

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Calquence® 100 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 100 mg Acalabrutinib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel (Kapsel).

Gelbes Kapselunterteil, blaues Kapseloberteil, Hartkapsel der Größe 1 (20 mm), mit dem Aufdruck „ACA 100 mg“ in schwarzer Tinte.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Calquence als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert.

Calquence als Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der mit der Anwendung von onkologischen Arzneimitteln vertraut ist.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 100 mg Acalabrutinib zweimal täglich (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 200 mg). Siehe Fachinformation für Obinutuzumab bezüglich der empfohlenen Dosierung von Obinutuzumab.

Das Dosierungsintervall beträgt ungefähr 12 Stunden.

Die Behandlung mit Calquence sollte bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität erfolgen.

Dosisanpassungen

Nebenwirkungen

Empfohlene Dosisanpassungen von Calquence aufgrund von Nebenwirkungen des Grades ≥ 3 sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Siehe Tabelle 1

Wechselwirkungen

Empfehlungen zur Anwendung von Calquence mit CYP3A-Inhibitoren oder -Induktoren und Magensäure-reduzierenden Wirkstoffen sind in Tabelle 2 aufgeführt (siehe Abschnitt 4.5).

Siehe Tabelle 2

Tabelle 1. Empfohlene Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen*

Nebenwirkung	Auftreten der Nebenwirkung	Dosisanpassung (Anfangsdosis = 100 mg ca. alle 12 Stunden)
Thrombozytopenie des Grades 3 mit Blutungen, Thrombozytopenie des Grades 4 oder Neutropenie des Grades 4, die länger als 7 Tage andauert	zum ersten oder zweiten Mal	Unterbrechung der Calquence-Behandlung Sobald die Toxizitätssymptome auf Grad 1 oder den Ausgangswert zurückgegangen sind, kann die Behandlung mit 100 mg Calquence ca. alle 12 Stunden fortgesetzt werden.
	zum dritten Mal	Unterbrechung der Calquence-Behandlung Sobald die Toxizitätssymptome auf Grad 1 oder den Ausgangswert zurückgegangen sind, kann die Behandlung mit reduzierter Dosierungshäufigkeit, mit 100 mg Calquence einmal täglich, fortgesetzt werden.
	zum vierten Mal	Absetzen der Calquence-Behandlung
nicht-hämatologische Toxizitäten des Grades 3 oder höher		

* Einstufung der Nebenwirkungen gemäß *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, Allgemeine Terminologiekriterien von Nebenwirkungen)*, Version 4.03, des *National Cancer Institute (NCI, US-amerikanisches Krebsforschungszentrum)*.

Tabelle 2. Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren oder -Induktoren und Magensäure-reduzierenden Wirkstoffen

	Gleichzeitige Anwendung von anderen Arzneimitteln	Anwendungsempfehlungen für Calquence
CYP3A-Inhibitoren	Starke CYP3A-Inhibitoren	Eine gleichzeitige Anwendung sollte vermieden werden. Wenn diese Inhibitoren kurzzeitig angewendet werden (z. B. Antinfektiva für bis zu sieben Tage), sollte die Behandlung mit Calquence unterbrochen werden.
	Mäßig starke CYP3A-Inhibitoren	Keine Dosisanpassung. Patienten sollten engmaschig in Bezug auf Nebenwirkungen überwacht werden, wenn sie gleichzeitig mäßig starke CYP3A4-Inhibitoren einnehmen.
	Schwache CYP3A-Inhibitoren	Keine Dosisanpassung.
CYP3A-Induktoren	Starke CYP3A-Induktoren	Eine gleichzeitige Anwendung sollte vermieden werden.
Magensäure-reduzierende Wirkstoffe	Protonenpumpeninhibitoren	Eine gleichzeitige Anwendung sollte vermieden werden.
	H2-Rezeptor-Antagonisten	Die Einnahme von Calquence sollte 2 Stunden vor (oder 10 Stunden nach) der Einnahme des H2-Rezeptorantagonisten erfolgen.
	Antazida	Das Intervall zwischen der Einnahme der Arzneimittel sollte mindestens 2 Stunden betragen.

Versäumte Einnahme

Wenn ein Patient eine Calquence-Dosis von mehr als 3 Stunden versäumt hat, sollte dem Patienten die Anweisung gegeben werden, die nächste Dosis planmäßig einzunehmen. Es darf nicht die doppelte Calquence-Dosis eingenommen werden, um die versäumte Dosis nachzuholen.

Besondere Personengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine spezifischen klinischen Studien bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt. In klinischen Studien mit Calquence wurden Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung behandelt. Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance größer als 30 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Hydratation sollte aufrechterhalten und die Serumkreatinin-Spiegel sollten regelmäßig überprüft werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) sollte Calquence nur angewendet werden.

det werden, wenn der Nutzen das Risiko überwiegt und diese Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen von Toxizität überwacht werden. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder Dialysepatienten liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (Child-Pugh-Stadium A, Child-Pugh-Stadium B oder Gesamtbilirubin zwischen dem 1,5- und 3-Fachen des oberen Normwertes [*upper limit of normal*, ULN] und beliebiger AST). Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung sollten jedoch engmaschig auf Anzeichen von Toxizität überwacht werden. Eine Anwendung von Calquence bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen (Child-Pugh-Stadium C oder Gesamtbilirubin > 3-Fache des ULN und beliebiger AST) (siehe Abschnitt 5.2).

Schwere Herzerkrankung

Patienten mit schwerer kardiovaskulärer Erkrankung wurden von den klinischen Studien mit Calquence ausgeschlossen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Calquence bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Calquence ist zum Einnehmen. Die Kapseln sollten im Ganzen mit Wasser jeden Tag etwa zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die Einnahme kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen (siehe Abschnitt 4.5). Die Kapseln dürfen nicht zerkaut, aufgelöst oder geöffnet werden, da dies die Resorption des Arzneimittels in den Körper beeinflussen kann.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Blutungen

Schwere Blutungsereignisse, einschließlich intrakranieller und gastrointestinaler Blutungen, einige mit tödlichem Ausgang, traten bei Patienten mit hämatologischen Malignomen auf, die mit Calquence als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab behandelt wurden. Diese Ereignisse traten sowohl bei Patienten mit als auch ohne Thrombozytopenie auf. Insgesamt handelte es sich bei den Blutungsereignissen um weniger schwere Ereignisse, einschließlich Hämatome und Petechien (siehe Abschnitt 4.8).

Der Mechanismus für die Blutungsereignisse ist nicht vollständig geklärt.

Patienten, die antithrombotische Wirkstoffe erhalten, haben möglicherweise ein erhöhtes Blutungsrisiko. Antithrombotische Wirkstoffe sollten mit Vorsicht angewendet werden. Eine zusätzliche Überwachung auf Anzeichen einer Blutung sollte in Betracht

gezogen werden, wenn eine gleichzeitige Anwendung medizinisch notwendig ist. Warfarin oder andere Vitamin-K-Antagonisten sollten nicht gleichzeitig mit Calquence angewendet werden.

Der Nutzen und das Risiko einer Unterbrechung der Calquence-Behandlung für mindestens 3 Tage vor und nach einem chirurgischen Eingriff sollte abgewogen werden.

Infektionen

Schwerwiegende Infektionen (hervorgerufen durch Bakterien, Viren oder Pilze), einschließlich Ereignisse mit tödlichem Ausgang, traten bei Patienten mit hämatologischen Malignomen auf, die mit Calquence als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab behandelt wurden. Diese Infektionen traten vorwiegend bei Nichtvorhandensein von Neutropenie des Grades 3 oder 4 auf, wobei bei 1,9 % aller Patienten eine neutropenische Infektion beobachtet wurde. Infektionen aufgrund von Reaktivierungen des Hepatitis-B-Virus (HBV) und Herpes-Zoster-Virus (HZV) sowie Aspergillosen und progressive multifokale Leukoencephalopathien (PML) traten auf (siehe Abschnitt 4.8).

Virus-Reaktivierung

Fälle von Hepatitis-B-Reaktivierung wurden bei Patienten, die Calquence erhielten, berichtet. Der Hepatitis-B-Virus (HBV)-Status sollte vor Beginn der Behandlung mit Calquence bestimmt werden. Bei Patienten mit positiver Hepatitis-B-Serologie sollte vor Behandlungsbeginn ein Spezialist für Lebererkrankungen konsultiert werden. Der Patient sollte gemäß den lokalen medizinischen Standards überwacht und behandelt werden, um eine Hepatitis-B-Reaktivierung zu verhindern.

Nach Anwendung von Calquence bei Patienten mit vorangegangener oder gleichzeitiger immunsuppressiver Therapie wurde über Fälle von progressiver multifokaler Leukoencephalopathie (PML), auch mit tödlichem Ausgang, berichtet. Bei Patienten mit neu auftretenden oder sich verschlechternden neurologischen, kognitiven oder verhaltensbezogenen Anzeichen oder Symptomen sollten Ärzte bei der Differenzialdiagnose eine PML in Betracht ziehen. Bei Verdacht auf eine PML sollten entsprechende diagnostische Untersuchungen durchgeführt und die Behandlung mit Calquence unterbrochen werden, bis eine PML ausgeschlossen wurde. Wenn Zweifel bestehen, sollten eine Überweisung an einen Neurologen und entsprechende diagnostische Verfahren für den Nachweis einer PML, einschließlich einer MRT-Untersuchung vorzugsweise mit Kontrastmittel, Liquortests auf JC-Virus-DNA und wiederholte neurologische Untersuchungen in Erwägung gezogen werden.

Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen ist eine Prophylaxe gemäß Behandlungsstandard in Betracht zu ziehen. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht und entsprechend medizinisch behandelt werden.

Zytopenien

Therapiebedingte Zytopenien des Grades 3 oder 4 einschließlich Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie traten bei Patienten mit hämatologischen Malignomen auf, die

mit Calquence als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab behandelt wurden. Wenn medizinisch indiziert, sollte eine Kontrolle des großen Blutbildes erfolgen (siehe Abschnitt 4.8).

Sekundär auftretende Primärtumoren

Sekundär auftretende Primärtumoren, einschließlich Hautkrebs und weißer Hautkrebs, traten bei Patienten mit hämatologischen Malignomen auf, die mit Calquence als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab behandelt wurden. Hautkrebs wurde häufig berichtet. Die Patienten sollten auf das Auftreten von Hautkrebs überwacht und auf Sonnenschutz hingewiesen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Vorhofflimmern

Vorhofflimmern/-flattern trat bei Patienten mit hämatologischen Malignomen auf, die mit Calquence als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab behandelt wurden. Patienten sollten auf Symptome von Vorhofflimmern und Vorhofflattern überwacht werden (z. B. Palpitationen, Schwindel, Synkope, Brustschmerz, Dyspnoe). Bei medizinischer Indikation sollte ein EKG abgeleitet werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.2). Bei Patienten, die ein Vorhofflimmern unter der Therapie mit Calquence entwickeln, sollte eine sorgfältige Überprüfung des Risikos für eine thromboembolische Erkrankung vorgenommen werden. Bei Patienten mit einem hohen Risiko für eine thromboembolische Erkrankung sollten eine engmaschig kontrollierte Behandlung mit Antikoagulanzen und alternative Behandlungsoptionen zu Calquence in Betracht gezogen werden.

Andere Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren und Calquence kann zu einer gesteigerten Acalabrutinib-Exposition und somit zu einem höheren Risiko für eine Toxizität führen. Umgekehrt kann eine gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren zu einer verminderten Acalabrutinib-Exposition und somit zu einem Risiko mangelnder Wirksamkeit führen. Eine gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A4-Inhibitoren sollte vermieden werden. Werden diese Inhibitoren kurzzeitig eingesetzt (z. B. Antinfektiva für bis zu sieben Tage), sollte die Behandlung mit Calquence unterbrochen werden. Bei der Anwendung eines mäßig starken CYP3A-Inhibitors sollten die Patienten engmaschig auf Anzeichen einer Toxizität überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren sollte wegen des Risikos mangelnder Wirksamkeit vermieden werden.

Calquence enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Acalabrutinib und sein aktiver Metabolit werden hauptsächlich über das Cytochrom-P450-Enzym 3A4 (CYP3A4) metabolisiert. Beide Substanzen sind Substrate des P-gp und des *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP).

Wirkstoffe, die die Plasmakonzentration von Acalabrutinib erhöhen können

CYP3A-/P-gp-Inhibitoren

Eine gleichzeitige Anwendung von einem starken CYP3A-/P-gp-Inhibitor (200 mg Itraconazol einmal täglich für 5 Tage) erhöhte die $C_{\max}$ und AUC von Acalabrutinib bei gesunden Probanden ($n = 17$) um das 3,9- bzw. 5,0-Fache.

Eine gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-/P-gp-Inhibitoren sollte vermieden werden. Falls die starken CYP3A-/P-gp-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Conivaptan, Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Ritonavir, Telaprevir, Posaconazol, Voriconazol) kurzzeitig angewendet werden, sollte die Behandlung mit Calquence unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Die gleichzeitige Gabe moderater CYP3A4-Inhibitoren (400 mg Fluconazol als Einzeldosis oder 200 mg Isavuconazol in wiederholter Dosis für 5 Tage) erhöhte bei gesunden Probanden die $C_{\max}$ und die AUC von Acalabrutinib um das 1,4-Fache bis 2-Fache, wohingegen die $C_{\max}$ und die AUC des aktiven Metaboliten ACP-5862 um das 0,65-Fache bis 0,88-Fache bezogen auf die alleinige Gabe von Acalabrutinib abnahmen. In Kombination mit moderaten CYP3A4-Inhibitoren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Patienten sollten engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Wirkstoffe, die die Plasmakonzentration von Acalabrutinib verringern können

CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung eines starken CYP3A-Induktors (600 mg Rifampicin einmal täglich für 9 Tage) verringerte die $C_{\max}$ und AUC von Acalabrutinib bei gesunden Probanden ($n = 24$) um 68 % bzw. 77 %.

Eine gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit starker Induktion der CYP3A-Aktivität (z. B. Phenytoin, Rifampicin, Carbamazepin) sollte vermieden werden. Eine gleichzeitige Anwendung von Johanniskraut, welches möglicherweise die Plasmakonzentration von Acalabrutinib unvorhersehbar senken kann, sollte vermieden werden.

Arzneimittel zur Reduzierung der Magensäure

Die Löslichkeit von Acalabrutinib verringert sich bei steigendem pH-Wert. Die gleichzeitige Anwendung von Acalabrutinib und einem Antazidum (1 g Calciumcarbonat) verringerte die AUC von Acalabrutinib bei gesunden Probanden um 53 %. Die gleichzeitige Anwendung eines Protonenpumpenhemmers (40 mg Omeprazol für 5 Tage) führte zu einer Verringerung der AUC von Acalabrutinib um 43 %.

Falls eine Behandlung mit einem Magensäure-reduzierenden Arzneimittel erforderlich ist, sollten Antazida (z. B. Calciumcarbonat) oder H₂-Rezeptorantagonisten (z. B. Ranitidin oder Famotidin) in Betracht gezogen werden. Bei Anwendung zusammen mit Antazida sollten die Arzneimittel im Abstand von mindestens 2 Stunden eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Anwendung mit H₂-Rezeptorantagonisten sollte Calquence 2 Stunden vor (oder 10 Stunden nach) dem H₂-Rezeptorantagonisten eingenommen werden.

Aufgrund der langanhaltenden Wirkung von Protonenpumpenhemmern ist auch bei einem zeitlichen Abstand zwischen den Dosierungen eine Wechselwirkung mit Calquence nicht auszuschließen. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung vermieden werden (siehe Abschnitt 4.2).

Wirkstoffe, deren Plasmakonzentration durch Calquence verändert werden können

CYP3A-Substrate

Auf der Grundlage von *In-vitro*-Daten kann nicht ausgeschlossen werden, dass Acalabrutinib ein Inhibitor von CYP3A4 auf Darmebene ist und die Exposition von CYP3A4-Substraten, die empfindlich auf den CYP3A-Stoffwechsel im Darm reagieren, erhöhen kann. Vorsicht ist geboten, wenn Acalabrutinib zusammen mit oral verabreichten CYP3A4-Substraten mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Cyclosporin, Ergotamin, Pimozid) angewendet wird.

Auswirkungen von Acalabrutinib auf CYP1A2-Substrate

In-vitro-Studien weisen darauf hin, dass Acalabrutinib CYP1A2 induziert. Die gleichzeitige Anwendung von Acalabrutinib und CYP1A2-Substraten (z. B. Theophyllin, Koffein) kann zur Verringerung der Exposition dieser Substrate führen.

Auswirkungen von Acalabrutinib und seinem aktiven Metaboliten ACP-5862 auf Arzneimitteltransportsysteme

Acalabrutinib erhöht möglicherweise die Exposition gleichzeitig angewendeter BCRP-Substrate (z. B. Methotrexat) durch Inhibition von BCRP im Darm (siehe Abschnitt 5.2). Um die Wahrscheinlichkeit von Wechselwirkungen im Verdauungstrakt zu verringern, sollten oral verabreichte BCRP-Substrate mit geringer therapeutischer Breite, wie z. B. Methotrexat, mindestens 6 Stunden vor oder nach Acalabrutinib eingenommen werden.

ACP-5862 erhöht möglicherweise die Exposition gleichzeitig angewendeter MATE1-Substrate (z. B. Metformin) durch eine Inhibition von MATE1 (siehe Abschnitt 5.2). Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, deren Disposition von MATE1 abhängt (z. B. Metformin), sollten auf Anzeichen einer veränderten Verträglichkeit infolge einer erhöhten Exposition gegenüber dem Begleitmedikament während der Anwendung von Calquence überwacht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollte geraten werden, während der Behandlung mit Calquence nicht schwanger zu werden.

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur unzureichende Daten zur Anwendung von Acalabrutinib bei schwangeren Frauen vor. Auf Grundlage von Ergebnissen aus tierexperimentellen Studien kann ein Risiko für den Fötus durch eine Acalabrutinib-Exposition während der Schwangerschaft bestehen. Dystokie (schwieriger oder langwieriger Geburtsverlauf) wurde in einer Studie an Ratten beobachtet und die Verabreichung an trächtige Kaninchen war mit einem verminderten fö-

talen Wachstum verbunden (siehe Abschnitt 5.3).

Calquence sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Acalabrutinib.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Acalabrutinib beim Menschen in die Muttermilch übertritt. Es liegen keine Daten darüber vor, ob sich Acalabrutinib auf den gestillten Säugling oder auf die Milchproduktion auswirkt. Acalabrutinib und sein aktiver Metabolit fanden sich in der Milch lactierender Ratten. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Stillenden Müttern wird geraten, während der Behandlung mit Calquence und 2 Tage nach Erhalt der letzten Dosis nicht zu stillen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Calquence auf die Fertilität beim Menschen vor. In einer nicht klinischen Studie mit Acalabrutinib an männlichen und weiblichen Ratten wurden keine unerwünschten Auswirkungen auf Fertilitätsparameter beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Calquence hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Während der Behandlung mit Acalabrutinib wurde jedoch über Fatigue und Schwindel berichtet. Patienten, bei denen diese Symptome auftreten, sollten angewiesen werden, bis zum Abklingen der Symptome keine Fahrzeuge zu führen oder Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Von den 1 040 Patienten, die mit der Calquence-Monotherapie behandelt wurden, waren die am häufigsten (≥ 20 %) berichteten Nebenwirkungen (UAW) beliebigen Grades Infektionen (66,7 %), Kopfschmerzen (37,8 %), Diarrhoe (36,7 %), Hämatome (34,1 %), muskuloskelettale Schmerzen (33,1 %), Übelkeit (21,7 %), Fatigue (21,3 %), Husten (21 %) und Hautausschlag (20,3 %). Die am häufigsten (≥ 5 %) berichteten Nebenwirkungen des Grades ≥ 3 waren Infektionen (17,6 %), Leukopenie (14,3 %), Neutropenie (14,2 %) und Anämie (7,8 %).

Von den 223 Patienten, die mit der Calquence-Kombinationstherapie behandelt wurden, waren die am häufigsten (≥ 20 %) berichteten UAW beliebigen Grades Infektionen (74 %), muskuloskelettale Schmerzen (44,8 %), Diarrhoe (43,9 %), Kopfschmerzen (43 %), Leukopenie (31,8 %), Neutropenie (31,8 %), Husten (30,5 %), Fatigue (30,5 %), Arthralgie (26,9 %), Übelkeit (26,9 %), Schwindel (23,8 %) und Verstopfung (20,2 %). Die am häufigsten (≥ 5 %) berichteten Nebenwirkungen des Grades ≥ 3 waren Leukopenie (30 %), Neutropenie (30 %), Infektionen (21,5 %), Thrombozytopenie (9 %) und Anämie (5,8 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen (UAW) wurden in klinischen Studien mit Patienten identifiziert, die Calquence zur Behandlung hämatologischer Malignome erhielten. Die mediane Dauer der Calquence-Behandlung in dem gepoolten Datensatz betrug 26,2 Monate.

Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklassen (SOC) aufgeführt. Innerhalb jeder Systemorganklasse werden

die Nebenwirkungen nach Häufigkeit sortiert, wobei die häufigsten Nebenwirkungen zuerst genannt werden. Zusätzlich werden den Häufigkeitsangaben zu jeder UAW die folgenden Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($> 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); sehr selten ($< 1/10\,000$); nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der Häufigkeitskategorien werden

die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad dargestellt.

Siehe Tabelle 3 und Tabelle 4 auf Seite 5

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Therapieabbruch und Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen

Von den 1 040 Patienten, die mit der Calquence-Monotherapie behandelt wurden, wurde bei 9,3 % der Patienten ein Behand-

Tabelle 3. Nebenwirkungen* bei Patienten mit hämatologischen Malignomen, die mit der Acalabrutinib-Monotherapie behandelt wurden (n = 1 040)

MedDRA SOC	MedDRA-Term	Häufigkeit insgesamt (alle CTCAE-Grade)	Häufigkeit CTCAE-Grad $\geq 3^{\dagger}$
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege	Sehr häufig (22 %)	0,8 %
	Sinusitis	Sehr häufig (10,7 %)	0,3 %
	Pneumonie	Häufig (8,7 %)	5,1 %
	Harnwegsinfektion	Häufig (8,5 %)	1,5 %
	Nasopharyngitis	Häufig (7,4 %)	0 %
	Bronchitis	Häufig (7,6 %)	0,3 %
	Herpes-Virus-Infektionen [†]	Häufig (5,9 %)	0,7 %
	Aspergillus-Infektionen [†]	Gelegentlich (0,5 %)	0,4 %
	Hepatitis-B-Reaktivierung	Gelegentlich (0,1 %)	0,1 %
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	Sekundäre Primärtumoren [†]	Sehr häufig (12,2 %)	4,1 %
	Nichtmelanozytärer Hautkrebs [†]	Häufig (6,6 %)	0,5 %
	Sekundäre Primärtumoren, ohne nichtmelanozytären Hautkrebs [†]	Häufig (6,5 %)	3,8 %
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie [†]	Sehr häufig (15,7 %)	14,2 %
	Anämie [†]	Sehr häufig (13,8 %)	7,8 %
	Thrombozytopenie [†]	Häufig (8,9 %)	4,8 %
	Lymphozytose	Gelegentlich (0,3 %)	0,2 %
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Tumorlyse-Syndrom [‡]	Gelegentlich (0,5 %)	0,4 %
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig (37,8 %)	1,1 %
	Schwindel	Sehr häufig (13,4 %)	0,2 %
Herzerkrankungen	Vorhofflimmern/-flattern [†]	Häufig (4,4 %)	1,3 %
Gefäßerkrankungen	Hämatom [†]	Sehr häufig (34,1 %)	0 %
	Prellungen	Sehr häufig (21,7 %)	0 %
	Petechien	Sehr häufig (10,7 %)	0 %
	Ekchymose	Häufig (6,3 %)	0 %
	Hämorrhagie/Hämatom [†]	Sehr häufig (12,6 %)	1,8 %
	Gastrointestinale Blutung	Häufig (2,3 %)	0,6 %
	Intrakranielle Blutung	Häufig (1 %)	0,5 %
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Epistaxis	Häufig (7 %)	0,3 %
	Diarrhoe	Sehr häufig (36,7 %)	2,6 %
	Übelkeit	Sehr häufig (21,7 %)	1,2 %
	Verstopfung	Sehr häufig (14,5 %)	0,1 %
	Erbrechen	Sehr häufig (13,3 %)	0,9 %
	Abdominalschmerzen [†]	Sehr häufig (12,5 %)	1 %
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag [†]	Sehr häufig (20,3 %)	0,6 %
Erkrankungen der Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskuloskelettale Schmerzen [†]	Sehr häufig (33,1 %)	1,5 %
	Arthralgie	Sehr häufig (19,1 %)	0,7 %
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue	Sehr häufig (21,3 %)	1,7 %
	Asthenie	Häufig (5,3 %)	0,8 %
Untersuchungen[¶] (Befunde, basierend auf Testergebnissen)	Hämoglobin verringert [§]	Sehr häufig (42,6 %)	10,1 %
	Absolute Neutrophilenzahl verringert [§]	Sehr häufig (41,8 %)	20,7 %
	Thrombozyten verringert [§]	Sehr häufig (31,1 %)	6,9 %

* Gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Events des National Cancer Institute (NCI CTCAE), Version 4.03.

[†] Beinhaltet mehrfache UAW-Begriffe.

[‡] Ein Fall eines arzneimittelinduzierten Tumorlyse-Syndroms wurde im Acalabrutinib-Behandlungsarm in der ASCEND-Studie beobachtet.

[§] Stellt die Inzidenz von Laborbefunden dar, nicht die von gemeldeten Nebenwirkungen.

[¶] Dargestellt als Wert des CTCAE-Grades.

lungsabbruch aufgrund von Nebenwirkungen berichtet. Zu diesen Hauptnebenwirkungen gehörten Pneumonie, Thrombozytopenie und Diarrhoe. Dosisreduktionen aufgrund von Nebenwirkungen wurden bei 4,2 % der Patienten berichtet. Zu diesen Hauptnebenwirkungen gehörten Hepatitis-B-Reaktivierung, Sepsis und Diarrhoe.

Von den 223 Patienten, die mit der Calquence-Kombinationstherapie behandelt wurden, wurde bei 10,8 % der Patienten ein Behandlungsabbruch aufgrund von Nebenwirkungen berichtet. Zu diesen Hauptnebenwirkungen gehörten Pneumonie, Thrombozytopenie und Diarrhoe. Dosisreduktionen aufgrund von Nebenwirkungen wurden bei 6,7 % der Patienten berichtet. Zu diesen

Hauptnebenwirkungen gehörten Neutropenie, Diarrhoe und Erbrechen.

Ältere Patienten

Von den 1 040 Patienten in klinischen Studien, die mit der Calquence-Monotherapie behandelt wurden, waren 41 % älter als 65 Jahre und weniger als 75 Jahre alt und 22 % waren 75 Jahre alt oder älter. Im Hinblick auf die Sicherheit und Wirksamkeit

Tabelle 4. Nebenwirkungen* bei Patienten mit hämatologischen Malignomen, die mit der Acalabrutinib-Kombinationstherapie behandelt wurden (n = 223)

MedDRA SOC	MedDRA-Term	Häufigkeit insgesamt (alle CTCAE-Grade)	Häufigkeit CTCAE-Grad ≥ 3†
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege	Sehr häufig (31,4 %)	1,8 %
	Sinusitis	Sehr häufig (15,2 %)	0,4 %
	Nasopharyngitis	Sehr häufig (13,5 %)	0,4 %
	Harnwegsinfektion	Sehr häufig (13 %)	0,9 %
	Pneumonie	Sehr häufig (10,8 %)	5,4 %
	Bronchitis	Häufig (9,9 %)	0 %
	Herpes-Virus-Infektionen†	Häufig (6,7 %)	1,3 %
	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie	Gelegentlich (0,4 %)	0,4 %
	Hepatitis-B-Reaktivierung	Gelegentlich (0,9 %)	0,1 %
	Aspergillus-Infektionen†	Sehr selten (0 %)	0 %
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	Sekundäre Primärtumoren†	Sehr häufig (13 %)	4,0 %
	Nichtmelanozytärer Hautkrebs†	Häufig (7,6 %)	0,4 %
	Sekundäre Primärtumoren, ohne nichtmelanozytären Hautkrebs†	Häufig (6,3 %)	3,6 %
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie†	Sehr häufig (31,8 %)	30 %
	Thrombozytopenie†	Sehr häufig (13,9 %)	9 %
	Anämie†	Sehr häufig (11,7 %)	5,8 %
	Lymphozytose	Gelegentlich (0,4 %)	0,4 %
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Tumorlyse-Syndrom‡	Gelegentlich (1,8 %)	1,3 %
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig (43 %)	0,9 %
	Schwindel	Sehr häufig (23,8 %)	0 %
Herzerkrankungen	Vorhofflimmern/-flattern†	Häufig (3,1 %)	0,9 %
Gefäßerkrankungen	Hämatom†	Sehr häufig (38,6 %)	0 %
	Prellungen	Sehr häufig (27,4 %)	0 %
	Petechien	Sehr häufig (11,2 %)	0 %
	Ekchymose	Häufig (3,1 %)	0 %
	Hämorrhagie/Hämatom†	Sehr häufig (17,5 %)	1,3 %
	Gastrointestinale Blutung	Häufig (3,6 %)	0,9 %
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Intrakranielle Blutung	Gelegentlich (0,9 %)	0 %
	Epistaxis	Häufig (8,5 %)	0 %
	Diarrhoe	Sehr häufig (43,9 %)	4,5 %
	Übelkeit	Sehr häufig (26,9 %)	0 %
	Verstopfung	Sehr häufig (20,2 %)	0 %
	Erbrechen	Sehr häufig (19,3 %)	0,9 %
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Abdominalschmerzen†	Sehr häufig (14,8 %)	1,3 %
	Hautausschlag†	Sehr häufig (30,9 %)	1,8 %
	Muskuloskelettale Schmerzen†	Sehr häufig (44,8 %)	2,2 %
	Arthralgie	Sehr häufig (26,9 %)	1,3 %
	Fatigue	Sehr häufig (30,5 %)	1,8 %
	Astenie	Häufig (7,6 %)	0,4 %
Untersuchungen¶ (Befunde, basierend auf Testergebnissen)	Absolute Neutrophilenzahl verringert§	Sehr häufig (57,4 %)	35 %
	Thrombozyten verringert§	Sehr häufig (46,2 %)	10,8 %
	Hämoglobin verringert§	Sehr häufig (43,9 %)	9 %

* Gemäß *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE) Version 4.03.

† Beinhaltet mehrfache UAW-Begriffe.

‡ Ein Fall eines arzneimittelinduzierten Tumorlyse-Syndroms wurde im Acalabrutinib-Behandlungsarm in der ASCEND-Studie beobachtet.

§ Stellt die Inzidenz von Laborbefunden dar, nicht die von gemeldeten Nebenwirkungen.

¶ Dargestellt als Werte des CTCAE-Grades.

wurden keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen Patienten ≥ 65 Jahre und jüngeren beobachtet.

Von den 223 Patienten in klinischen Studien, die mit Calquence in Kombination mit Obinutuzumab behandelt wurden, waren 47 % älter als 65 Jahre und weniger als 75 Jahre alt und 26 % waren 75 Jahre alt oder älter. Im Hinblick auf die Sicherheit und Wirksamkeit wurden keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen Patienten ≥ 65 Jahre und jüngeren beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

4.9 Überdosierung

Es gibt keine spezifische Behandlung bei einer Überdosierung von Acalabrutinib und die Symptome einer Überdosierung sind nicht bekannt. Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und eine entsprechende symptomatische Behandlung muss eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01EL02.

Wirkmechanismus

Acalabrutinib ist ein selektiver Bruton-Tyrosinkinase(BTK)-Inhibitor. BTK ist ein Signalmolekül im Signalweg des B-Zell-Antigen-Rezeptors (BCR) und des Zytokin-Rezeptors. In B-Zellen führt die BTK-Signalübertragung zum Überleben und zur Proliferation von B-Zellen und ist für die Adhäsion, Migration und Chemotaxis der Zellen erforderlich.

Acalabrutinib und sein aktiver Metabolit, ACP-5862, bilden eine kovalente Bindung mit einem Cystein-Rest im aktiven Zentrum der BTK, was zu einer irreversiblen Inaktivierung der BTK mit minimalen *Off-Target*-Interaktionen führt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Bei Patienten mit B-Zell-Malignomen, die eine Dosis von 100 mg Acalabrutinib zweimal täglich erhielten, wurde im peripheren Blut eine mediane BTK-Bindung im Steady-State von ≥ 95 % über 12 Stunden aufrechterhalten, wodurch eine Inaktivierung von BTK über das gesamte empfohlene Dosisintervall erzielt wurde.

Kardiale Elektrophysiologie

Der Einfluss von Acalabrutinib auf das QTc-Intervall wurde bei 46 gesunden männlichen

und weiblichen Probanden in einer umfassenden, randomisierten, doppelblinden QT-Studie mit Placebo und einer positiven Kontrollgruppe untersucht. Bei einer supratherapeutischen Dosis, dem 4-Fachen der maximal empfohlenen Dosis, verlängerte Calquence das QT/QTc-Intervall nicht in klinisch relevantem Ausmaß (d. h. nicht größer als oder gleich 10 ms) (siehe Abschnitt 4.4, 4.8 und 5.3).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Patienten mit zuvor unbehandeltem CLL

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Calquence bei zuvor unbehandeltem CLL wurde in einer randomisierten, multizentrischen, unverblindeten Phase-3-Studie (ELEVATE-TN) mit 535 Patienten untersucht. Die Patienten erhielten Calquence plus Obinutuzumab, Calquence-Monotherapie oder Obinutuzumab plus Chlorambucil. In die Studie ELEVATE-TN wurden Patienten ab einem Alter von 65 Jahren und Patienten im Alter von 18 bis 65 Jahren mit Begleiterkrankungen aufgenommen. 27,9 % der Patienten hatten eine Kreatinin-Clearance (CrCl) < 60 ml/min. Von den Patienten im Alter < 65 Jahren hatten 16,1 % einen medianen CIRS-G-Score (*Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics*, kumulativer Krankheitsbewertungs-Score für die Geriatrie) von 8. Die Anwendung von Antithrombotika war in der Studie erlaubt. Patienten, bei denen Antikoagulation mit Warfarin oder äquivalenten Vitamin-K-Antagonisten erforderlich war, waren ausgeschlossen.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 auf 3 Arme randomisiert und erhielten:

- Calquence plus Obinutuzumab (Calquence+G): 100 mg Calquence wurden zweimal täglich beginnend an Tag 1

in Zyklus 1 bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität gegeben. Obinutuzumab wurde beginnend an Tag 1 im Zyklus 2 für maximal 6 Behandlungszyklen gegeben. 1000 mg Obinutuzumab wurden an Tag 1 und 2 (100 mg an Tag 1 und 900 mg an Tag 2) sowie Tag 8 und 15 im Zyklus 2 gegeben, gefolgt von 1000 mg an Tag 1 im Zyklus 3 bis 7. Jeder Zyklus dauerte 28 Tage.

- Calquence-Monotherapie: 100 mg Calquence wurden zweimal täglich bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität gegeben.
- Obinutuzumab plus Chlorambucil (GC1b): Obinutuzumab und Chlorambucil wurden für maximal 6 Behandlungszyklen gegeben. 1000 mg Obinutuzumab wurden an Tag 1 und 2 (100 mg an Tag 1 und 900 mg an Tag 2) sowie Tag 8 und 15 im Zyklus 1 gegeben, gefolgt von 1000 mg an Tag 1 im Zyklus 2 bis 6. 0,5 mg/kg Chlorambucil wurde an Tag 1 und 15 im Zyklus 1 bis 6 gegeben. Jeder Zyklus dauerte 28 Tage.

Die Patienten wurden gemäß ihrem 17p-*Deletion*-Mutations-Status (vorhanden gegenüber nicht vorhanden), ihrem ECOG-*Performance-Status* (0 oder 1 gegenüber 2) und der geografischen Region (Nordamerika und Westeuropa gegenüber anderen) stratifiziert. Nach einem bestätigten Fortschreiten der Erkrankung wurden 45 auf den GC1b-Arm randomisierte Patienten auf die Calquence-Monotherapie umgestellt. In Tabelle 5 sind die demografischen Merkmale und Baseline-Charakteristika der Studienpopulation zusammengefasst.

Siehe Tabelle 5

Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (*progression-free survival*,

Tabelle 5. Baseline-Charakteristika von (ELEVATE-TN) Patienten mit zuvor unbehandeltem CLL

Merkmal	Calquence plus Obinutuzumab n = 179	Calquence-Monotherapie n = 179	Obinutuzumab plus Chlorambucil n = 177
Alter, Jahre; Medianwert (Bereich)	70 (41–88)	70 (44–87)	71 (46–91)
männlich; %	62	62	59,9
Kaukasier; %	91,6	95	93,2
ECOG- <i>Performance-Status</i> 0–1; %	94,4	92,2	94,4
mediane Zeit seit Diagnose (Monate)	30,5	24,4	30,7
Bulk-Tumor mit Knoten ≥ 5 cm; %	25,7	38	31,1
Zytogenetik/FISH-Kategorie; %			
17p- <i>Deletion</i>	9,5	8,9	9
11q- <i>Deletion</i>	17,3	17,3	18,6
TP53-Mutation	11,7	10,6	11,9
IGHV-unmutiert	57,5	66,5	65,5
Komplexer Karyotyp (≥ 3 Aberrationen)	16,2	17,3	18,1
Rai-Stadium; %			
0	1,7	0	0,6
I	30,2	26,8	28,2
II	20,1	24,6	27,1
III	26,8	27,9	22,6
IV	21,2	20,7	21,5

PFS) im Calquence+G-Arm im Vergleich zum GClb-Arm, bewertet durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (*Independent Review Committee*, IRC) gemäß den Kriterien des Internationalen Workshops zur chronischen lymphatischen Leukämie (*International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia*, IWCLL) aus dem Jahr 2008 unter Einbeziehung der Abklärung der behandlungsbedingten Lymphozytose (Cheson 2012). Das PFS gemäß IRC zeigte eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos für eine Krankheitsprogression oder Tod bei zuvor unbehandelten CLL-Patienten von 90 % im Calquence+G-Arm im Vergleich zum GClb-Arm bei einem medianen *Follow-up* von 28,3 Monaten. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 6 aufgeführt. Die Kaplan-Meier-Kurven des PFS sind in Abbildung 1 dargestellt.

Siehe Tabelle 6 und Abbildung 1

Die PFS-Ergebnisse für Calquence mit oder ohne Obinutuzumab waren über die Subgruppen hinweg konsistent, einschließlich Hochrisikomerkmale. In der Hochrisiko-CLL-Population (17p-*Deletion*, 11q-*Deletion*, TP53-Mutation oder IGHV-unmutiert) betrug die HR des PFS bei Calquence mit oder ohne Obinutuzumab im Vergleich zu Obinutuzumab plus Chlorambucil jeweils 0,08 (95 %-KI [0,04; 0,15]) bzw. 0,13 (95 %-KI [0,08; 0,21]).

Siehe Tabelle 7 auf Seite 8

Patienten mit CLL und mindestens einer Vorbehandlung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Calquence bei rezidivierter oder refraktärer CLL wurde in einer randomisierten, multizentrischen, unverblindeten Phase-3-Studie (ASCEND) mit 310 Patienten untersucht, die mindestens eine Vorbehandlung ausschließlich BCL-2-Inhibitoren oder B-Zell-Rezeptor-Inhibitoren erhalten hatten. Die Patienten erhielten eine Monotherapie mit Calquence oder entweder Idelalisib plus Rituximab oder Bendamustin plus Rituximab, je nach Wahl des Prüfarztes. Die Anwendung von Antithrombotika war in der Studie erlaubt. Patienten, bei denen Antikoagulation mit Warfarin oder äquivalenten Vitamin-K-Antagonisten erforderlich war, waren ausgeschlossen.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert auf:

- 100 mg Calquence zweimal täglich bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität, oder
- Therapie je nach Wahl des Prüfarztes:
 - 150 mg Idelalisib zweimal täglich in Kombination mit insgesamt 8 Zyklen Rituximab (375 mg/m² i. v. am Tag 1 des ersten Zyklus, gefolgt von 500 mg/m² i. v. alle 2 Wochen für 4 Dosen und anschließend alle 4 Wochen für 3 Dosen)
 - 70 mg/m² Bendamustin (Tag 1 und 2 jedes 28-tägigen Zyklus) in Kombination mit Rituximab (375 mg/m²/500 mg/m²) an Tag 1 jedes 28-tägigen Zyklus bis zu maximal 6 Zyklen

Die Patienten wurden gemäß ihrem 17p-*Deletion*-Mutations-Status (vorhanden gegenüber nicht vorhanden), ihrem ECOG-*Performance-Status* (0 oder 1 gegenüber 2) und der Anzahl vorangegangener Therapien (1

Tabelle 6. Ergebnisse zur Wirksamkeit (ELEVATE-TN) gemäß IRC-Bewertung bei Patienten mit CLL

	Calquence plus Obinutuzumab n = 179	Calquence-Monotherapie n = 179	Obinutuzumab plus Chlorambucil n = 177
Progressionsfreies Überleben*			
Anzahl Ereignisse (%)	14 (7,8)	26 (14,5)	93 (52,5)
PD, n (%)	9 (5)	20 (11,2)	82 (46,3)
Todesfälle (%)	5 (2,8)	6 (3,4)	11 (6,2)
Median (95 %-KI), Monate	NE	NE (34,2; NE)	22,6 (20,2; 27,6)
HR† (95 %-KI)	0,10 (0,06; 0,17)	0,20 (0,13; 0,30)	-
p-Wert	< 0,0001	< 0,0001	-
24-Monats-Schätzung; % (95 %-KI)	92,7 (87,4; 95,8)	87,3 (80,9; 91,7)	46,7 (38,5; 54,6)
Gesamtüberleben^a			
Todesfälle (%)	9 (5)	11 (6,1)	17 (9,6)
Hazard-Ratio (95 %-KI)†	0,47 (0,21; 1,06)	0,60 (0,28; 1,27)	-
Beste Gesamtansprechrte* (CR + CRi + nPR + PR)			
ORR, n (%) (95 %-KI)	168 (93,9) (89,3; 96,5)	153 (85,5) (79,6; 89,9)	139 (78,5) (71,9; 83,9)
p-Wert	< 0,0001	0,0763	-
CR, n (%)	23 (12,8)	1 (0,6)	8 (4,5)
CRi, n (%)	1 (0,6)	0	0
nPR, n (%)	1 (0,6)	2 (1,1)	3 (1,7)
PR, n (%)	143 (79,9)	150 (83,8)	128 (72,3)

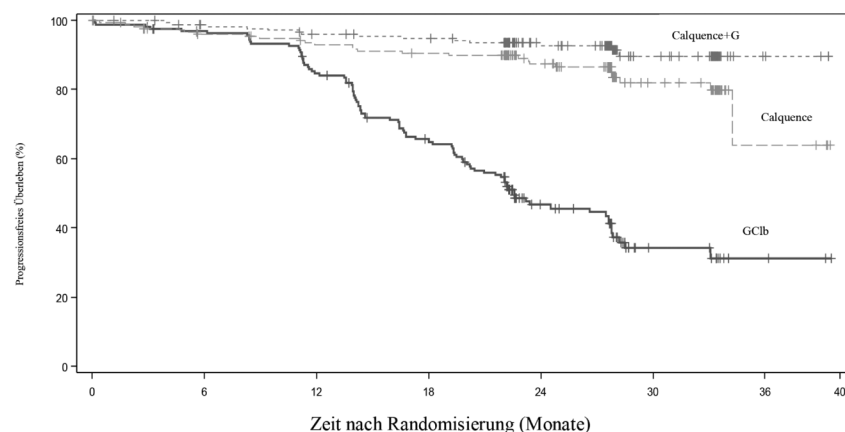
KI = Konfidenzintervall, HR = Hazard-Ratio; NE = nicht erreicht; CR = vollständiges Ansprechen (*complete response*); CRi = vollständiges Ansprechen mit unvollständiger Blutbilderholung (*complete response with incomplete blood count recovery*); nPR = nodulares partielles Ansprechen (*nodular partial response*); PR = teilweises Ansprechen (*partial response*);

* gemäß IRC-Bewertung

† Basierend auf stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell

^a Medianes OS in keinem der beiden Arme erreicht

Abbildung 1. Kaplan-Meier-Kurve des PFS gemäß IRC-Bewertung bei CLL-Patienten (ITT-Population) der ELEVATE-TN-Studie



Anzahl Patienten unter Risiko														
Monat	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
Calquence	179	166	161	157	153	150	148	147	103	94	43	40	4	3
Calquence+G	179	176	170	168	163	160	159	155	109	104	46	41	4	2
GClb	177	162	157	151	136	113	102	86	46	41	13	13	3	2

bis 3 gegenüber ≥ 4) stratifiziert. Nach bestätigter Krankheitsprogression wurden 35 Patienten, die auf die Therapie mit entweder Idelalisib plus Rituximab oder Bendamustin plus Rituximab je nach Wahl des Prüfarztes randomisiert worden waren, auf

Calquence umgestellt. In Tabelle 8 sind die demografischen Merkmale und Baseline-Charakteristika der Studienpopulation zusammengefasst.

Siehe Tabelle 8 auf Seite 8

Tabelle 7. Subgruppenanalyse des PFS (Studie ELEVATE-TN)

	Calquence-Monotherapie			Calquence+G		
	n	Hazard-Ratio	95 %-KI	n	Hazard-Ratio	95 %-KI
Alle Patienten	179	0,20	(0,13; 0,30)	179	0,10	(0,06; 0,17)
Del 17p						
ja	19	0,20	(0,06; 0,64)	21	0,13	(0,04; 0,46)
nein	160	0,20	(0,12; 0,31)	158	0,09	(0,05; 0,17)
TP53-Mutation						
ja	19	0,15	(0,05; 0,46)	21	0,04	(0,01; 0,22)
nein	160	0,20	(0,12; 0,32)	158	0,11	(0,06; 0,20)
Del 17p- oder/und TP53-Mutation						
ja	23	0,23	(0,09; 0,61)	25	0,10	(0,03; 0,34)
nein	156	0,19	(0,11; 0,31)	154	0,10	(0,05; 0,18)
IGHV-Mutation						
mutiert	58	0,69	(0,31; 1,56)	74	0,15	(0,04; 0,52)
unmutiert	119	0,11	(0,07; 0,19)	103	0,08	(0,04; 0,16)
Del 11q						
ja	31	0,07	(0,02; 0,22)	31	0,09	(0,03; 0,26)
nein	148	0,26	(0,16; 0,41)	148	0,10	(0,05; 0,20)
Komplexer Karyotyp						
ja	31	0,10	(0,03; 0,33)	29	0,09	(0,03; 0,29)
nein	117	0,27	(0,16; 0,46)	126	0,11	(0,05; 0,21)

Tabelle 8. Baseline-Charakteristika von (ASCEND) Patienten mit CLL

Merkmal	Calquence-Monotherapie n = 155	Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab nach Wahl des Prüfarztes n = 155
Alter, Jahre; Median (Bereich)	68 (32 – 89)	67 (34 – 90)
männlich; %	69,7	64,5
Kaukasier; %	93,5	91,0
ECOG-Performance-Status; %		
0	37,4	35,5
1	50,3	51,0
2	12,3	13,5
Mediane Zeit seit Diagnose (Monate)	85,3	79,0
Bulk-Tumor mit Knoten $\geq$ 5 cm; %	49,0	48,4
Mediane Anzahl vorangegangener CLL-Behandlungen (Bereich)	1 (1 – 8)	2 (1 – 10)
Anzahl vorangegangener CLL-Behandlungen; %		
1	52,9	43,2
2	25,8	29,7
3	11,0	15,5
$\geq$ 4	10,3	11,6
Zytogenetik/FISH-Kategorie; %		
17p-Deletion	18,1	13,5
11q-Deletion	25,2	28,4
TP53-Mutation	25,2	21,9
IGHV-unmutiert	76,1	80,6
Komplexer Karyotyp ($\geq$ 3 Aberrationen)	32,3	29,7
Rai-Stadium; %		
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

Primärer Endpunkt war das PFS nach IRC-Bewertung gemäß IWCLL-Kriterien aus dem Jahr 2008 unter Einbeziehung der Abklärung der behandlungsbedingten Lymphozytose (Cheson 2012). Mit einem medianen *Follow-up* von 16,1 Monaten, zeigte das PFS eine 69%ige statistisch signifikante Reduktion des Risikos von Tod oder Progression für Patienten im Calquence-Arm. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 9 aufgeführt. Die Kaplan-Meier-Kurve des PFS ist in Abbildung 2 dargestellt.

Siehe Tabelle 9 auf Seite 9 und Abbildung 2 auf Seite 10

Bei Langzeitdaten betrug das mediane *Follow-up* 22,1 Monate für Calquence und 21,9 Monate für IR/BR. Das mediane PFS wurde für Calquence nicht erreicht und betrug 16,8 Monate für IR/BR. Die *Hazard Ratio* der INV-bewerteten PFS von Calquence im Vergleich zu IR/BR betrug 0,27 [95 %-KI, 0,18 bis 0,40], was einer 73%igen Reduktion des Risikos von Tod oder Progression für Patienten im Calquence-Arm entspricht. Die Wirksamkeitsergebnisse gemäß Investigator-Bewertung (INV) sind in Tabelle 10 dargestellt.

Siehe Tabelle 10 auf Seite 10

Die PFS-Ergebnisse für Calquence waren über die Subgruppen hinweg konsistent, einschließlich Hochrisikomerkmale. In der Hochrisiko-CLL-Population (17p-Deletion, 11q-Deletion, TP53-Mutation und IGHV-unmutiert) betrug die HR des PFS 0,25 [95 %-KI (0,16; 0,38)].

Siehe Tabelle 11 auf Seite 11

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Calquence eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei CLL gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Tabelle 9. Ergebnisse zur Wirksamkeit (ASCEND) gemäß IRC-Bewertung bei CLL-Patienten

	Calquence-Monotherapie n = 155	Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab je nach Wahl des Prüfarztes n = 155
Progressionsfreies Überleben*		
Anzahl Ereignisse (%)	27 (17,4)	68 (43,9)
PD, n (%)	19 (12,3)	59 (38,1)
Todesfälle (%)	8 (5,2)	9 (5,8)
Median (95 %-KI), Monate	NE	16,5 (14,0; 17,1)
HR† (95 %-KI)	0,31 (0,20; 0,49)	
p-Wert	< 0,0001	
15-Monats-Schätzung; % (95 %-KI)	82,6 (75,0; 88,1)	54,9 (45,4; 63,5)
Gesamtüberleben^a		
Todesfälle (%)	15 (9,7)	18 (11,6)
Hazard-Ratio (95 %-KI) †	0,84 (0,42; 1,66)	-
Beste Gesamtansprechrate* (CR + CRi + nPR + PR)**		
ORR, n (%) (95 %-KI)	126 (81,3) (74,4; 86,6)	117 (75,5) (68,1; 81,6)
p-Wert	0,2248	-
CR, n (%)	0	2 (1,3)
PR, n (%)	126 (81,3)	115 (74,2)
Dauer des Ansprechens (DoR)		
Median (95 %-KI), Monate	NE	13,6 (11,9; NE)

KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard-Ratio; NE = nicht erreicht; CR = vollständiges Ansprechen (*complete response*); CRi = vollständiges Ansprechen mit unvollständiger Erholung des Blutbildes; nPR = teilweises noduläres Ansprechen; PR = teilweises Ansprechen (*partial response*); PD = Krankheitsprogression (*progressive disease*)

* gemäß IRC-Bewertung

^a Medianes OS in keinem der beiden Arme erreicht. $p < 0,6089$ für OS.

** Werte für CRi und nPR entsprechen 0.

† Basierend auf stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik (PK) von Acalabrutinib und seinem aktiven Metaboliten, ACP-5862, wurde bei gesunden Probanden und Patienten mit B-Zell-Malignomen untersucht. Acalabrutinib weist Dosis-Proportionalität auf. Sowohl Acalabrutinib als auch ACP-5862 weisen eine annähernd lineare PK in einem Dosisbereich von 75 bis 250 mg auf. Populationsbezogene pharmakokinetische Modelle deuten darauf hin, dass die PK von Acalabrutinib und ACP-5862 bei Patienten mit unterschiedlichen B-Zell-Malignomen ähnlich ist. Bei der empfohlenen Dosis von 100 mg zweimal täglich bei Patienten mit B-Zell-Malignomen (einschließlich CLL) betrug der geometrische Mittelwert der Fläche pro Tag unter der Plasmakonzentrations-Zeitkurve (*area under curve*, $AUC_{24\text{h}}$) und der maximalen Plasmakonzentration (C_{max}) für Acalabrutinib im Steady-State 1679 ng•h/ml bzw. 438 ng/ml und für ACP-5862 jeweils 4166 ng•h/ml bzw. 446 ng/ml.

Resorption

Die Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration (T_{max}) betrug bei Acalabrutinib 0,5–1,5 Stunden und bei ACP-5862 1,0 Stunden. Die absolute Bioverfügbarkeit von Calquence betrug 25 %.

Einfluss von Nahrung auf Acalabrutinib

Bei gesunden Probanden führte die Gabe einer Einzeldosis von 75 mg Acalabrutinib mit einer fettreichen, kalorienreichen Nahrung (etwa 918 Kalorien, 59 g Kohlenhydrate, 59 g

Fett und 39 g Protein) zu keiner Veränderung der mittleren AUC im Vergleich zu einer Dosierung auf nüchternen Magen. Die resultierende C_{max} verringerte sich um 69 % und die T_{max} verzögerte sich um 1–2 Stunden.

Verteilung

Die reversible Bindung an humanes Plasmaprotein betrug bei Acalabrutinib 99,4 % und bei ACP-5862 98,8 %. Das mittlere Blut/Plasma-Verhältnis *in vitro* betrug 0,8 für Acalabrutinib und 0,7 für ACP-5862. Das mittlere Verteilungsvolumen im Steady-State (V_{ss}) betrug für Acalabrutinib etwa 34 l.

Biotransformation/Metabolisierung

In vitro wird Acalabrutinib vor allem über CYP3A-Enzyme metabolisiert sowie in geringerem Maße über Glutathionkonjugation und Amidhydrolyse. ACP-5862 wurde als Hauptmetabolit im Plasma identifiziert. Dieser wurde vor allem über eine CYP3A-vermittelte Oxidation weiter metabolisiert, mit einem geometrischen Mittelwert der Exposition (AUC), der etwa 2- bis 3-mal höher war als die Exposition gegenüber Acalabrutinib. ACP-5862 ist um etwa 50 % weniger wirksam als Acalabrutinib in Bezug auf die BTK-Inhibition.

In-vitro-Studien weisen darauf hin, dass Acalabrutinib in klinisch relevanten Konzentrationen kein Inhibitor von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 oder UGT2B7 ist und wahrscheinlich keine Auswirkungen auf die Clearance von Substraten dieser CYP hat.

In-vitro-Studien weisen darauf hin, dass ACP-5862 in klinisch relevanten Konzentrationen kein Inhibitor von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A 4/5, UGT1A1 oder UGT2B7 ist und wahrscheinlich keine Auswirkungen auf die Clearance von Substraten dieser CYP hat.

Wechselwirkungen mit Transportproteinen

In-vitro-Studien weisen darauf hin, dass Acalabrutinib und ACP-5862 Substrate von P-gp und BCRP sind. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass die gleichzeitige Anwendung mit BCRP-Inhibitoren zu klinisch relevanten Wechselwirkungen führt. Eine gleichzeitige Anwendung mit einem OATP1B1/1B3-Inhibitor (Einzeldosis von 600 mg Rifampin) führte zu einer Erhöhung der C_{max} und AUC von Acalabrutinib um das 1,2- bzw. 1,4-Fache ($n = 24$ gesunde Probanden). Die Werte sind nicht klinisch relevant.

Acalabrutinib und ACP-5862 sind in klinisch relevanter Konzentration keine Inhibitoren von P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 und MATE2-K. Acalabrutinib kann BCRP im Darm hemmen, während ACP-5862 in klinisch relevanter Konzentration ein Inhibitor von MATE1 sein kann (siehe Abschnitt 4.5). Acalabrutinib ist kein Inhibitor von MATE1, während ACP-5862 in klinisch relevanter Konzentration kein Inhibitor von BCRP ist.

Elimination

Nach einer Einzeldosis von 100 mg Acalabrutinib peroral betrug die terminale Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) von Acalabrutinib 1 bis 2 Stunden. Die $t_{1/2}$ des aktiven Metaboliten ACP-5862 betrug ungefähr 7 Stunden.

Der Mittelwert der scheinbaren oralen Clearance (CL/F) betrug 134 l/h für Acalabrutinib und 22 l/h für ACP-5862 bei Patienten mit B-Zell-Malignomen.

Nach Anwendung einer Einzeldosis von 100 mg radioaktiv markiertem [^{14}C]-Acalabrutinib bei gesunden Probanden wurden 84 % der Dosis in den Fäzes und 12 % im Urin wiedergefunden. Weniger als 2 % der Dosis wurden als unverändertes Acalabrutinib ausgeschieden.

Besondere Patientengruppen

Populationsbezogene pharmakokinetische Untersuchungen zeigten, dass Alter (> 18 Jahre), Geschlecht, Ethnie (Kaukasier, Afroamerikaner) und Körpergewicht keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die PK von Acalabrutinib und seinem aktiven Metaboliten ACP-5862 haben.

Kinder und Jugendliche

Bei Patienten unter 18 Jahren wurden keine Studien zur Pharmakokinetik mit Calquence durchgeführt.

Nierenfunktionsstörung

Acalabrutinib wird minimal über die Niere ausgeschieden. Eine pharmakokinetische Studie mit Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde nicht durchgeführt.

In populationsbezogenen pharmakokinetischen Untersuchungen wurden keine relevanten Unterschiede bei 408 Probanden mit leichter Nierenfunktionsstörung (eGFR zwischen 60 und 89 ml/min/1,73 m², Berech-

Tabelle 10. Langzeit-Follow-up zur Wirksamkeit (ASCEND) gemäß INV-Bewertung bei CLL-Patienten

	Calquence-Monotherapie n = 155	Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab je nach Wahl des Prüfarztes n = 155
Progressionsfreies Überleben*		
Anzahl Ereignisse (%)	35 (22,6)	90 (58,1)
PD, n (%)	23 (14,8)	79 (51)
Todesfälle (%)	12 (7,7)	11 (7,1)
Median (95 %-KI), Monate	NE	16,8 (14,1; 22,4)
HR† (95 %-KI)	0,27 (0,18; 0,40)	
21-Monats-Schätzung; % (95 %-KI)	79,1 (71,5; 84,8)	45,3 (36,9; 53,4)
Gesamtüberleben^a		
Todesfälle (%)	21 (13,5 %)	26 (16,8 %)
Hazard-Ratio (95 %-KI) †	0,78 (0,44; 1,40)	-
Beste Gesamtansprechrate* (CR + CRi + nPR + PR)**		
ORR, n (%) (95 %-KI)	124 (80) (73; 85,5)	130 (83,9) (77,3; 88,8)
p-Wert	0,3516	-
CR, n (%)	5 (3,2)	6 (3,9)
PR, n (%)	114 (73,5)	122 (78,7)
Dauer des Ansprechens (DoR)		
Median (95 %-KI), Monate	NE	18 (11,9; 19,8)

KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard-Ratio; NE = nicht erreicht; CR = vollständiges Ansprechen (*complete response*); CRi = vollständiges Ansprechen mit unvollständiger Erholung des Blutbildes; nPR = teilweises noduläres Ansprechen; PR = teilweises Ansprechen (*partial response*); PD = Krankheitsprogression (*progressive disease*)

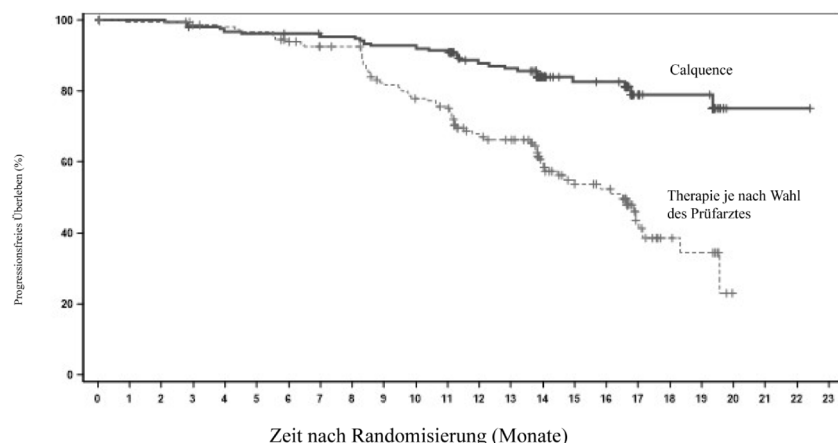
* gemäß INV-Bewertung

^a Medianes OS in keinem der beiden Arme erreicht. $p < 0,4094$ für OS.

** Werte für CRi und nPR entsprechen 2 und 5.

† Basierend auf stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell

Abbildung 2. Kaplan-Meier-Kurve des PFS gemäß IRC-Bewertung bei CLL-Patienten (ITT-Population) der ASCEND-Studie



		Anzahl Patienten unter Risiko																						
Monat	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Calquence	155	153	153	149	147	146	145	143	143	139	139	137	118	116	73	61	60	25	21	21	1	1	1	0
Therapie nach Wahl des Prüfarztes	155	150	150	146	144	142	136	130	129	112	105	101	82	77	56	44	39	18	10	8	0			

nung nach MDRD-Formel) und 109 Probanden mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (eGFR zwischen 30 und 59 ml/min/1,73 m²) im Vergleich zu 192 Probanden mit normaler Nierenfunktion festgestellt (eGFR größer oder gleich 90 ml/min/1,73 m²). Es liegen keine Untersuchungen der Pharmakokinetik von Acalabrutinib bei Patienten mit schweren

Nierenfunktionsstörungen (eGFR kleiner als 29 ml/min/1,73 m²) oder dialysepflichtigen Nierenfunktionsstörungen vor. Patienten mit Kreatinin-Spiegeln größer als dem 2,5-Fachen des institutionellen ULN (*upper limit of normal*) wurden nicht in die klinischen Studien aufgenommen (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung

Acalabrutinib wird in der Leber metabolisiert. In Studien speziell mit Patienten mit Leberfunktionsstörungen erhöhte sich die Acalabrutinib-Exposition (AUC) im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion (n = 6) bei Patienten mit leichter (n = 6, Child-Pugh-Stadium A), mäßiger (n = 6, Child-Pugh-Stadium B) bzw. schwerer Leberfunktionsstörung (n = 8, Child-Pugh-Stadium C) um das jeweils 1,9-, 1,5- bzw. 5,3-Fache. Patienten aus der Gruppe mit mäßiger Leberfunktionsstörung waren jedoch nicht signifikant betroffen in Bezug auf Marker, die für die Eliminationsfähigkeit von Arzneimitteln relevant sind. Deshalb war der Effekt einer mäßigen Leberfunktionsstörung möglicherweise in dieser Studie unterschätzt worden. Populationsbezogene pharmakokinetische Daten zeigten keinen klinisch relevanten Unterschied zwischen Patienten mit leichter (n = 79) bzw. mäßiger (n = 6) Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin zwischen dem 1,5- bis 3-Fachen des ULN und beliebiger AST) im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion (n = 613, Gesamtbilirubin und AST innerhalb des ULN) (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Karzinogenität

Studien zur Karzinogenität von Acalabrutinib wurden nicht durchgeführt.

Genotoxizität/Mutagenität/Phototoxizität

Acalabrutinib war weder im Rückmutationstest an Bakterien noch im *In-vitro*-Chromosomen-Aberrationstest oder im *In-vivo*-Mikronukleus-Test an Knochenmark von Mäusen mutagen.

Basierend auf Phototoxizitäts-Assays unter Verwendung der 3T3-Zelllinie *in vitro* wird davon ausgegangen, dass Acalabrutinib ein niedriges Phototoxizitätsrisiko beim Menschen aufweist.

Toxizität bei wiederholter Gabe

Bei Ratten wurden bei allen Dosisstufen mikroskopische Befunde minimalen bis leichten Schweregrads im Pankreas beobachtet (Blutung/Pigmentierung/Entzündung/Inselzellsfibrose). Minimale bis leichte Befunde ohne Nebenwirkungen wurden in den Nieren (Basophilie der Tubuli, Regeneration der Tubuli und Entzündung) im Rahmen von Studien mit bis zu 6-monatiger Dauer bei Ratten beobachtet, wobei der NOEL (*No Observed Adverse Effect Level*) 30 mg/kg/Tag betrug. Die mittlere Exposition (AUC) beim NOEL bei männlichen und weiblichen Ratten entsprach dem 0,6- bzw. 1-Fachen der klinischen Exposition bei der empfohlenen Dosis von 100 mg zweimal täglich. Der LOEL (*Lowest Observed Adverse Effect Level*), bei dem in der chronischen Studie an Ratten reversible Befunde von Nieren (mäßig-gradige Degeneration der Tubuli) und Leber (Nekrose einzelner Hepatozyten) beobachtet wurden, betrug 100 mg/kg/Tag und entsprach einem Expositionsgrenzwert vom 4,2-Fachen der klinischen Exposition bei der empfohlenen Dosis von 100 mg zweimal täglich. In Studien von 9 Monaten Dauer an Hunden betrug der NOEL 10 mg/kg/Tag, was einer Exposition vom 3-Fachen der klinischen AUC bei der empfohlenen klinischen Dosis entspricht. Eine minimale tubuläre

Tabelle 11. Subgruppenanalyse des PFS (ASCEND-Studie)

	Calquence-Monotherapie		
	n	Hazard-Ratio	95 %-KI
Alle Patienten	155	0,27	(0,18; 0,40)
Del 17p ja nein	28 127	0,18 0,30	(0,07; 0,43) (0,19; 0,47)
TP53-Mutation ja nein	39 113	0,17 0,33	(0,08; 0,37) (0,21; 0,52)
Del 17p- oder TP53-Mutation ja nein	45 108	0,16 0,34	(0,08; 0,34) (0,22; 0,55)
IGHV-Mutation mutiert unmutiert	33 118	0,30 0,28	(0,12; 0,76) (0,18; 0,43)
Del 11q ja nein	39 116	0,35 0,26	(0,16; 0,75) (0,16; 0,41)
Komplexer Karyotyp ja nein	50 97	0,28 0,25	(0,15; 0,53) (0,15; 0,44)

Degeneration in der Niere, leichte Abnahme des Gewichts der Milz und vorübergehende minimale bis leichte Abnahme der Masse an Erythrozyten und Erhöhungen von ALT und ALP wurden bei Hunden bei 30 mg/kg/Tag (dem 9-Fachen der klinischen AUC) beobachtet. Kardiale Toxizitäten wurden bei Ratten (Myokardblutung, -entzündung, -nekrose) und Hunden (perivaskuläre/vasculäre Entzündung) lediglich bei Tieren beobachtet, die während der Studie bei Dosierungen über der maximal tolerierten Dosis (MTD) verendeten. Die Exposition der Ratten und Hunde mit kardiologischen Befunden betrug mindestens das 6,8-Fache bzw. 25-Fache der klinischen AUC. Die Reversibilität der Herzbefunde konnte nicht untersucht werden, da die Befunde erst bei Dosierungen über der MTD beobachtet wurden.

Reproduktionstoxikologie

Bei Expositionen, die etwa dem 10- bzw. 9-Fachen der klinischen AUC der empfohlenen Dosis entsprachen, wurden bei männlichen bzw. weiblichen Ratten keine Auswirkungen auf die Fertilität festgestellt.

Bei Expositionen, die etwa dem 9-Fachen der AUC der empfohlenen Dosis von 100 mg zweimal täglich für Patienten betragen, wurden bei trächtigen Ratten keine Auswirkungen auf die embryofetale Entwicklung und das Überleben festgestellt. In zwei Reproduktionsstudien an Ratten wurde Dystokie (schwieriger/langwieriger Geburtsverlauf) bei Expositionen, die dem > 2,3-Fachen der klinischen Exposition bei 100 mg zweimal täglich entsprachen, beobachtet. Acalabrutinib und sein aktiver Metabolit wurden im Plasma von Rattenfeten nachgewiesen. Acalabrutinib und sein aktiver Metabolit wurden in der Milch säugender Ratten nachgewiesen.

In einer embryofetalen Studie an trächtigen Kaninchen wurden bei Expositionen, die zu einer mütterlichen Toxizität führten und 2,4-fach höher waren als die AUC beim Menschen unter der empfohlenen Dosis, ein verringertes fötales Körpergewicht und eine verzögerte Ossifikation beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Magnesiumstearat (E 470b)
Poly(O-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz

Kapselhülle

Gelatine
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-oxid-hydroxid x H₂O (E 172)
Indigocarmin (E 132)

Drucktinte

Schellack
Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Propylenglycol (E 1520)
Ammoniak-Lösung

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminiumblisterpackungen mit Sonne-/Mond-Symbolen, die entweder 6 oder 8 Hartkapseln enthalten. Packungen mit 56 oder 60 Kapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
5. November 2020

10. STAND DER INFORMATION

November 2021

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN

Packungen mit 60 Kapseln **N 2**

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Für weitere Informationen zu diesen Präparaten wenden Sie sich bitte an die deutsche Vertretung des Zulassungsinhabers:

AstraZeneca GmbH
22876 Wedel
Telefon: 0 41 03 / 70 80
Produktanfragen: 0800 22 88 660
E-Mail: azinfo@astrazeneca.com
www.astrazeneca.de

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt