

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TUFAM'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.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

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

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen 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.

Doz ayarlaması

Advers reaksiyonlar

Derece ≥ 3 advers reaksiyonlar için CALQUENCE™'in önerilen doz ayarlamaları Tablo 1'de verilmektedir.

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. Toksiste, 1. dereceye gerilediğinde veya başlangıçtaki seviyesine düzeldiğinde, CALQUENCE yaklaşık her 12 saatte bir 100 mg olarak devam ettirilebilir.
	Üçüncü	CALQUENCE™'e ara verilir. Toksiste 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.

Etkileşimler

CALQUENCE™'in CYP3A inhibitörleri veya indükleyicileri ile kullanımına ilişkin öneriler Tablo 2'de verilmektedir (bkz. Bölüm 4.5).

Tablo 2: 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).

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar (65 yaş ve üzeri) için doz ayarlaması gerekli değildir (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.

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 obinutuzumab kombinasyonu ile tedavi edilen hematolojik maligniteleri olan hastalarda, bazıları ölümlü 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 obinutuzumab 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 3. veya 4. derece nötropeni durumunda meydana gelirken, nötropenik enfeksiyon tüm hastaların %1,9’unda 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.

Önce veya eşzamanlı bir immünosupresif tedavi kapsamında CALQUENCE™ kullanımını takiben ölümcül olanlar da dahil 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 tercihen kontrastlı MR görüntülemesi, JC virüs (JCV) Viral DNA için beyin omurilik sıvısı (BOS) testi ve tekrar nörolojik değerlendirmeler dahil olmak üzere uygun tanı yöntemleri uygulanmalıdır.

Fırsatçı enfeksiyon riski yüksek olan hastalarda standart bakım yöntemine göre profilaksi düşünülmelidir. Hastalar enfeksiyon belirtileri ve semptomları açısından izlenmeli ve tıbbi durumun gerektirdiği şekilde tedavi edilmelidir.

Sitopeniler

CALQUENCE™ monoterapisi ve obinutuzumab 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 obinutuzumab 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 obinutuzumab 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) izlemeli ve medikal olarak belirtildiği şekilde EKG alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.5 ve 4.2). CALQUENCE™ ile tedavide 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.

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'sını 1,4 kat artırarak 2 kata çıkarırken, aktif metabolit ACP-5862 C_{maks} ve EAA, akalabrutinib'in tek başına dozlandığı zamana göre 0,65 kat azalarak 0,88 kata düşmüştür. Orta derecede 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 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.

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, pimozyd) 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™ alırken gebe kalmaktan kaçınmaları tavsiye edilmelidir.

Gebelik dönemi

CALQUENCE™'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

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

Hayvan çalışmalarından elde edilen bulgulara göre, fetüsün gebelik sırasında akalabrutinibe maruz kalması nedeniyle bir risk olabilir. Sıçanda distosi (zor veya uzamış doğum eylemi) gözlenmiştir ve gebe tavşanlara uygulama, azalmış fetal büyüme 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.

Akalabrutininin anne sütüyle beslenen çocuk veya süt üretimi üzerindeki etkisine dair veri yoktur. Akalabrutinin ve aktif metaboliti, emziren sıçanların sütünde tespit edilmiştir. Emzirilen çocuk için bir risk olasılığı göz ardı edilmemelidir. Emziren annelere, CALQUENCE™ ile tedavi sırasında ve son dozu aldıktan sonraki 2 gün boyunca emzirmemeleri tavsiye edilir.

Üreme yeteneği/Fertilite

CALQUENCE™'in insan fertilitesi üzerindeki etkisine dair veri bulunmamaktadır. Erkek ve dişi sıçanlarda akalabrutinin 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, akalabrutinin 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 ile tedavi edilen 1.040 hastadan, hastalarda bildirilen herhangi bir derecede en yaygın (\geq %20) advers ilaç reaksiyonları (AİR'ler) enfeksiyon (%66,7), baş ağrısı (%37,8), diyare (%36,7), morarma (%34,1), kas-iskelet ağrısı (%33,1), bulantı (%21,7), yorgunluk (%21,3), öksürük (%21) ve döküntü (%20,3) olmuştur. En yaygın olarak bildirilen (\geq %5) 3 ve daha büyük derece advers ilaç reaksiyonları enfeksiyon (%17,6), lökopeni (%14,3), nötropeni (%14,2) ve anemidir (%7,8).

CALQUENCE™ kombinasyon tedavisi ile tedavi edilen 223 hastadan, hastalarda bildirilen herhangi bir derecede en yaygın (\geq %20) AİR'ler enfeksiyon (%74), kas-iskelet ağrısı (%44,8), diyare (%43,9), baş ağrısı (%43), lökopeni (%31,8), nötropeni (%31,8), öksürük (%30,5), yorgunluk (%30,5), artralji (%26,9), bulantı (%26,9), baş dönmesi (%23,8) ve kabızlık (%20,2) olmuştur. En yaygın olarak bildirilen (\geq %5) 3. ve daha büyük derece advers ilaç reaksiyonları lökopeni (%30), nötropeni (%30), enfeksiyon (%21,5), trombositopeni (%9) ve anemidir (%5,8).

Advers reaksiyonların tablolaştırılmış listesi

Aşağıdaki advers ilaç reaksiyonları (AİR'ler), hematolojik malignitelere yönelik tedavi olarak CALQUENCE™ alan hastalarla yapılan klinik çalışmalarda tanımlanmıştır. Havuzlanmış veri kümesinde CALQUENCE™ tedavisinin medyan süresi 26,2 aydır.

Advers ilaç reaksiyonları, Sistem Organ Sınıfı'na göre sınıflandırılmıştır. Sıklık grupları şu şekilde tanımlanmıştır: çok yaygın (\geq 1/10); yaygın (\geq 1/100 ila $<$ 1/10); yaygın olmayan (\geq 1/1.000 ila $<$ 1/100); seyrek (\geq 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 3: Akalabrutinib monoterapisi (n= 1.040) ile tedavi edilen hematolojik maligniteli hastaların advers ilaç reaksiyonları*

MedDRA SOC	MedDRA Terimi	Genel Sıklık (tüm CTCAE dereceleri)	CTCAE Derecesi ≥ 3 [†] Sıklığı
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Üst solunum yolu enfeksiyonu	Çok yaygın (%22)	%0,8
	Sinüzit	Çok yaygın (%10,7)	%0,3
	Pnömoni	Yaygın (%8,7)	%5,1
	İdrar yolu enfeksiyonu	Yaygın (%8,5)	%1,5
	Nazofarenjit	Yaygın (%7,4)	%0
	Bronşit	Yaygın (%7,6)	%0,3
	Herpes viral enfeksiyonları [†]	Yaygın (%5,9)	%0,7
	Aspergillus enfeksiyonları [†]	Yaygın olmayan (%0,5)	%0,4
	Hepatit B reaktivasyonu	Yaygın olmayan (%0,1)	%0,1
(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar	İkinci Primer Malignite [†]	Çok yaygın (%12,2)	%4,1
	Melanom dışı deri malignitesi [†]	Yaygın (%6,6)	%0,5
	Melanom dışı deri hariç İPM [†]	Yaygın (%6,5)	%3,8
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Nötropeni [†]	Çok yaygın (%15,7)	%14,2
	Anemi [†]	Çok yaygın (%13,8)	%7,8
	Trombositopeni [†]	Yaygın (%8,9)	%4,8
	Lenfositoz	Yaygın olmayan (%0,3)	%0,2
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Tümör Lizis Sendromu [±]	Yaygın olmayan (%0,5)	%0,4
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Çok yaygın (%37,8)	%1,1
	Baş dönmesi	Çok yaygın (%13,4)	%0,2
Kardiyak hastalıkları	Atriyal fibrilasyon/Çarpıntı [†]	Yaygın (%4,4)	%1,3
Vasküler hastalıkları	Morarma [†]	Çok yaygın (%34,1)	%0
	Kontüzyon	Çok yaygın (%21,7)	%0
	Peteşi	Çok yaygın (%10,7)	%0
	Ekimozlar	Yaygın (%6,3)	%0
	Hemoraji/hematom [†]	Çok yaygın (%12,6)	%1,8
	Gastrointestinal hemoraji	Yaygın (%2,3)	%0,6
	İntrakraniyal hemoraji	Yaygın (%1)	%0,5
Gastrointestinal hastalıkları	Hipertansiyon	Yaygın (%7,6)	%3,5
	Epistaksis	Yaygın (%7)	%0,3
	Diyare	Çok yaygın (%36,7)	%2,6
	Bulantı	Çok yaygın (%21,7)	%1,2
	Kabızlık	Çok yaygın (%14,5)	%0,1
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Kusma	Çok yaygın (%13,3)	%0,9
	Abdominal ağrı [†]	Çok yaygın (%12,5)	%1
	Döküntü [†]	Çok yaygın (%20,3)	%0,6
	Kas İskelet Ağrısı [†]	Çok yaygın (%33,1)	%1,5

MedDRA SOC	MedDRA Terimi	Genel Sıklık (tüm CTCAE dereceleri)	CTCAE Derecesi ≥ 3 [†] Sıklığı
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları	Artralji	Çok yaygın (%19,1)	%0,7
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yorgunluk	Çok yaygın (%21,3)	%1,7
	Asteni	Yaygın (%5,3)	%0,8
Araştırmalar[¶] (Test sonuçlarına dayalı bulgular)	Hemogloblin azalması [§]	Çok yaygın (%42,6)	%10,1
	Mutlak nötrofil sayısında azalma [§]	Çok yaygın (%41,8)	%20,7
	Trombosit azalması [§]	Çok yaygın (%31,1)	%6,9

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

† Birden çok ADR terimi içerir.

± ASCEND Çalışmasında akalabrutinib kolunda ilaca bağlı bir Tümör Lizis Sendromu vakası gözlenmiştir.

§Bildirilen advers olayları değil, laboratuvar bulgularının insidansını temsil eder.

¶ CTCAE derece değerleri olarak sunulmuştur.

Tablo 4: Akalabrutinib kombinasyon tedavisi ile tedavi edilen hematolojik maligniteli hastaların advers ilaç reaksiyonları* (n= 223)

MedDRA SOC	MedDRA Terimi	Genel Sıklık (tüm CTCAE dereceleri)	CTCAE Derecesi ≥ 3 [†] Sıklığı
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Üst solunum yolu enfeksiyonu	Çok yaygın (%31,4)	%1,8
	Sinüzit	Çok yaygın (%15,2)	%0,4
	Nazofarenjit	Çok yaygın (%13,5)	%0,4
	İdrar yolu enfeksiyonu	Çok yaygın (%13)	%0,9
	Pnömoni	Çok yaygın (%10,8)	%5,4
	Bronşit	Yaygın (%9,9)	%0
	Herpes viral enfeksiyonları †	Yaygın (%6,7)	%1,3
	Progresif multifokal lökoensefalopati	Yaygın olmayan (%0,4)	%0,4
	Hepatit B reaktivasyonu	Yaygın olmayan (%0,9)	%0,1
	Aspergillus enfeksiyonları †	Çok seyrek (%0)	%0
(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar	İkinci primer malignite †	Çok yaygın (%13)	%4,0
	Melanom dışı deri malignitesi †	Yaygın (%7,6)	%0,4
	Melanom dışı deri hariç İPM †	Yaygın (%6,3)	%3,6
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Nötropeni †	Çok yaygın (%31,8)	%30
	Trombositopeni †	Çok yaygın (%13,9)	%9
	Anemi†	Çok yaygın (%11,7)	%5,8
	Lenfositoz	Yaygın olmayan (%0,4)	%0,4
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Tümör Lizis Sendromu ±	Yaygın olmayan (%1,8)	%1,3
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Çok yaygın (%43)	%0,9
	Baş dönmesi	Çok yaygın (%23,8)	%0
Kardiyak hastalıklar	Atriyal fibrilasyon/Çarpıntı†	Yaygın (%3,1)	%0,9

MedDRA SOC	MedDRA Terimi	Genel Sıklık (tüm CTCAE dereceleri)	CTCAE Derecesi ≥ 3 [†] Sıklığı
Vasküler hastalıkları	Morarma [†]	Çok yaygın (%38,6)	%0
	Kontüzyon	Çok yaygın (%27,4)	%0
	Peteşi	Çok yaygın (%11,2)	%0
	Ekimozlar	Yaygın (%3,1)	%0
	Hemoraji/hematom [†]	Çok yaygın (%17,5)	%1,3
	Gastrointestinal hemoraji	Yaygın (%3,6)	%0,9
	İntrakraniyal hemoraji	Yaygın olmayan (%0,9)	%0
	Hipertansiyon [†]	Çok yaygın (% 13,5)	% 3,6
	Epistaksis	Yaygın (%8,5)	%0
Gastrointestinal hastalıklar	Diyare	Çok yaygın (%43,9)	%4,5
	Bulantı	Çok yaygın (%26,9)	%0
	Kabızlık	Çok yaygın (%20,2)	%0
	Kusma	Çok yaygın (%19,3)	%0,9
	Abdominal ağrı [†]	Çok yaygın (%14,8)	%1,3
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Döküntü [†]	Çok yaygın (%30,9)	%1,8
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları	Kas-iskelet Ağrısı [†]	Çok yaygın (%44,8)	%2,2
	Artralji	Çok yaygın (%26,9)	%1,3
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yorgunluk	Çok yaygın (%30,5)	%1,8
	Asteni	Yaygın (%7,6)	%0,4
Araştırmalar[¶] (Test sonuçlarına dayalı bulgular)	Mutlak nötrofil sayısında azalma [§]	Çok yaygın (%57,4)	%35
	Trombosit azalması [§]	Çok yaygın (%46,2)	%10,8
	Hemogloblin azalması [§]	Çok yaygın (%43,9)	%9

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

[†] Birden çok ADR terimi içerir.

± ASCEND Çalışmasında akalabrutinib kolunda ilaca bağlı bir Tümör Lizis Sendromu vakası gözlenmiştir.

§ Bildirilen advers olayları değil, laboratuvar bulgularının insidansını temsil eder.

¶ CTCAE derece değerleri olarak sunulmuştur.

Seçilen advers reaksiyonların tanımı

Advers reaksiyonlar nedeniyle tedavinin kesilmesi ve dozun azaltılması

CALQUENCE™ monoterapisi ile tedavi edilen 1,040 hastadan, advers reaksiyonlar nedeniyle tedavinin kesilmesi, hastaların %9,3'ünde bildirilmiştir. Bu ana advers reaksiyonlar, pnömoni, trombositopeni ve diyareyi içermektedir. Advers reaksiyonlar nedeniyle doz azaltılması hastaların %4,2'sinde bildirilmiştir. Bu ana advers reaksiyonlar arasında hepatit B reaktivasyonu, sepsis ve diyare yer almıştır.

CALQUENCE™ kombinasyonu ile tedavi edilen 223 hastadan, yan etkiler 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 yan etkiler nötropeni, diyare ve kusmayı içermiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Geriyatrik popülasyon:

CALQUENCE™ monoterapisinin klinik çalışmalarındaki 1,040 hastadan %41'i 65 yaşın üzerinde ve 75 yaşın altındaydı ve %22'si 75 yaş ve üzerindeydi. 65 yaş ve üzeri ile altı hastalar arasında güvenlik 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 güvenlik 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 yollarının sinyal molekülüdür. B hücrelerinde, BTK sinyalizasyonu B hücresinin hayatta kalmasına ve çoğalmasına neden olur ve hücrel 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 supratherapötik bir dozda, CALQUENCE™, QT/QTc aralığını

klirik olarak ilgili herhangi bir ölçüde uzatmamıştır (örn., ≤ 10 ms) (bkz. Bölüm 4.4, 4.8 ve 5.3).

Klinik etkililik ve güvenliik

Daha önce tedavi edilmemiş KLL hastaları

CALQUENCE™'in daha önce tedavi edilmemiş KLL'de güvenliiliği 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 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 antikoagölasyon 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 için 2. kür 1. günden itibaren uygulanmıştır. 2. döngüden başlamak üzere, 1. ve 2. günlerde 1000 mg obinutuzumab (1. günde 100 mg ve 2. günde 900 mg), 8. ve 15. günlerde 1000 mg obinutuzumab, 3. döngüden 7. döngüye kadar ise her döngünün 1. gününde 1000 mg obinutuzumab 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 süresiyle uygulanmıştır. 1. ve 2. günlerde (1. günde 100 mg ve 2. günde 900 mg), 1. döngüde 8. ve 15. günlerde obinutuzumab 1.000 mg, ardından Döngü 2'den 6'ya kadar 1. günde 1.000 mg uygulanmıştır. Klorambusil 0,5 mg/kg 1. ila 6. döngülerin 1. ve 15. günlerinde uygulanmıştır. Her döngü 28 gündür.

Hastalar 17p delesyon mutasyon durumuna (var ya da yok), ECOG performans durumuna (0 veya 1'e karşı 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 5'te, çalışma popölasyonunun temel demografik özellikleri ve hastalık özellikleri özetlenmektedir.

Tablo 5: 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
Mutasyonsuz 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, CALQUENCE™ + G koluna karşı GC1b kolunun, tedavi ile ilişkili lenfositöz ile ilgili bir açıklama eklenerek Uluslararası Kronik Lenfositik Lösemi Çalıştayı (IWCLL) 2008 kriterlerine göre bir Bağımsız İnceleme Komitesi (IRC) tarafından değerlendirilen progresyonsuz sağkalımdır (PFS) (Cheson 2012). Medyan 28,3 aylık takip süresiyle IRC'nin PFS'si, GC1b 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 6'da sunulmaktadır. PFS için Kaplan-Meier eğrileri Şekil 1'de gösterilmektedir.

Tablo 6: 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	Ulaşılmamıştır	Ulaşılmamıştır (34,2, Ulaşılmamıştır)	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 (%)	168 (93,9)	153 (85,5)	139 (78,5)
(%95 GA)	(89,3;96,5)	(79,6; 89,9)	(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; 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

	CALQUENCE™ + obinutuzumab N=179	CALQUENCE™ monoterapisi N=179	Obinutuzumab + klorambusil N=177
--	--	--	---

^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 7: 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)
Mutasyonsuz	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						
Evet	31	0,10	(0,03, 0,33)	29	0,09	(0,03, 0,29)
Hayır	117	0,27	(0,16, 0,46)	126	0,11	(0,05, 0,21)

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. Medyan araştırmacı, Calquence+G için PFS'yi değerlendirmiş ve Calquence monoterapisine ulaşamamıştır; ve GClb kolunda 27,8 ay olmuştur. 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 ulaşamamıştır ve toplam 76 ölüm olmuştur: Calquence+G kolunda 18 (%10,1), Calquence monoterapi kolunda 30 (%16,8) ve GClb kolunda 28 (%15,8)

Tablo 8: KLL Hastalarında INV değerlendirmesine göre (ELEVATE-TN) Etkililik Sonuçları

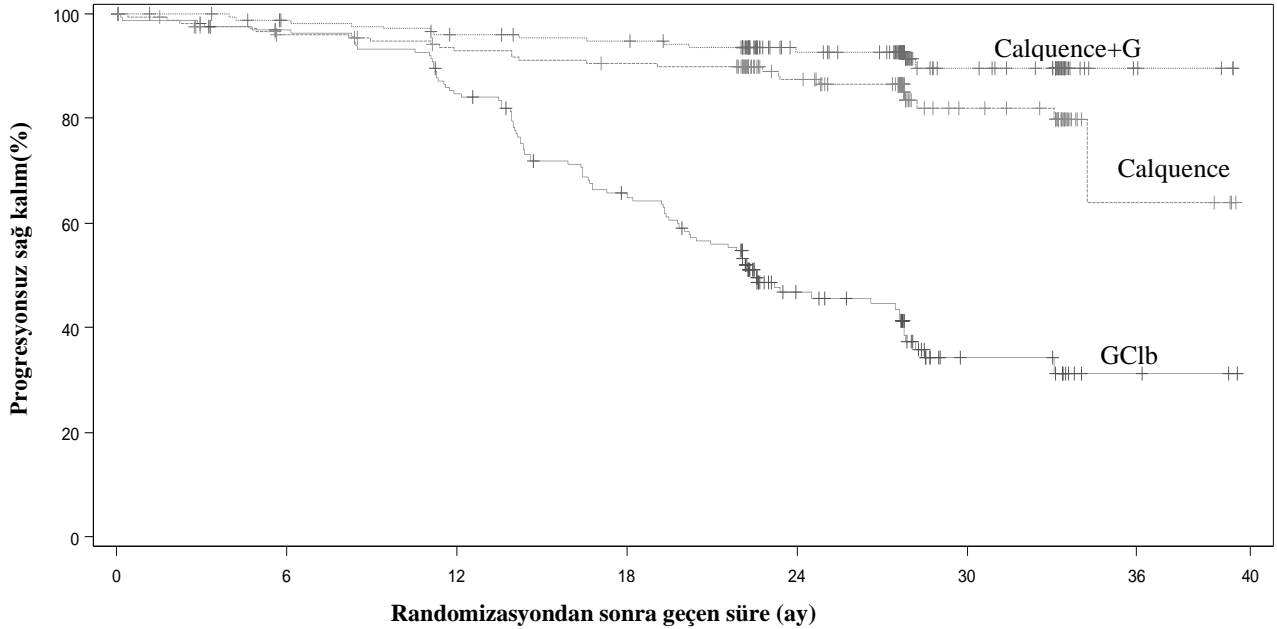
	Calquence artı obinutuzumab N = 179	Calquence monoterapisi N = 179	Obinutuzumab artı Klorambusil N = 179
Progresyonsuz sağkalım			
Olay sayısı (%)	27 (15,1)	50 (27,9)	124 (70,1)
PD, n (%)	14 (7,8)	30 (16,8)	112 (63,3)
Ölüm olayları (%)	13 (7,3)	20 (11,2)	12 (6,8)
Medyan (%95 GA), ay*	NR	NR (66,5, NR)	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 IRC ile değerlendirilen PFS'nin Kaplan-Meier eğrisi (ITT Popülasyonu)



	Riskli hastaların		
Ay	CALQUENCE™	CALQUENCE	GC1b
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	29	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 nükseden veya refrakter KLL'deki güvenliliği ve etkililiği, BCL-2 inhibitörleri veya B hücreli 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 tercihi olan 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:
 - İlk döngünün 1. gününde rituksimab 375 mg/m² IV ile kombinasyon halinde günde iki kez 150 mg idelalisib, ardından 4 doz boyunca her 2 haftada bir 500 mg/m² IV, ardından toplam 8 infüzyon olmak üzere 4 haftada bir 3 doz
 - 6 döngüye kadar her 28 günlük döngünün 1. gününde rituksimab (375 mg/m²/500 mg/m²) ile kombinasyon halinde bendamustin 70 mg/m² (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 tercihinine göre idelalisib artı rituksimab veya bendamustin artı rituksimab randomize edilen 35 hasta CALQUENCE™'e geçmiştir. Tablo 9'da, çalışma popülasyonunun başlangıçtaki demografik özellikleri ve hastalık özellikleri özetlenmektedir.

Tablo 9: 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	91,0
ECOG performans durumu; %		
0	37,4	35,5
1	50,3	51,0
2	12,3	13,5
Tanıdan itibaren medyan süre (ay)	85,3	79,0
≥ 5 cm nodları içeren kitlesel (bulky) hastalık; %	49,0	48,4
Önceki KLL tedavilerinin ortanca sayısı (aralık)	1 (1-8)	2 (1-10)
Önceki KLL Tedavilerinin Sayısı; %		
1	52,9	43,2
2	25,8	29,7
3	11,0	15,5
≥ 4	10,3	11,6
Sitogenetikler/FISH Kategorisi; %		
17p delesyonu	18,1	13,5
11q delesyonu	25,2	28,4
TP53 mutasyonu	25,2	21,9
Mutasyonsuz 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, IRC IWCLL 2008 kriterlerine göre, tedavi ile ilişkili lenfositöz 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 10'da sunulmaktadır. PFS için Kaplan-Meier eğrisi Şekil 2'de gösterilmektedir.

Tablo 10: 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	Ulaşılmamıştır	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 (%)	126 (81,3)	117 (75,5)
(%95 GA)	(74,4, 86,6)	(68,1, 81,6)
P-değeri	0,2248	-
CR, n (%)	0	2 (1,3)
PR, n (%)	126 (81,3)	115 (74,2)
Yanıt süresi (DoR)		
Medyan (%95 GA), ay	Ulaşılmamıştır	13,6 (11,9, Ulaşılmamıştır)

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

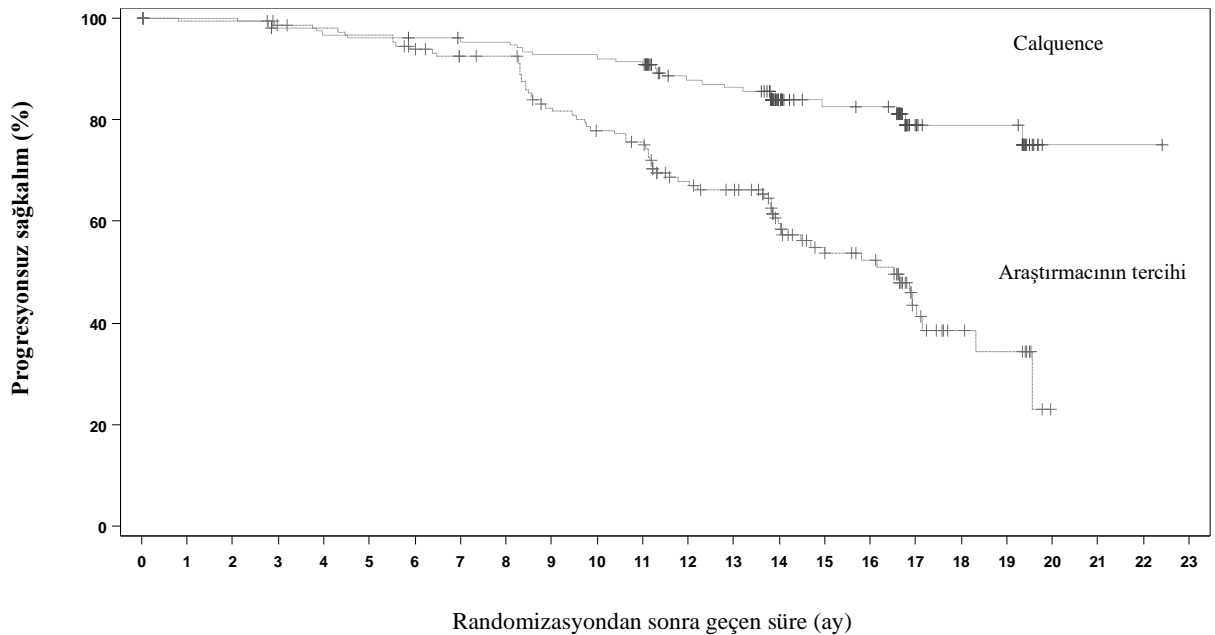
* IRC değerlendirmesine göre

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



	Riskli hastaların sayısı	
Ay	CALQUENCE™	Araştırmacı'nın 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 mutasyonsuz IGHV), PFS HR 0,27 [%95 GA (0,17, 0,44)] bulunmuştur.

Tablo 11: PFS'nin alt grup analizi (ASCEND Çalışması)

	CALQUENCE™ monoterapisi		
	N	Tehlike Oranı	%95 GA
Tüm olgular	155	0,27	(0,18, 0,40)
Del 17P			
Evet	28	0,18	(0,07, 0,43)
Hayır	127	0,30	(0,19, 0,47)
TP53 mutasyonu			
Evet	39	0,17	(0,08, 0,37)
Hayır	113	0,33	(0,21, 0,52)
Del 17P veya TP53 mutasyonu			
Evet	45	0,16	(0,08, 0,34)
Hayır	108	0,34	(0,22, 0,55)
IGHV mutasyonu			
Mutasyonlu	33	0,30	(0,12, 0,76)
Mutasyonsuz	118	0,28	(0,18, 0,43)

	CALQUENCE™ monoterapisi		
	N	Tehlike Oranı	%95 GA
Del 11q			
Evet	39	0,35	(0,16, 0,75)
Hayır	116	0,26	(0,16, 0,41)
Kompleks Karyotip			
Evet	50	0,28	(0,15, 0,53)
Hayır	97	0,25	(0,15, 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 ulaşamamış olup IR/BR'de 16,8 ay şeklindeydi. Araştırmacı Değerlendirmelerine (INV) göre etkililik sonuçları Tablo 12'de sunulmaktadır. INV ile değerlendirilen PFS için Kaplan-Meier eğrisi Şekil 3'te gösterilmiştir.

Tablo 12: KLL hastalarında INV değerlendirmelerine (ASCEND) göre nihai analizde etkililik sonuçları

	Calquence monoterapisi	Araştırmacının idelalisib+ rituksimab ya da bendamustin + rituksimab seçimi
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)	-

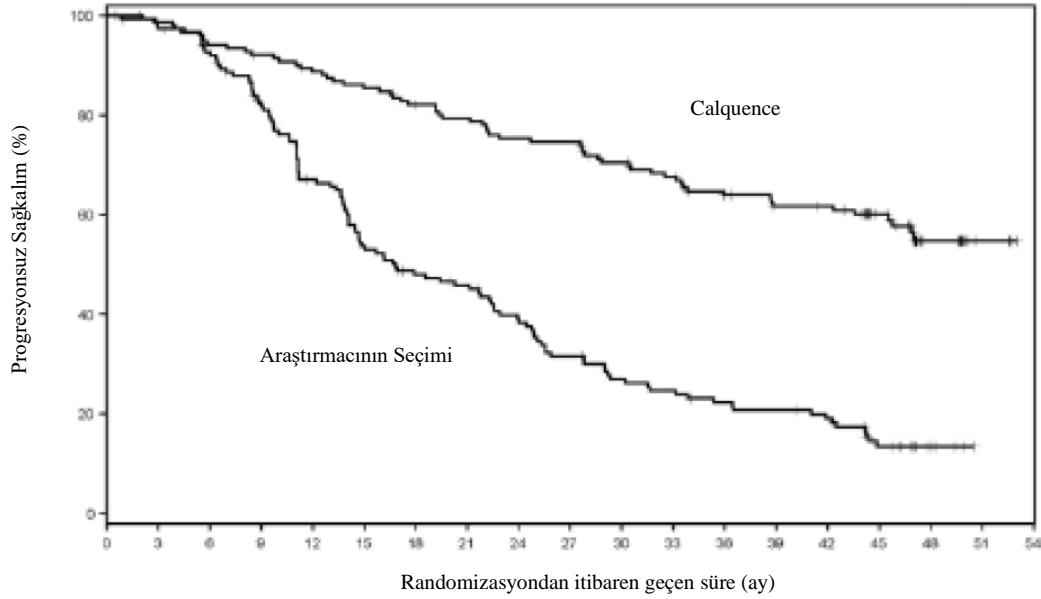
GA = güven aralığı; HR = tehlike oranı; NR = ulaşamadı; PD = Progresif hastalık

* INV değerlendirmesine göre

^a Her iki kol için medyan OS'ye ulaşamamıştır OS için P = 0,0783.

† Katmanlandırılmış Cox-Orantısal Tehlike modeline dayanır

Şekil 3: KLL hastalarında nihai analizde INV ile 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	

CALQUENCE™ için nihai analizde araştırmacı tarafından değerlendirilen PFS sonuçları alt gruplarda tutarlıydı. Yüksek risk özellikleri dahildi ve primer analizle tutarlıydı.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Akalabrutinib ve aktif metaboliti ACP-5862'nin farmakokinetiği (FK), sağlıklı gönüllülerde ve B hücreli 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 hücreli maligniteleri olan hastalar arasında benzer olduğunu göstermektedir. B hücreli 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 0,2-3,0 saat ve ACP-5862 için 0,5-4,0 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. *In vitro* ortalama kan/plazma oranı akalabrutinib için 0,8 ve ACP-5862 için 0,7'dir. Akalabrutinib için ortalama kararlı durum dağılım hacmi (V_{ss}) 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 potentir.

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 uygulama, klinik olarak ilgili ilaç etkileşimlerine neden olma olasılığı düşüktür. Bir OATP1B1/1B3 inhibitörü (600 mg rifampin, 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'yi inhibe edebilirken, ACP-5862, klinik olarak ilgili konsantrasyonlarda MATE1'i inhibe edebilir (bkz. Bölüm 4.5). Akalabrutinib, MATE1'i inhibe etmezken ACP-5862, klinik olarak ilgili konsantrasyonlarda BCRP'yi 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 [¹⁴C]-akalabrutinib dozunun uygulanmasının ardından, dozun %84'ü feçeste ve dozun %12'si idrarda tespit edilmiş, dozun %2'sinden azının ise değişmemiş akalabrutinib olduğu belirlenmiştir.

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.

Pediyatrik 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 m² arasında) 408 gönüllüde, orta derecede böbrek yetmezliği olan 109 gönüllüde (eGFR 30 ila 59 mL/dk/1,73m² arasında), normal böbrek fonksiyonuna sahip (eGFR 90 mL/dk/1,73m²'den büyük veya buna eşit) 192 gönüllüye göre klinik olarak anlamlı bir farmakokinetik fark gözlenmemiştir. Akalabrutinibin farmakokinetiği, şiddetli böbrek yetmezliği (eGFR 29 mL/dk/1,73m²'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 dereceli karaciğer yetmezliği grubundaki gönüllüler, ilaçların eliminasyon kapasitesi ile ilgili belirteçlerde önemli ölçüde etkilenmemişlerdir, bu nedenle, bu çalışmada orta derecede karaciğer yetmezliğinin etkisi muhtemelen olduğundan düşük hesaplanmıştır. 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 düzeyi) 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 güvenlik verileri

Karsinogenesisite:

Akalabrutinib ile karsinogenesisite 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* fototoksosite tayinine dayanarak, akalabrutinibin insanlarda fototoksosite açısından düşük riski olduğu düşünülmektedir.

Tekrarlı doz toksisitesi

Sıçanlarda, tüm doz seviyelerinde pankreasta minimal ila hafif şiddette mikroskopik bulgular (adacıklarda hemoraji/pigment/enflamasyon/fibroz) gözlenmiştir. Sıçanlarda 30 mg/kg/gün Advers Etkinin Gözlenmediği Seviyenin (NOAEL) kullanıldığı 6 aya kadar sürelerle 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 Gözlenmediği En Düşük Seviye (LOAEL) 100 mg/kg/gün olmuş ve günde iki kez 100 mg'lık önerilen dozda 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 kütlelerinde 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 gözlemlendiğinden bu bulgular için geri dönüşlülük değerlendirilememiştir.

Üreme toksikolojisi

Önerilen dozda sırasıyla klinik EAA'nın 10 veya 9 katı maruziyetlerde erkek veya dişi sıçanlarda fertilité 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 Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

AstraZeneca İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.
Büyükdere Cad. Yapı Kredi Plaza B Blok
Kat 3-4 34330 Levent/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