fetal sıçan plazmasında akalabrutinib ve aktif metabolitinin varlığı doğrulanmıştır. Akalabrutinib ve aktif metabolitinin, emziren sıçanların sütünde mevcut olduğu görülmüştür.

Gebe tavşanlarda yapılan bir embriyofetal çalışmada, önerilen dozda insan EAA değerinden 2,4 kat daha fazla olan maternal toksisite üreten maruziyet düzeylerinde fetal vücut ağırlığında azalma ve kemikleşmede gecikme gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği
Mannitol (E421)
Mikrokristalin selüloz (E460)
Düşük sübstitüe hidroksipropil selüloz (E463)
Sodyum stearil fumarat

Tablet kaplama
Hipromelloz (E464)
Kopovidon

Titanyum dioksit (E171)
Makrogol
Orta zincirli trigliseridler
Sarı demir oksit (E172)
Kırmızı demir oksit (E172)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

8 veya 10 film kaplı tablet içeren güneş/ay sembollü alüminyum/alüminyum blisterler.

Her bir karton kutuda 56 veya 60 film kaplı tablet bulunmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

AstraZeneca İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.
Şişli/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2025/221

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 05.06.2025
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ