

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Calquence 100 mg kapsuli ibsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula iebsa fiha 100 mg ta' acalabrutinib.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa (kapsula).

Kapsula iebsa b'korp isfar u kappa blu tad-daqs 1 (20 mm), immarkata b'"ACA 100 mg" b'linka sewda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Calquence bħala monoterapija jew flimkien ma' obinutuzumab huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'lewkimja limfoċitika kronika (*chronic lymphocytic leukaemia* - CLL).

Calquence bħala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'lewkimja limfoċitika kronika (CLL) li rċevew mill-inqas terapija waħda qabel.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'dan il-prodott mediċinali għandu jinbeda u jiġi ssorveljat minn tabib b'esperjenza fl-użu ta' prodotti mediċinali kontra l-kanċer.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hija ta' 100 mg acalabrutinib darbtejn kuljum (ekwivalenti għal doża totali ta' kuljum ta' 200 mg). Irreferi għal informazzjoni tal-preskrizzjoni ta' obinutuzumab għal informazzjoni dwar id-dożaġġ rakkomandat ta' obinutuzumab.

L-intervall tad-doża huwa ta' madwar 12-il siegħa.

It-trattament b'Calquence għandu jitkompla sakemm il-marda tavvanza jew sakemm ikun hemm tossiċità mhux aċċettabbli.

Aġġustamenti fid-doża

Reazzjonijiet avversi

Modifikazzjonijiet fid-doża rakkomandati ta' Calquence għal reazzjonijiet avversi ta' Grad ≥ 3 huma pprovduti fit-Tabella 1.

Tabella 1. Aġġustamenti fid-doża rakkomandati għar-reazzjonijiet avversi*

Reazzjoni avversa	Okkorrenza ta' reazzjoni avversa	Modifikazzjoni fid-doża (Doża tal-bidu = 100 mg bejn wiehed u iehor kull 12-il siegħa)
Tromboċitopenija ta' Grad 3 bi fsada, Tromboċitopenija ta' Grad 4 Jew Newtrogenija ta' Grad 4 li ddu aktar minn 7 ijiem Tossicitajiet mhux ematoloġiċi ta' Grad 3 jew akbar	L-ewwel u t-tieni	Interrompi Calquence Ladarba t-tossicità tkun għaddiet għal Grad 1 jew għal-linja bażi, Calquence jista' jerga' jinbeda b'doża ta' 100 mg bejn wiehed u iehor kull 12-il siegħa
	It-tielet	Interrompi Calquence Ladarba t-tossicità tkun għaddiet għal Grad 1 jew għal-linja bażi, Calquence jista' jerga' jinbeda bi frekwenza mnaqqsata ta' 100 mg darba kuljum
	Ir-raba'	Waqqaf Calquence

*Reazzjonijiet avversi kklassifikati skont il-verżjoni 4.03 tal-Kriterji għat-Terminologija Komuni għall-Avvenimenti Avversi tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (NCI CTCAE).

Interazzjonijiet

Rakkomandazzjonijiet dwar l-użu ta' Calquence ma' inibituri jew indutturi ta' CYP3A u sustanzi li jnaqqsu l-aċidu gastriku huwa pprovdut fit-Tabella 2 (ara sezzjoni 4.5).

Tabella 2. Użu ma' inibituri jew indutturi ta' CYP3A u sustanzi li jnaqqsu l-aċidu gastriku

	Prodott mediċinali mogħti fl-istess ħin	L-użu rakkomandat ta' Calquence
Inibituri ta' CYP3A	Inibitur qawwi ta' CYP3A	Evita l-użu fl-istess ħin. Jekk dawn l-inibituri se jintużaw għal żmien qasir (bħal antiinfettivi sa sebat ijiem), interrompi Calquence.
	Inibitur moderat ta' CYP3A	L-ebda aġġustament fid-doża. Immonitorja l-pazjenti mill-qrib għar-reazzjonijiet avversi jekk qed jiehdu inibituri moderati ta' CYP3A.
	Inibitur ħafif ta' CYP3A	L-ebda aġġustament fid-doża.
Indutturi ta' CYP3A	Induttur qawwi ta' CYP3A	Evita l-użu fl-istess ħin.

Sustanzi li jnaqqsu l-aċidu gastriku	Inibituri tal-pompa tal-proton	Evita l-użu fl-istess ħin.
	Antagonisti tar-riċettur H2	Ħu Calquence sagħtejn qabel (jew 10 sigħat wara) li tiegħu antagonist tar-riċettur H2.
	Antaċidi	L-intervall bejn it-teħid tal-prodotti mediċinali għandu jkun mill-inqas sagħtejn.

Doża maqbuża

Jekk pazjent jaqbeż doża ta' Calquence b'aktar minn 3 sigħat, il-pazjent għandu jiġi avżat biex jiehu d-doża li jmiss fil-ħin skedat regolari tiegħu. M'għandhiex tittiehed doża doppja ta' Calquence biex wiehed ipatti għal kull doża li jkun nesa jiehu.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal pazjenti anzjani (li għandhom ≥ 65 sena) (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

Ma sar l-ebda studju kliniku speċifiku f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi hafif jew moderat ġew ittrattati fl-istudji kliniċi ta' Calquence. M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi hafif jew moderat (tneħħija tal-kreatinina ta' aktar minn 30 mL/min). L-idratazzjoni għandha tinzamm, u l-livelli ta' kreatinina fis-seru għandhom jiġu mmonitorjati kull tant żmien. Calquence għandu jingħata lil pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever (tneħħija tal-kreatinina ta' < 30 mL/min) biss jekk il-benefiċċju jkun akbar mir-riskju u dawn il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali ta' tossiċità. M'hemmx *data* f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever jew pazjenti fuq dijaliżi (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Mhux rakkomandat aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif jew moderat (Child-Pugh A, Child-Pugh B, jew bilirubina totali bejn 1.5-3 darbiet aktar mill-ogħla limitu tan-normal [ULN] u kwalunkwe AST). Madankollu, pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali ta' tossiċità. Mhux rakkomandat li tuża Calquence f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (Child-Pugh C jew bilirubina totali >3 darbiet aktar mill-ULN u kwalunkwe AST) (ara sezzjoni 5.2).

Mard kardijaku sever

Pazjenti b'mard kardjovaskulari sever ġew esklużi mill-istudji kliniċi ta' Calquence.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Calquence fit-tfal u fl-adolexxenti minn età 0 sa 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Calquence huwa għal użu orali. Il-kapsuli għandhom jinbelgħu sħaħ mal-ilma bejn wieħed u ieħor fl-istess hin kuljum, mal-ikel jew fuq stonku vojta (ara sezzjoni 4.5). Il-kapsuli m'għandhomx jintmagħdu, jinħallu jew jinfethu peress li dan jista' jaffettwa l-assorbiment tal-prodott mediċinali fil-ġisem.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Emorraġija

Avvenimenti emorraġiċi ewlenin li jinkludu s-sistema nervuża ċentrali u emorraġija gastrointestinali, uħud b'riżultat fatali, seħħew f'pazjenti b'tumuri malinni ematoloġiċi ttrattati b'monoterapija ta' Calquence u flimkien ma' obinutuzumab. Dawn l-avvenimenti seħħew f'pazjenti kemm bi kif ukoll mingħajr tromboċitopenija. B'mod ġenerali, l-avvenimenti ta' fsada kienu avvenimenti inqas severi li jinkludu tbenġil u petekji (ara sezzjoni 4.8).

Il-mekkaniżmu għall-avvenimenti ta' fsada mhux mifhum sew.

Pazjenti li jirċievu sustanzi antitrombotiċi jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' emorraġija. Oqgħod attent meta tuża sustanzi antitrombotiċi u kkunsidra monitoraġġ addizzjonali għal sinjali ta' fsada meta l-użu fl-istess hin ikun medikament meħtieġ. Warfarin jew antagonisti oħra tal-vitamina K m'għandhomx jingħataw flimkien ma' Calquence.

Ikkunsidra l-benefiċċju u r-riskju li twaqqaf Calquence għal mill-inqas 3 ijiem qabel u wara l-operazzjoni.

Infezzjonijiet

Infezzjonijiet serji (batteriči, virali jew fungali), inklużi avvenimenti fatali seħħew f'pazjenti b'tumuri malinni ematoloġiċi ttrattati b'monoterapija ta' Calquence u flimkien ma' obinutuzumab. Dawn l-infezzjonijiet seħħew l-aktar fin-nuqqas ta' newtrogenija ta' Grad 3 jew 4, b'infezzjoni newtrogenika li ġiet irrappurtata f'1.9 % tal-pazjenti kollha. Seħħew infezzjonijiet minħabba attivazzjoni mill-ġdid tal-virus tal-epatite B (HBV) u tal-virus tal-herpes zoster (HZV), aspergillozi u lewkoencefalopatija multifokali progressiva (*progressive multifocal leukoencephalopathy* - PML) (ara sezzjoni 4.8).

Attivazzjoni virali mill-ġdid

Ġew irrappurtati każijiet ta' attivazzjoni virali mill-ġdid tal-epatite B f'pazjenti li kienu qed jirċievu Calquence. L-istat tal-virus tal-epatite B (HBV) għandu jiġi stabbilit qabel ma jinbada t-ttrattament b'Calquence. Jekk il-pazjenti jkollhom seroloġija pożittiva għall-epatite B, għandu jiġi kkonsultat espert fil-mard tal-fwied qabel ma jinbada t-ttrattament u l-pazjent għandu jiġi mmonitorjat u mmaniġġjat skont standards mediċi lokali biex tiġi evitata attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B.

Ġew irrappurtati każijiet ta' lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML) li wħud minnhom kienu fatali wara l-użu ta' Calquence fil-kuntest ta' terapija immunosoppressiva fil-passat jew fl-istess ħin. It-tobba għandhom jikkunsidraw PML fid-dijanjożi differenzjali f'pazjenti b'sinjali jew sintomi newroloġiċi, konjittivi jew ta' mġiba ġodda jew li qed imorru għall-agħar. Jekk ikun hemm suspett ta' PML, għandhom isiru evalwazzjonijiet dijanjostiċi xierqa u t-trattament b'Calquence għandu jiġi sospiż sakemm tiġi eskluża PML. Jekk ikun hemm xi dubju, għandha tiġi kkunsidrata referenza għal newrologu u miżuri dijanjostiċi xierqa għal PML li jinkludu sken tal-MRI preferibbilment b'ittestjar ta' kuntrast u ta' fluwidu ċerebrospinali (CSF) għal DNA Virali JC u valutazzjonijiet newroloġiċi ripetuti.

Ikkunsidra profilassi skont l-istandard ta' kura f'pazjenti li huma f'riskju akbar ta' infezzjonijiet opportunistiċi. Immonitorja l-pazjenti għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni u ttratta kif medikament xieraq.

Ċitopeniji

Ċitopeniji ta' Grad 3 jew 4 li ħarġu mat-trattament, inklużi newtrogenija, anemija u tromboċitopenija, seħħew f'pazjenti b'tumuri malinni ematoloġiċi ttrattati b'monoterapija ta' Calquence u flimkien ma' obinutuzumab. Immonitorja l-għadd shiħ tad-demem kif indikat medikament (ara sezzjoni 4.8).

Tumuri malinni primarji oħra

Tumuri malinni primarji oħra, inklużi kanċers tal-ġilda u mhux tal-ġilda, seħħew f'pazjenti b'tumuri malinni ematoloġiċi ttrattati b'monoterapija ta' Calquence u flimkien ma' obinutuzumab. Kanċers tal-ġilda ġew irrappurtati b'mod komuni. Immonitorja l-pazjenti għall-preżenza ta' kanċers tal-ġilda u rrakkomanda protezzjoni mill-esponiment għax-xemx (ara sezzjoni 4.8).

Fibrillazzjoni atrijali

Fibrillazzjoni atrijali/tahbit atrijali irregolari seħħew f'pazjenti b'tumuri malinni ematoloġiċi ttrattati b'monoterapija ta' Calquence u flimkien ma' obinutuzumab. Immonitorja għal sintomi (eż., palpazzjonijiet, sturdament, sinkope, uġiġħ fis-sider, dispnea) ta' fibrillazzjoni atrijali u tahbit atrijali irregolari u ikseb ECG kif indikat medikament (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.2). F'pazjenti li jiżviluppaw fibrillazzjoni atrijali waqt terapija b'Calquence, għandha ssir valutazzjoni bir-reqqa tar-riskju ta' mard tromboemboliku. F'pazjenti b'riskju għoli ta' mard tromboemboliku, għandu jiġi kkunsidrat trattament ikkontrollat b'mod strett b'sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demem u għażliet alternattivi ta' trattament għal Calquence.

Prodotti mediċinali oħra

L-għoti flimkien ta' inibituri qawwija ta' CYP3A ma' Calquence jista' jwassal għal żieda fl-esponiment għal acalabrutinib u konsegwentement riskju oġġla ta' tossiċità. Għall-kuntrarju, l-għoti flimkien ta' indutturi ta' CYP3A jista' jwassal għal esponiment imnaqqas għal acalabrutinib u konsegwentement riskju ta' nuqqas ta' effikaċja. L-użu konkomitanti ma' inibituri qawwija ta' CYP3A għandu jiġi evitat. Jekk dawn l-inibituri se jintużaw għal perjodu ta' żmien qasir (bħal antiinfettivi sa sebat ijiem), it-trattament b'Calquence għandu jiġi interrott. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali ta' tossiċità jekk jintuża inibitur moderat ta' CYP3A (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5). L-użu konkomitanti ma' indutturi qawwija ta' CYP3A4 għandu jiġi evitat minħabba riskju għal nuqqas ta' effikaċja.

Calquence fih sodium

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol ta' sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri, essenzjalment huwa "mingħajr sodium".

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Acalabrutinib u l-metabolit attiv tiegħu huma primarjament metabolizzati mill-enzima 3A4 taċ-ċitokromu P450 (CYP3A4), u ż-żewġ sustanzi huma substrati għal P-gp u proteina ta' reżistenza għall-kanċer tas-sider (breast cancer resistance protein).

Sustanzi attivi li jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' acalabrutinib

Inibituri ta' CYP3A/P-gp

L-għoti flimkien ma' inibitur qawwi ta' CYP3A/P-gp (200 mg itraconazole darba kuljum għal 5 ijiem) zied is- C_{max} u l-AUC ta' acalabrutinib bi 3.9 u 5.0 darbiet f'individwi b'saħħithom (N=17), rispettivament.

L-użu konkomitanti ma' inibituri qawwija ta' CYP3A/P-gp għandu jiġi evitat. Jekk l-inibituri qawwija ta' CYP3A/P-gp (eż., ketoconazole, conivaptan, clarithromycin, indinavir, itraconazole, ritonavir, telaprevir, posaconazole, voriconazole) se jintużaw għal żmien qasir, it-trattament b'Calquence għandu jiġi interrott (ara sezzjoni 4.2).

L-għoti flimkien ma' inibituri moderati ta' CYP3A (400 mg fluconazole bhala doża waħda jew 200 mg isavuconazole bhala doża ripetuta għal 5 ijiem) f'individwi b'saħħithom zied is- C_{max} u l-AUC b'1.4 darbiet sa darbtejn filwaqt li s- C_{max} u l-AUC tal-metabolit attiv ACP-5862 naqqsu b'0.65 darbiet sa 0.88 darbiet meta mqabbel ma' acalabrutinib meta ngħata f'doża waħdu. Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament tad-doża flimkien ma' inibituri moderati ta' CYP3A. Immonitorja l-pazjenti mill-qrib għal reazzjonijiet avversi (ara Sezzjoni 4.2).

Sustanzi attivi li jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' acalabrutinib

Indutturi ta' CYP3A

L-għoti flimkien ta' induttur qawwi ta' CYP3A (600 mg rifampicin darba kuljum għal 9 ijiem) naqqas is- C_{max} u l-AUC ta' acalabrutinib bi 68 % u 77 % f'individwi b'saħħithom (N=24), rispettivament.

L-użu konkomitanti ma' indutturi qawwija tal-attività ta' CYP3A (eż., phenytoin, rifampicin, carbamazepine) għandu jiġi evitat. It-trattament konkomitanti ma' St. John's wort, li jista' jnaqqas b'mod mhux prevedibbli l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' acalabrutinib, għandu jiġi evitat.

Prodotti mediċinali li jnaqqsu l-aċidu gastriku

Is-solubbiltà ta' acalabrutinib tonqos maż-żieda fil-pH. L-għoti flimkien ta' acalabrutinib ma' antaċidu (1 g calcium carbonate) naqqas l-AUC ta' acalabrutinib bi 53 % f'individwi b'saħħithom. L-għoti flimkien ma' inibitur tal-pompa tal-proton (40 mg omeprazole għal 5 ijiem) naqqas l-AUC ta' acalabrutinib bi 43 %.

Jekk ikun meħtieġ trattament b'sustanza li tnaqqas l-aċidu, ikkunsidra li tuża antaċidu (eż., calcium carbonate), jew antagonist tar-riċettur H2 (eż., ranitidine jew famotidine). Għall-użu ma' antaċidi, l-intervall bejn it-teħid tal-prodott mediċinali għandu jkun ta' mill-inqas sagħtejn (ara sezzjoni 4.2). Għal antagonist tar-riċettur H2, hu Calquence sagħtejn qabel (jew 10 sigħat) wara li tieħu l-antagonist tar-riċettur H2 (jew 10 sigħat wara li tieħdu).

Minhabba l-effett fit-tul tal-inibituri tal-pompa tal-proton, is-separazzjoni ta' doži b'inibituri tal-pompa tal-proton tista' ma teliminax l-interazzjoni ma' Calquence u għalhekk l-użu konkomitanti għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.2).

Sustanzi attivi li l-koncentrazzjonijiet fil-plażma tagħhom jistgħu jinbidlu minn Calquence

Sottostrati ta' CYP3A

Abbaži ta' *data in vitro*, ma jistax jiġi eskluż li acalabrutinib huwa inibitur ta' CYP3A4 fil-livell intestinali u jista' jżid l-esponiment għal substrati ta' CYP3A4 li huma sensitivi għall-metaboliżmu ta' CYP3A fil-musrana. Għandha tiġi eżerċitata l-kawtela jekk acalabrutinib jingħata flimkien ma' substrati ta' CYP3A4 b'medda terapewtika dejqa mill-ħalq (eż., cyclosporine, ergotamine, pimozone).

Effett ta' acalabrutinib fuq sottostrati ta' CYP1A2

Studji *in vitro* jindikaw li acalabrutinib jinduċi CYP1A2. L-għoti flimkien ta' acalabrutinib ma' sottostrati ta' CYP1A2 (eż., theophylline, kafeina) jista' jnaqqas l-esponiment tagħhom.

Effetti ta' acalabrutinib u l-metabolit attiv tiegħu, ACP-5862, fuq is-sistemi tat-trasport tal-prodott mediċinali

Acalabrutinib jista' jżid l-esponiment għal sottostrati ta' BCRP li jingħataw flimkien (eż., methotrexate) permezz ta' inibizzjoni ta' BCRP intestinali (ara sezzjoni 5.2). Biex jiġi minimizzat il-potenzjal ta' interazzjoni fil-passaġġ gastrointestinali (GI), is-sottostrati ta' BCRP ta' medda terapewtika dojq orali bħal methotrexate għandhom jittieħdu mill-inqas 6 sigħat qabel jew wara acalabrutinib.

ACP-5862 jista' jżid l-esponiment għal sottostrati ta' MATE1 li jingħataw flimkien (eż., metformin) permezz ta' inibizzjoni ta' MATE1 (ara sezzjoni 5.2). Pazjenti li jkunu qed jieħdu prodotti mediċinali konkomitanti b'dispożizzjoni li tiddependi fuq MATE1 (eż., metformin) għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali ta' tibdil fit-tollerabbiltà b'riżultat ta' żieda fl-esponiment tal-mediċina konkomitanti waqt li jkunu qed jirċievu Calquence.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jista' jkollhom it-tfal

Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jingħataw parir biex jevitaw li johorġu tqal waqt li jkunu qed jirċievu Calquence.

Tqala

M'hemmx *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta' acalabrutinib f'nisa tqal. Abbaži ta' sejbiet minn studji f'annimali, jista' jkun hemm riskju għall-fetu minn esponiment għal acalabrutinib waqt it-tqala. Ġiet

osservata distoċja (hłas diffiċli jew imtawwal) fil-far u l-ġhoti lil fniek tqal ġie assoċjat ma' tkabbir imnaqqas tal-fetu (ara sezzjoni 5.3).

Calquence m'għandux jingħata waqt it-tqala hliet meta jkun hemm bżonn speċifiku tat-trattament b'acalabrutinib minħabba l-kundizzjoni klinika tal-mara.

Treddiġh

Mhux magħruf jekk acalabrutinib huwiex eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem. M'hemmx *data* dwar l-effett ta' acalabrutinib fuq it-tarbija li titredda' jew fuq il-produzzjoni tal-halib. Acalabrutinib u l-metabolit attiv tiegħu kienu prezenti fil-halib ta' firien li kienu qed ireddgħu. Ir-riskju għat-tarbija li titredda' mhux eskluż. Ommijiet li qed ireddgħu għandhom jiġu avżati biex ma jreddgħux waqt trattament b'Calquence u għal jumejn wara li jkunu rċevew l-aħħar doża.

Fertilità

M'hemm l-ebda *data* dwar l-effett ta' Calquence fuq il-fertilità tal-bniedem. Fi studju mhux kliniku ta' acalabrutinib fil-firien irġiel u nisa, ma ġie osservat l-ebda effett avvers fuq il-parametri tal-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Calquence m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, matul it-trattament b'acalabrutinib, ġew irrappurtati għeja u sturdament u pazjenti li jesperjenzaw dawn is-sintomi għandhom jiġu avżati biex ma jsuqux jew ihaddmu magni sakemm is-sintomi jbattu.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Mill-1040 pazjent ittrattati b'monoterapija b'Calquence, l-aktar reazzjonijiet avversi għall-medicina (ADRs) komuni ($\geq 20\%$) ta' kwalunkwe grad irrappurtati fil-pazjenti kienu infezzjoni (66.7%), uġiġh ta' ras (37.8%), dijarea (36.7%), tbenġil (34.1%), uġiġh muskuloskeletaliku (33.1%), dardir (21.7%), għeja (21.3%), sogħla (21%) u raxx (20.3%). Ir-reazzjonijiet avversi għall-medicina ta' Grad ≥ 3 li ġew irrappurtati bl-aktar mod komuni ($\geq 5\%$) kienu infezzjoni (17.6%), lewkopenija (14.3%), newtrogenija (14.2%), u anemija (7.8%).

Mill-223 pazjent ittrattati b'terapija kombinata ta' Calquence, l-ADRs l-aktar komuni ($\geq 20\%$) ta' kwalunkwe grad irrappurtati fil-pazjenti kienu infezzjoni (74%), uġiġh muskuloskeletaliku (44.8%), dijarea (43.9%), uġiġh ta' ras (43%), lewkopenija (31.8%), newtrogenija (31.8%), sogħla (30.5%), għeja (30.5%), artralġja (26.9%), dardir (26.9%), sturdament (23.8%), u stitikezza (20.2%). Ir-reazzjonijiet avversi għall-medicina ta' Grad ≥ 3 li ġew irrappurtati bl-aktar mod komuni ($\geq 5\%$) kienu lewkopenija (30%), newtrogenija (30%), infezzjoni (21.5%), tromboċitopenija (9%) u anemija (5.8%).

Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi għall-medicina (ADRs) li ġejjin ġew identifikati fi studji kliniċi b'pazjenti li rċevew Calquence bhala trattament għal tumuri malinni ematoloġiċi. It-tul medjan tat-trattament ta' Calquence tul is-sett tad-*data* miġbur kien ta' 26.2 xhur.

Ir-reazzjonijiet avversi għall-medicina huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi (SOC) f' MedDRA. F'kull sistema tal-klassifika tal-organi, ir-reazzjonijiet avversi għall-medicina huma mnizzla skont il-frekwenza, bl-aktar reazzjonijiet frekwenti l-ewwel. Barra minn hekk, il-kategorija tal-frekwenza korrispondenti għal kull ADR hija definita bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($> 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont il-gravità tagħhom, bl-aktar gravi jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 3. Reazzjonijiet avversi għall-medicina* ta' pazjenti b'tumuri malinni ematoloġiċi ttrattati b'monoterapija b'acalabrutinib (n=1040)

SOC ta' MedDRA	Terminu ta' MedDRA	Frekwenza Ġenerali (il-grad i kollha ta' CTCAE)	Frekwenza ta' CTCAE Grad ≥ 3 [†]
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju	Komuni ħafna (22%)	0.8 %
	Sinusite	Komuni ħafna (10.7%)	0.3 %
	Pulmonite	Komuni (8.7%)	5.1 %
	Infezzjoni fl-apparat tal-awrina	Komuni (8.5%)	1.5 %
	Nazofaringite	Komuni (7.4%)	0 %
	Bronkitie	Komuni (7.6%)	0.3 %
	Infezzjonijiet virali tal-herpes [†]	Komuni (5.9%)	0.7 %
	Infezzjonijiet tal-Aspergillus [†]	Mhux komuni (0.5%)	0.4 %
	Attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B	Mhux komuni (0.1%)	0.1 %
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati	Tumuri malinni primarji oħra [†]	Komuni ħafna (12.2%)	4.1 %
	Tumur malinn tal-ġilda mhux melanoma [†]	Komuni (6.6%)	0.5 %
	SPM minbarra melanoma mhux tal-ġilda [†]	Komuni (6.5%)	3.8 %
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtropenija [†]	Komuni ħafna (15.7%)	14.2 %
	Anemija [†]	Komuni ħafna (13.8%)	7.8 %
	Tromboċitopenija [†]	Komuni (8.9%)	4.8 %
	Limfocitozi	Mhux komuni (0.3%)	0.2 %
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Sindrome ta' Liżi tat-Tumur [±]	Mhux komuni (0.5 %)	0.4 %
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiġħ ta' ras	Komuni ħafna (37.8%)	1.1 %
	Sturdament	Komuni ħafna (13.4%)	0.2 %

Disturbi fil-qalb	Fibrillazzjoni atrijali/Taħbit atrijali irregolari [†]	Komuni (4.4%)	1.3 %
Disturbi vaskulari	Tbengil [†]	Komuni hafna (34.1%)	0 %
	Kontużjoni	Komuni hafna (21.7%)	0 %
	Petekki	Komuni hafna (10.7%)	0 %
	Ekkimozi	Komuni (6.3%)	0 %
	Emorraġija/ematoma [†]	Komuni hafna (12.6%)	1.8 %
	Emorraġija gastrointestinali	Komuni (2.3%)	0.6 %
	Emorraġija ġol-kranju	Komuni (1%)	0.5 %
	Pressjoni għolja [†]	Komuni (7.6%)	3.5%
	Epistassi	Komuni (7%)	0.3 %
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea	Komuni hafna (36.7%)	2.6 %
	Nawsja	Komuni hafna (21.7%)	1.2 %
	Stitikezza	Komuni hafna (14.5%)	0.1 %
	Rimettar	Komuni hafna (13.3%)	0.9 %
	Ugħigh addominali [†]	Komuni hafna (12.5%)	1 %
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Raxx [†]	Komuni hafna (20.3 %)	0.6 %
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Ugħigh muskoluskeletriċi [†]	Komuni hafna (33.1%)	1.5 %
	Artralġja	Komuni hafna (19.1%)	0.7 %
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Gheja	Komuni hafna (21.3%)	1.7 %
	Astenija	Komuni (5.3%)	0.8 %
Investigazzjonijiet[¶] (Sejbiet ibbażati fuq ir-riżultati tat-testijiet) [¶]	Tnaqqis fl-emoglobina [§]	Komuni hafna (42.6%)	10.1 %
	Tnaqqis fl-għadd assolut tan-newtrofili [§]	Komuni hafna (41.8%)	20.7 %
	Tnaqqis fil-pjastrini [§]	Komuni hafna (31.1%)	6.9 %

^{*}Skont il-verżjoni 4.03 tal-Kriterji għat-Terminoloġija Komuni għall-Avvenimenti Avversi tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (NCI CTCAE).

[†]Jinkludi terminu ta' ADR multiplu.

[‡]Każ wiehed ta' Sindrome ta' Liżi tat-Tumur ikkawżat mill-medicina ġie osservat fil-fergħa ta' acalabrutinib fl-Istudju ASCEND.

[§]Tirrappreżenta l-inċidenza ta' sejbiet tal-laboratorju, mhux ta' avvenimenti avversi rrappurtati.

[¶] Ippreżentati bhala valuri tal-grad ta' CTCAE.

Tabella 4. Reazzjonijiet avversi għall-medicina* ta' pazjenti b'tumuri malinni ematoloġiċi ttrattati b'terapija kombinata ta' acalabrutinib (n=223)

SOC ta' MedDRA	Terminu ta' MedDRA	Frekwenza Ġenerali (il-grad kollha ta' CTCAE)	Frekwenza ta' CTCAE Grad ≥ 3 [†]
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju	Komuni ħafna (31.4%)	1.8 %
	Sinusite	Komuni ħafna (15.2%)	0.4 %
	Nażofaringite	Komuni ħafna (13.5%)	0.4 %
	Infezzjoni fl-apparat tal-awrina	Komuni ħafna (13%)	0.9 %
	Pulmonite	Komuni ħafna (10.8%)	5.4 %
	Bronkite	Komuni (9.9%)	0 %
	Infezzjonijiet virali tal-herpes [†]	Komuni (6.7%)	1.3 %
	Lewkoencefalopatija multifokali progressiva	Mhux komuni (0.4%)	0.4 %
	Attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B	Mhux komuni (0.9%)	0.1 %
	Infezzjonijiet tal-Aspergillus [†]	Rari ħafna (0%)	0 %
Neoplazmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati	Tumuri malinni primarji oħra [†]	Komuni ħafna (13%)	4.0 %
	Tumur malinn tal-ġilda mhux melanoma [†]	Komuni (7.6%)	0.4 %
	SPM minbarra melanoma mhux tal-ġilda [†]	Komuni (6.3%)	3.6 %
Disturbi tad-demmu u tas-sistema limfatika	Newtropenija [†]	Komuni ħafna (31.8 %)	30 %
	Tromboċitopenija [†]	Komuni ħafna (13.9 %)	9 %
	Anemija [†]	Komuni ħafna (11.7 %)	5.8 %
	Limfoċitozi	Mhux komuni (0.4 %)	0.4 %
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Sindrome ta' liżi tat-tumur [±]	Mhux komuni (1.8 %)	1.3 %
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiġħ ta' ras	Komuni ħafna (43 %)	0.9 %
	Sturdament	Komuni ħafna (23.8 %)	0 %
Disturbi fil-qalb	Fibrillazzjoni atrijali/taħbit atrijali irregolari [†]	Komuni (3.1 %)	0.9 %
Disturbi vaskulari	Tbengil [†]	Komuni ħafna (38.6 %)	0 %
	Kontużjoni	Komuni ħafna (27.4 %)	0 %
	Petekki	Komuni ħafna (11.2 %)	0 %
	Ekkimozi	Komuni (3.1 %)	0 %

	Emorraġija/ematoma [†]	Komuni ħafna (17.5 %)	1.3 %
	Emorraġija gastrointestinali	Komuni (3.6 %)	0.9 %
	Emorraġija ġol-kranju	Mhux komuni (0.9 %)	0 %
	Pressjoni għolja [†]	Komuni ħafna (13.5%)	3.6%
	Epistassi	Komuni (8.5 %)	0 %
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea	Komuni ħafna (43.9 %)	4.5 %
	Nawsja	Komuni ħafna (26.9 %)	0 %
	Stitikezza	Komuni ħafna (20.2 %)	0 %
	Rimettar	Komuni ħafna (19.3 %)	0.9 %
	Uġiġh addominali [†]	Komuni ħafna (14.8 %)	1.3 %
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Raxx [†]	Komuni ħafna (30.9 %)	1.8 %
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Uġiġh muskoluskeletriku [†]	Komuni ħafna (44.8 %)	2.2 %
	Artralġja	Komuni ħafna (26.9 %)	1.3 %
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Gheja	Komuni ħafna (30.5 %)	1.8 %
	Astenija	Komuni (7.6 %)	0.4 %
Investigazzjonijiet[¶] (Sejbiet ibbażati fuq ir-riżultati tat-testijiet)	Tnaqqis fl-għadd assolut tan-newtrofili [§]	Komuni ħafna (57.4 %)	35 %
	Tnaqqis fil-pjastrini [§]	Komuni ħafna (46.2 %)	10.8 %
	Tnaqqis fl-emoglobina [§]	Komuni ħafna (43.9 %)	9 %

* Skont il-verżjoni 4.03 tal-Kriterji għat-Terminoloġija Komuni għall-Avvenimenti Avversi tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (NCI CTCAE).

[†] Jinkludi terminu ta' ADR multiplu.

[‡] Każ wieħed ta' Sindrome ta' Lizi tat-Tumur ikkawżat mill-medicina ġie osservat fil-fergħa ta' acalabrutinib fl-Istudju ASCEND.

[§] Tirrappreżenta l-incidenza ta' sejbiet tal-laboratorju, mhux ta' avvenimenti avversi rappurtati.

[¶] Ippreżentati bħala valuri tal-grad ta' CTCAE.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

Twaqqif u tnaqqis fid-doża minħabba reazzjonijiet avversi

Mill-1,040 pazjent ittrattati b' monoterapija b' Calquence, it-twaqqif minħabba reazzjonijiet avversi kien irrappurtat f' 9.3 % tal-pazjenti. Dawn ir-reazzjonijiet avversi ewlenin kienu jinkludu pulmonite, tromboċitopenija u dijarea. Tnaqqis fid-doża minħabba reazzjonijiet avversi kien irrappurtat f' 4.2 % tal-

pazjenti. Dawn ir-reazzjoinjiet avversi ewlenin kienu jinkludu attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B, sepsi u dijarea.

Mill-223 pazjent itttrattati bil-kombinazzjoni ta' Calquence, it-twaqqif minhabba reazzjonijiet avversi kien irrappurtat f' 10.8 % tal-pazjenti. Dawn ir-reazzjonijiet avversi ewlenin kienu jinkludu pulmonite, tromboċitopenija u dijarea. Tnaqqis fid-doża minhabba reazzjonijiet avversi kien irrappurtat f' 6.7 % tal-pazjenti. Dawn ir-reazzjoinjiet avversi ewlenin kienu jinkludu newtrogenija, dijarea u rimettar.

Anzjani

Mill-1040 pazjent fi studji kliniċi ta' monoterapija b'Calquence, 41 % kellhom aktar minn 65 sena u inqas minn 75 sena u 22 % kellhom 75 sena jew aktar. Ma giet osservata l-ebda differenza klinikament rilevanti fis-sigurtà jew l-effikaċja bejn pazjenti li kellhom ≥ 65 sena u iżgħar.

Mill-223 pazjent fi studji kliniċi ta' Calquence flimien ma' terapija b'obinutuzumab, 47 % kellhom aktar minn 65 sena u inqas minn 75 sena u 26 % kellhom 75 sena jew aktar. Ma giet osservata l-ebda differenza klinikament rilevanti fis-sigurtà jew fl-effikaċja bejn pazjenti li kellhom ≥ 65 sena u iżgħar.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda trattament speċifiku għal doża eċċessiva ta' acalabrutinib u s-sintomi ta' doża eċċessiva ma ġewx stabbiliti. F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet avversi u għandu jinbeda trattament sintomatiku xieraq.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, inibituri tal-proteina kinażi, Kodiċi ATC: L01XE5.

Mekkanizmu ta' azzjoni

Acalabrutinib huwa inibitur selettiv ta' Bruton tyrosine kinase (BTK). BTK hija molekula li tagħti sinjali tar-riċettur tal-antiġen taċ-ċellula B (BCR) u tal-passaġġi tar-riċettur taċ-ċitokina. F'ċelluli B, l-għoti ta' sinjali ta' BTK jirriżulta fis-sopravivenza u l-proliferazzjoni taċ-ċellula B, u huwa mehtieg għal adegzjoni ċellulari, traffikar, u kimotassi.

Acalabrutinib u l-metabolit attiv tiegħu, ACP-5862, jiffurmaw rabta kovalenti ma' residwu ta' cysteine fis-sit attiv ta' BTK, li jwassal għal inattivazzjoni irriversibbli ta' BTK b'interazzjonijiet minimi *off-target*.

Effetti farmakodinamiċi

F'pazjenti b'tumuri malinni tač-ċellula B li ngħataw acalabrutinib 100 mg darbtejn kuljum, l-okkupanza medja fi stat fiss ta' BTK ta' $\geq 95\%$ fid-demm periferali nżammet fuq perjodu ta' 12-il siegħa, li rriżulta f'inattivazzjoni ta' BTK matul l-intervall ta' dożaġġ rakkomandat.

Elettrofizjoloġija kardijaka

L-effett ta' acalabrutinib fuq l-intervall QTc ġie evalwat f'46 individwu rġiel u nisa b'saħħithom fi studju bir-reqqa tal-QT randomizzat double-blind, bi placebo u kontrolli pożittivi. F'doża supratherapewtika, 4 darbiet aktar mid-doża massima rakkomandata, Calquence ma tawwalx l-intervall QT/QTc sa xi punt klinikament rilevanti (eż., mhux aktar minn jew daqs 10 ms) (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8 u 5.3).

Effikaċja klinika u sigurtà

Pazjenti b'CLL mhux ittrattata minn qabel

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Calquence f'CLL mhux ittrattata minn qabel ġew evalwati fi studju randomizzat, multiċentriku, bi prova miftuħa ta' Fazi 3 (ELEVATE-TN) li kien jinkludi 535 pazjent. Il-pazjenti rċevew Calquence flimkien ma' obinutuzumab, monoterapija b'Calquence, jew obinutuzumab flimkien ma' chlorambucil. Pazjenti ta' 65 sena jew aktar, jew bejn 18 u 65 sena b'kundizzjonijiet mediċi koeżistenti, kienu inklużi f'ELEVATE-TN, 27.9 % tal-pazjenti kellhom CrCl ta' inqas minn < 60 mL/min. Mill-pazjenti li kellhom < 65 sena, 16.1 % kellhom punteġġ medju tas-CIRS-G ta' 8. L-istudju ppermetta lill-pazjenti jirċievu agenti antitrombotiċi. Il-pazjenti li kienu jeħtieġu antikoagulazzjoni b'warfarin jew antagonisti tal-vitamina K ekwivalenti kienu esklużi.

Il-pazjenti kienu randomizzati fi proporzjon ta' 1:1:1 fi 3 fergħat biex jirċievu

- Calquence flimkien ma' obinutuzumab (Calquence+G): Calquence 100 mg ingħata darbtejn kuljum b'bidu f'Ċiklu Jum 1 sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli. Obinutuzumab ingħata b'bidu f'Ċiklu 2 Jum 1 għal massimu ta' 6 ċikli ta' trattament. Obinutuzumab 1,000 mg ingħata f'Jiem 1 u 2 (100 mg f'Jum 1 u 900 mg f'Jum 2), 8 u 15 ta' Ċiklu 2 segwiti minn 1,000 mg f'Jum 1 ta' Ċikli 3 sa 7. Kull ċiklu kien ta' 28 jum.
- Monoterapija b'Calquence: Calquence 100 mg ingħata darbtejn kuljum sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli.
- Obinutuzumab flimkien ma' chlorambucil (GClb): Obinutuzumab u chlorambucil ingħataw għal massimu ta' 6 ċikli ta' trattament. Obinutuzumab 1,000 mg ingħata f'Jiem 1 u 2 (100 mg f'Jum 1 u 900 mg f'Jum 2), 8 u 15 ta' Ċiklu 1 segwiti minn 1,000 mg f'Jum 1 ta' Ċikli 2 sa 6. Chlorambucil 0.5 mg/kg ingħata f'Jiem 1 u 15 ta' Ċikli 1 sa 6. Kull ċiklu kien ta' 28 jum.

Il-pazjenti ġew stratifikati skont l-istat ta' mutazzjoni ta' tneħħija ta' 17p (preżenza kontra assenza), l-istat ta' prestazzjoni ECOG (0 jew 1 kontra 2) u r-reġjun ġeografiku (l-Amerika ta' fuq u l-Ewropa tal-Punent kontra Oħrajn). Wara l-konferma tal-progressjoni tal-marda, 45 pazjent randomizzati fil-fergħa ta' GClb qalbu għall-monoterapija b'Calquence. Tabella 5 tiġbor fil-qosor id-demografija fil-linja bażi u l-karatteristiċi tal-marda tal-popolazzjoni tal-istudju.

Tabella 5. Karatteristiċi tal-pazjent fil-linja bażi f'pazjenti (ELEVATE-TN) b'CLL mhux ittrattata minn qabel

Karatteristika	Calquence flimkien ma' obinutuzumab N=179	Monoterapija b'Calquence N=179	Obinutuzumab flimkien ma' chlorambucil N=177
----------------	--	-----------------------------------	---

Ètà, snin; medjan (medda)	70 (41-88)	70 (44-87)	71 (46-91)
Raġel; %	62	62	59.9
Kawkasi; %	91.6	95	93.2
Stat ta' prestazzjoni ECOG ta' 0-1; %	94.4	92.2	94.4
Žmien medjan mid-dijanjoži (xhur)	30.5	24.4	30.7
Mard ta' massa bin-nodi ≥ 5 cm; %	25.7	38	31.1
Ċitogenetiċi/Kategorija FISH; %			
Thassir ta' 17p	9.5	8.9	9
Thassir ta' 11q	17.3	17.3	18.6
Mutazzjoni TP53	11.7	10.6	11.9
IGHV mingħajr mutazzjoni	57.5	66.5	65.5
Karjotip kumpless (≥ 3 anormalitajiet)	16.2	17.3	18.1
L-istadju Rai; %			
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

Il-punt ahhari primarju kienet is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) tal-fergħa ta' Calquence+G kontra l-fergħa ta' GClb kif evalwat minn Kumitat ta' Reviżjoni Indipendenti (IRC) skont il-kriterji tal-Workshop Internazzjonali dwar il-Lewkimja Limfoċitika Kronika (IWCLL) 2008 b'inkorporazzjoni tal-kjarifika għal limfoċitoži relatata mat-trattament (Cheson 2012). B'segwitu medjan ta' 28.3 xahar, il-PFS mill-IRC indikat tnaqqis statistikament sinifikanti ta' 90 % fir-riskju ta' progressjoni tal-marda jew mewt għal pazjenti b'CLL mhux ittrattata minn qabel fil-fergħa ta' Calquence+G meta mqabbel mal-fergħa ta' GClb. Ir-rizultati tal-effikaċja huma pprezentati fit-Tabella 6.

Tabella 6. Rizultati tal-effikaċja skont il-Valutazzjonijiet tal-IRC f'pazjenti (ELEVATE-TN) b'CLL

	Calquence flimkien ma' obinutuzumab N=179	Monoterapija b'Calquence N=179	Obinutuzumab flimkien ma' chlorambucil N=177
Sopravivenza mingħajr progressjoni*			
Numru ta' avvenimenti (%)	14 (7.8)	26 (14.5)	93 (52.5)
PD, n (%)	9 (5)	20 (11.2)	82 (46.3)
Avvenimenti ta' mewt (%)	5 (2.8)	6 (3.4)	11 (6.2)
Medjan (95 % CI), xhur	NR	NR (34.2, NR)	22.6 (20.2, 27.6)
HR [†] (95 % CI)	0.10 (0.06, 0.17)	0.20 (0.13, 0.30)	-
Valur p	< 0.0001	< 0.0001	-
Stima ta' 24 xahar, % (95 % CI)	92.7 (87.4, 95.8)	87.3 (80.9, 91.7)	46.7 (38.5, 54.6)
Sopravivenza Globali^a			
Avvenimenti ta' mewt (%)	9 (5)	11 (6.1)	17 (9.6)
Proporzjon ta' Periklu (95 % CI) [†]	0.47 (0.21, 1.06)	0.60 (0.28, 1.27)	-
L-ahjar rata ta' rispons globali* (CR + CRi + nPR + PR)			
ORR, n (%) (95 % CI)	168 (93.9) (89.3, 96.5)	153 (85.5) (79.6, 89.9)	139 (78.5) (71.9, 83.9)

Valur p	< 0.0001	0.0763	-
CR, n (%)	23 (12.8)	1 (0.6)	8 (4.5)
CRi, n (%)	1 (0.6)	0	0
nPR, n (%)	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (1.7)
PR, n (%)	143 (79.9)	150 (83.8)	128 (72.3)

CI (Confidence Interval)=intervall ta' kunfidenza; HR (Hazard Ratio)=proporzjon ta' periklu; NR (Not Reached)=ma ntlahaqx; CR (Complete Response)=rispons shih; CRi (Complete response with incomplete blood count recovery)=rispons shih bi rkupru mhux komplet tal-ghadd tad-demmm; nPR (Nodular Partial Response)=rispons parzjali nodulari; PR (Partial Response)=rispons parzjali.

*Skont il-valutazzjoni IRC

†Ibbażat fuq il-mudell stratifikat tal-Perikli Proporzjonali ta' Cox

^a L-OS medjana ma ntlahqitx għaż-żewġ fergħat.

Ir-riżultati tal-PFS għal Calquence bi jew mingħajr obinutuzumab kienu konsistenti fis-sottogruppi kollha, inklużi karatteristiċi ta' riskju għoli. Fil-popolazzjoni b'riskju għoli ta' CLL (tnehhija ta' 17p, tnehhija ta' 11q, mutazzjoni ta' TP53 jew IGHV mingħajr mutazzjoni), l-HRs tal-PFS ta' Calquence bi jew mingħajr obinutuzumab kontra obinutuzumab flimkien ma' chlorambucil kienu ta' 0.08 [95 % CI (0.04, 0.15)] u 0.13 [95 % CI (0.08, 0.21)], rispettivament.

Tabella 7. Analizi ta' sottogruppi ta' PFS (studju ELEVATE-TN)

	Monoterapija b'Calquence			Calquence+G		
	N	Proporzjon ta' Periklu	95 % CI	N	Proporzjon ta' Periklu	95 % CI
L-individwi kollha	179	0.20	(0.13, 0.30)	179	0.10	(0.06, 0.17)
Del 17P						
Iva	19	0.20	(0.06, 0.64)	21	0.13	(0.04, 0.46)
Le	160	0.20	(0.12, 0.31)	158	0.09	(0.05, 0.17)
Mutazzjoni TP53						
Iva	19	0.15	(0.05, 0.46)	21	0.04	(0.01, 0.22)
Le	160	0.20	(0.12, 0.32)	158	0.11	(0.06, 0.20)
Mutazzjoni Del 17P jew/u TP53						
Iva						
Le	23	0.23	(0.09, 0.61)	25	0.10	(0.03, 0.34)
	156	0.19	(0.11, 0.31)	154	0.10	(0.05, 0.18)
Mutazzjoni IGHV						
B'mutazzjoni	58	0.69	(0.31, 1.56)	74	0.15	(0.04, 0.52)
Mingħajr mutazzjoni	119	0.11	(0.07, 0.19)	103	0.08	

						(0.04, 0.16)
Del 11q Iva Le	31 148	0.07 0.26	(0.02, 0.22) (0.16, 0.41)	31 148	0.09 0.10	(0.03, 0.26) (0.05, 0.20)
Karjotip Kumpless Iva Le	31 117	0.10 0.27	(0.03, 0.33) (0.16, 0.46)	29 126	0.09 0.11	(0.03, 0.29) (0.05, 0.21)

B' *data* fit-tul, is-segwitu medjan kien ta' 58.2 xahar għall-grupp ta' Calquence+G, 58.1 xahar għall-grupp ta' Calquence u 58.2 xahar għall-grupp ta' GClb. Il-PFS medjana vvalutata minn investigatur għal monoterapija b'Calquence+G u b'Calquence ma ntlahqitx; u kienet ta' 27.8 xahar fil-grupp ta' GClb. Fiż-żmien tal-iktar cut-off tad-*data* riċenti, total ta' 72 pazjent (40.7 %) li oriġinarjament kienu randomizzati għall-grupp ta' GClb qalbu għall-monoterapija b'Calquence. Is-sopravivenza ġenerali medjana ma kienet intlahqet fl-ebda fergħa b'total ta' 76 mewta: 18 (10.1 %) fil-grupp ta' Calquence+G, 30 (16.8 %) fil-grupp tal-monoterapija b'Calquence, u 28 (15.8 %) fil-grupp ta' GClb.

Tabella 8. Riżultati tal-Effikaċja għal kull valutazzjoni tal-INV (ELEVATE-TN) f'Pazjenti b'CLL

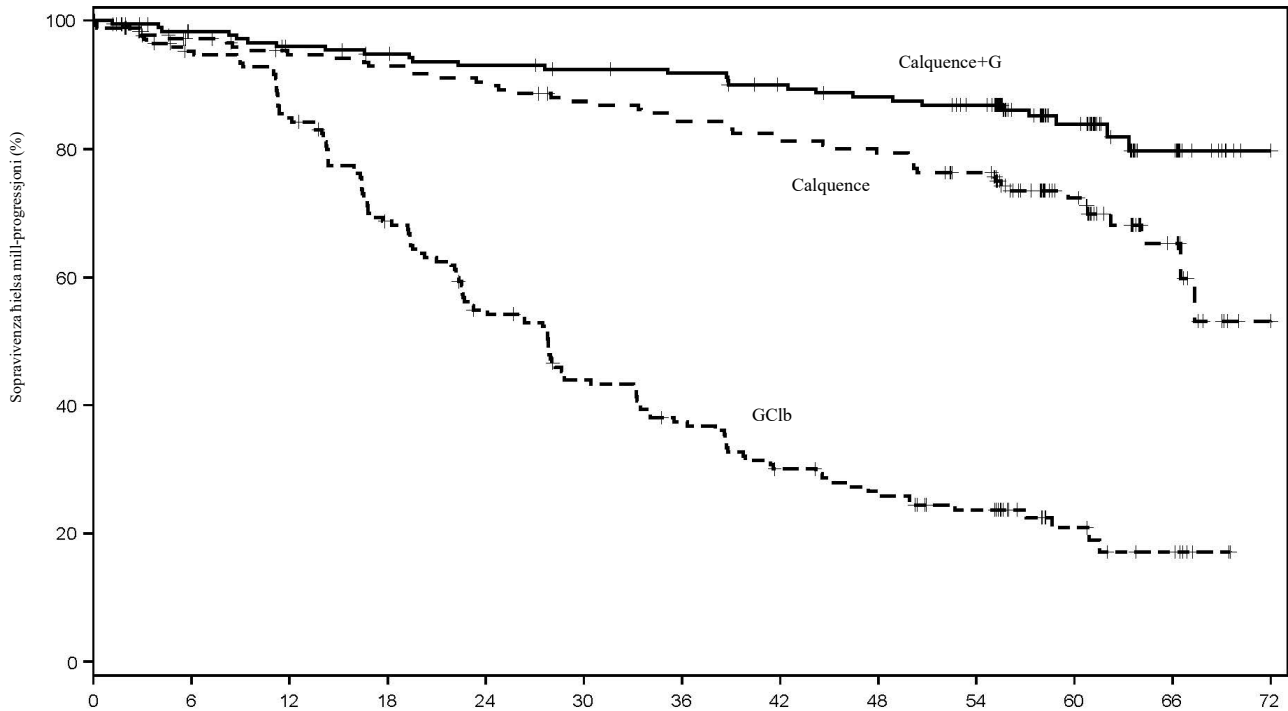
	Calquence u obinutuzumab N=179	Monoterapija b'Calquence N=179	Obinutuzumab u Chlorambucil N=177
Sopravivenza hielsa mill- progressjoni			
Numru ta' avvenimenti (%)	27 (15.1)	50 (27.9)	124 (70.1)
PD, n (%)	14 (7.8)	30 (16.8)	112 (63.3)
Avvenimenti ta' mewt (%)	13 (7.3)	20 (11.2)	12 (6.8)
Medjana (95% CI), xhur*	NR	NR (66.5, NR)	27.8 (22.6, 33.2)
HR [†] (95% CI)	0.11 (0.07, 0.16)	0.21 (0.15, 0.30)	-
Sopravivenza ġenerali			
Avvenimenti ta' mewt (%)	18 (10.1)	30 (16.8)	28 (15.8)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) [†]	0.55 (0.30, 0.99)	0.98 (0.58, 1.64)	-

CI (Confidence Interval)=intervall ta' kunfidenza; HR (Hazard Ratio)=proporzjon ta' periklu; NR (Not Reached)=mhux milhuq

*95% Intervall ta' kunfidenza bbażat fuq stima Kaplan-Meier.

†Stima bbażata fuq mudell stratifikat ta' Perikli Proporzjonali ta' Cox għal Proporzjon ta' Periklu (95 % CI) stratifikat minn status tat-tħassir 17p (iva kontra le)

Figura 1. Kurva Kaplan-Meier ta' PFS Ivvolutata mill-INV (ELEVATE-TN) f'Pazjenti b'CLL (Popolazzjoni ITT)



Xahar	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	70
Calquence	179	167	163	158	156	155	153	150	149	146	142	141	137	135	133	130	129	124	120	93	63	39	22	6	1
Calquence+G	179	175	170	168	164	163	160	157	156	156	153	152	151	146	144	141	140	138	133	99	65	39	27	7	1
GClb	177	163	156	153	139	125	110	100	86	82	67	66	56	49	44	40	38	31	30	20	13	8	7	2	0

Pazjenti b'CLL li rċevew mill-inqas terapija waħda minn qabel

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Calquence f'CLL rikaduta jew refrattarja ġew evalwati fi studju randomizzat, multiċentriku, bi prova miftuħa, ta' fażi 3 (ASCEND) li kien jinkludi 310 pazjenti li rċevew mill-inqas terapija waħda qabel li ma kinitx tinkludi inibituri ta' BCL-2 jew inibituri tar-riċetturi taċ-ċellula B. Il-pazjenti rċevew monoterapija b'Calquence jew l-għażla tal-investigatur ta' idelalisib flimkien ma' rituximab jew ta' bendamustine flimkien ma' rituximab. L-istudju ppermetta lill-pazjenti jirċievu sustanzi antitrombotiċi. Il-pazjenti li kienu jeħtieġu antikoagulazzjoni b'warfarin jew antagonisti tal-vitamina K ekwivalenti kienu esklużi.

Il-pazjenti kienu randomizzati 1:1 biex jirċievu jew:

- Calquence 100 mg darbtejn kuljum sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli, jew
- L-għażla tal-investigatur:
 - Idelalisib 150 mg darbtejn kuljum flimkien ma' rituximab 375 mg/m² IV f'Jum 1 tal-ewwel ċiklu, segwit minn 500 mg/m² IV kull ġimagħtejn għall-4 doži, imbagħad kull 4 ġimghat għal 3 doži għal total ta' 8 infużjonijiet
 - Bendamustine 70 mg/m² (Jum 1 u 2 ta' kull ċiklu ta' 28 jum) flimkien ma' rituximab (375 mg/m²/500 mg/m²) f'Jum 1 ta' kull ċiklu ta' 28 jum sa 6 ċikli

Il-pazjenti ġew stratifikati skont l-istat ta' mutazzjoni ta' tneħħija ta' 17p (preżenza kontra assenza), l-istat ta' prestazzjoni ECOG (0 jew 1 kontra 2) u n-numru ta' terapiji preċedenti (1 sa 3 kontra ≥ 4). Wara l-konferma tal-progressjoni tal-marda, 35 pazjent randomizzati skont l-ghażla tal-investigatur ta' idelalisib flimkien ma' rituximab jew ta' bendamustine flimkien ma' rituximab qalbu għal Calquence. Tabella 9 tiġbor fil-qosor id-demografija fil-linja bażi u l-karatteristiċi tal-marda tal-popolazzjoni tal-istudju.

Tabella 9. Karatteristiċi tal-pazjent fil-linja bażi f'pazjenti b'CLL (ASCEND)

Karatteristika	Monoterapija b'Calquence N=155	Ghażla tal-investigatur ta' idelalisib + rituximab jew bendamustine + rituximab N=155
Età, snin; medjan (medda)	68 (32-89)	67 (34-90)
Raġel; %	69.7	64.5
Kawkasi; %	93.5	91.0
Stat ta' prestazzjoni ECOG; %		
0	37.4	35.5
1	50.3	51.0
2	12.3	13.5
Żmien medjan mid-dijanjożi (xhur)	85.3	79.0
Mard ta' massa bin-nodi ≥ 5 cm; %	49.0	48.4
Numru medjan ta' terapiji għal CLL fil-passat (medda)	1 (1-8)	2 (1-10)
Numru ta' Terapiji għal CLL Preċedenti; %		
1	52.9	43.2
2	25.8	29.7
3	11.0	15.5
≥ 4	10.3	11.6
Ċitogenetiċi/Kategorija FISH; %		
Thassir ta' 17p	18.1	13.5
Thassir ta' 11q	25.2	28.4
Mutazzjoni TP53	25.2	21.9
IGHV mingħajr mutazzjoni	76.1	80.6
Karjotip kumpless (≥ 3 anormalitajiet)	32.3	29.7
L-Istadju Rai; %		
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

Il-punt aħhari primarju kienet il-PFS kif stmata mill-kriterji tal-IWCLL 2008 b'inkorporazzjoni tal-kjarifika għal limfoċitożi relatata mat-trattament (Cheson 2012). B'segwitu medjan ta' 16.1 xhur, il-PFS indikat tnaqqis statistikament sinifikanti ta' 69% fir-riskju ta' mewt jew progressjoni għal pazjenti fil-fergħa ta' Calquence. Ir-riżultati tal-effikaċja huma ppreżentati fit-Tabella 10. Il-kurva Kaplan-Meier għall-PFS qed tintwera fil-Figura 2.

Tabella 10. Riżultati tal-effikaċja skont il-Valutazzjonijiet tal-IRC f'pazjenti b'CLL (ASCEND)

	Monoterapija b'Calquence N=155	Għażla tal-investigatur ta' idelalisib + rituximab jew bendamustine + rituximab N=155
Sopravivenza minghajr progressjoni*		
Numru ta' avvenimenti (%)	27 (17.4)	68 (43.9)
PD, n (%)	19 (12.3)	59 (38.1)
Avvenimenti ta' mewt (%)	8 (5.2)	9 (5.8)
Medjan (95 % CI), xhur	NR	16.5 (14.0, 17.1)
HR [†] (95 % CI)	0.31 (0.20, 0.49)	
Valur p	< 0.0001	
Stima ta' 15-il xahar, % (95 % CI)	82.6 (75.0, 88.1)	54.9 (45.4, 63.5)
Sopravivenza globali^a		
Avvenimenti ta' mewt (%)	15 (9.7 %)	18 (11.6 %)
Proporzjon ta' Periklu (95 % CI) [†]	0.84 (0.42, 1.66)	-
L-aħjar rata ta' rispons globali* (CR + Cri + nPR + PR)**		
ORR, n (%) (95 % CI)	126 (81.3) (74.4, 86.6)	117 (75.5) (68.1, 81.6)
Valur p	0.2248	-
CR, n (%)	0	2 (1.3)
PR, n (%)	126 (81.3)	115 (74.2)
Tul tar-Rispons (DoR)		
Medjan (95 % CI), xhur	NR	13.6 (11.9, NR)

CI (Confidence Interval)=intervall ta' kunfidenza; HR (Hazard Ratio)=proporzjon ta' periklu; NR (Not Reached)=ma ntlahaqx; CR (Complete Response)=rispons sħiħ; Cri (complete response with incomplete blood count recovery)=rispons sħiħ bi rkupru ta' għadd tad-demmm mhux sħiħ; nPR (Nodular Partial Response)=rispons parzjali nodulari; PR (Partial Response)=rispons parzjali; PD (Progressive Disease)=marda progressiva

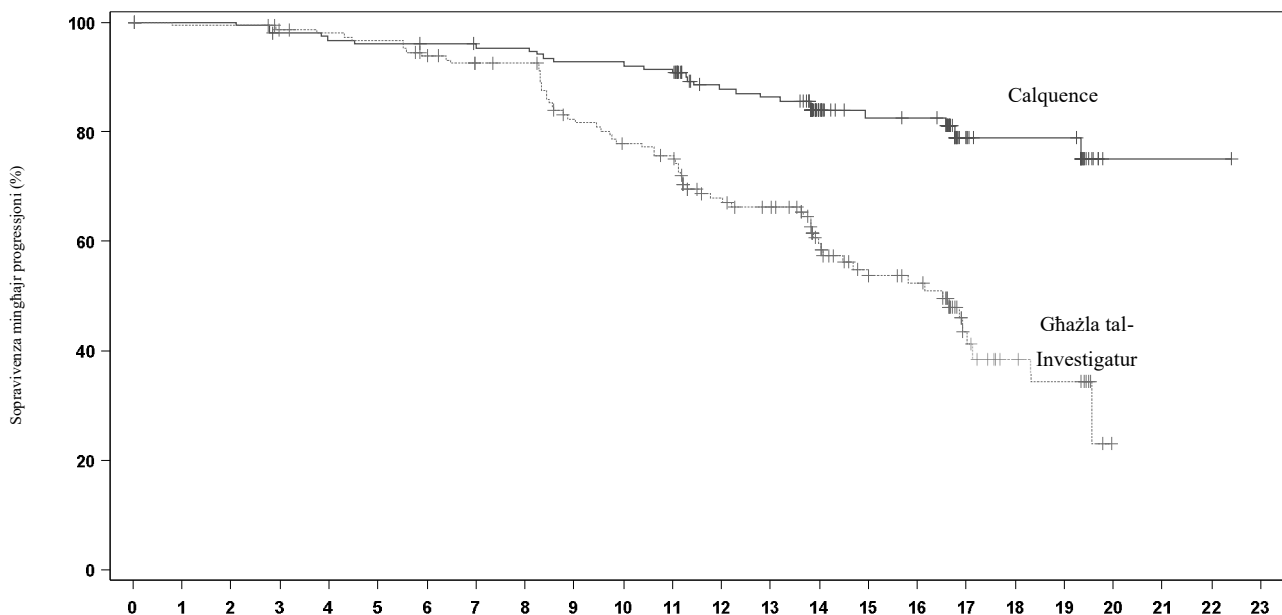
*Skont il-valutazzjoni IRC (tal-investigatur)

^a L-OS medjana ma ntlahqitx għaż-żewġ ferġhat. P<0.6089 għal OS.

**CRi u nPR għandhom valuri ta' 0.

[†]Ibbażat fuq il-mudell stratifikat tal-Perikli Proporzjonali ta' Cox

Figura 2. Kurva Kaplan-Meier tal-PFS ivvalutata mill-IRC f'pazjenti (ASCEND) b'CLL (Popolazzjoni ITT)



Żmien mir-randomizzazzjoni (xhur)

	Numru ta' pazjenti f'riskju																						
Xahar	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Calquence	155	153	153	149	147	146	145	143	143	139	139	137	118	116	73	61	60	25	21	21	1	1	1
Ghazla tal-Investigatur	155	150	150	146	144	142	136	130	129	112	105	101	82	77	56	44	39	18	10	8	0		

Ir-riżultati tal-PFS għal Calquence kienu konsistenti bejn is-sottogruppi, inklużi l-karatteristiċi ta' riskju għoli. Fil-popolazzjoni tas-CLL ta' riskju għoli (thassir 17p, thassir 11q, mutazzjoni TP53 u IGHV mingħajr mutazzjoni), l- HR tal-PFS kien ta' 0.27 [95 % CI (0.17, 0.44)].

Tabella 11. Analizi tas-sottogrupp tal-PFS ivvalutata mill-IRC (Studju ASCEND)

	Monoterapija b'Calquence		
	N	Proporzjon ta' Periklu	95% CI
L-individwi kollha	155	0.30	(0.19, 0.48)
Thassir 17P			
Iva	28	0.21	(0.07, 0.68)
Le	127	0.33	(0.21, 0.54)
Mutazzjoni TP53			
Iva	39	0.24	(0.11, 0.56)
Le	113	0.33	(0.20, 0.57)
Thassir 17P jew mutazzjoni TP53			
Iva	45	0.21	(0.09, 0.48)
Le	108	0.36	(0.21, 0.61)
Mutazzjoni IGHV			
B'mutazzjoni	33	0.32	(0.11, 0.94)
Mingħajr mutazzjoni	118	0.32	(0.19, 0.52)

Thassir 11q			
Iva	39	0.28	(0.11, 0.70) (0.19, 0.53)
Le	116	0.31	
Karjotip Kumpless			
Iva	50	0.32	(0.16, 0.63) (0.12, 0.44)
Le	97	0.23	

Fl-analizi finali, b'segwitu medjan ta' 46.5 xhur għal Calquence u 45.3 xhur għall-IR/BR, kien osservat tnaqqis ta' 72 % fir-riskju ta' progressjoni tal-marda jew mewt ivvalutata mill-investigatur għal pazjenti fil-fergħa ta' Calquence. Il-PFS medjana vvalutata mill-investigatur ma ntlahqitx f'Calquence u kienet ta' 16.8-il xahar fl-IR/BR. Ir-rizultati tal-effikaċja għal kull Valutazzjonijiet tal-Investigatur (INV) huma pprezentati fit-Tabella 12. Il-kurva Kaplan-Meier għall-PFS ivvaluta mill-INV hija murija fil-Figura 3.

Tabella 12. Rizultati tal-effikaċja fl-analizi finali skont il-Valutazzjonijiet tal-INV f'pazjenti b'CLL (ASCEND)

	Monoterapija b'Calquence N=155	Għażla tal-investigatur ta' idelalisib + rituximab jew bendamustine + rituximab N=155
Sopravivenza mingħajr progressjoni*		
Numru ta' avvenimenti (%)	62 (40.0)	119 (76.8)
PD, n (%)	43 (27.7)	102 (65.8)
Avvenimenti ta' mewt (%)	19 (12.3)	17 (11.0)
Medjan (95 % CI), xhur	NR	16.8 (14.1, 22.5)
HR [†] (95 % CI)	0.28 (0.20, 0.38)	
Sopravivenza globali^a		
Avvenimenti ta' mewt (%)	41 (26.5)	54 (34.8)
Proporzjon ta' Periklu (95 % CI) [†]	0.69 (0.46, 1.04)	-

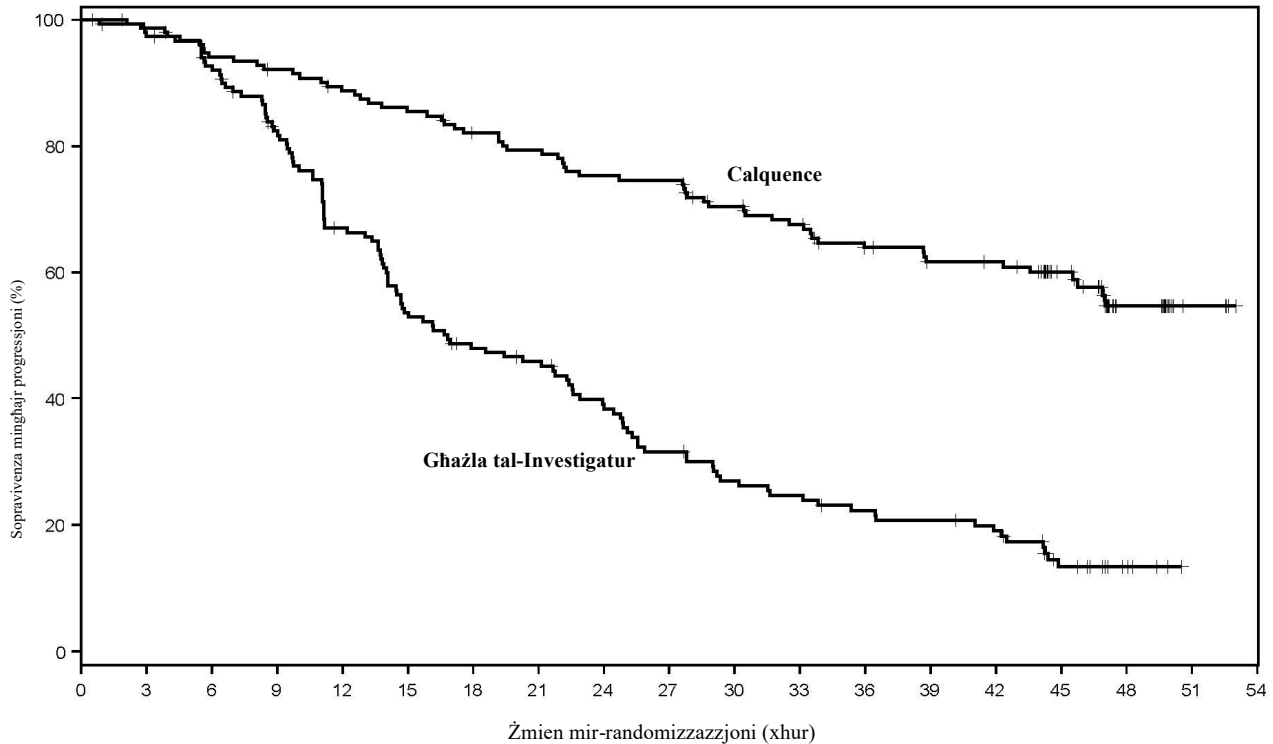
CI (Confidence Interval)=intervall ta' kunfidenza; HR (Hazard Ratio)=proporzjon ta' periklu; NR (Not Reached)=ma ntlahaqx; PD (Progressive Disease)=marda progressiva

*Skont il-valutazzjoni INV

^a L-OS medjana ma ntlahqitx għaż-żewġ ferġhat P=0.0783 għal OS.

[†]Ibbażat fuq il-mudell stratifikat tal-Perikli Proporzjonali ta' Cox

Figura 3. Kurva Kaplan-Meier tal-PFS ivvalutata mill-INV fl-analizi finali f'pazjenti (ASCEND) b'CLL



Xahar	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
Għażla tal-Investigatur	155	147	138	118	95	76	66	62	52	42	35	32	28	26	23	12	5	0	

Ir-rizultati tal-PFS ivvalutati mill-investigatur fl-analizi finali għal Calquence kienu konsistenti bejn is-sottogruppi, inklużi l-karatteristiċi ta' riskju għoli u kienu konsistenti mal-analizi primarja.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-rizultati tal-istudji b'Calquence f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fis-CLL (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika (PK) ta' acalabrutinib u l-metabolit attiv tiegħu, ACP-5862, ġew studjati f'pazjenti b'saħħithom u f'pazjenti b'tumuri malinni taċ-ċellula B. Acalabrutinib juri proporzjonalità mad-doża, u kemm acalabrutinib kif ukoll ACP-5862 juru PK kważi lineari tul medda tad-dożi ta' bejn 75 u 400 mg. L-immudellar tal-PK tal-popolazzjoni jissuggerixxi li l-PK ta' acalabrutinib u ACP-5862 huwa simili f'pazjenti b'tumuri malinni differenti taċ-ċellula B. Bid-doża rakkomandata ta' 100 mg darbtejn kuljum f'pazjenti b'tumuri malinni taċ-ċellula B (inkluża CLL), il-kurva tal-erja taħt il-koncentrazzjoni tal-plażma matul iż-żmien (AUC_{24h}) ta' kuljum fi stat fess medja ġeometrika u l-koncentrazzjoni massima fil-plażma (C_{max}) għal acalabrutinib kienu 1679 ng•h/mL u 438 ng/mL, rispettivament, u għal ACP-5862 kienu 4166 ng•h/mL u 446 ng/mL, rispettivament.

Assorbiment

Iż-żmien medjan għall-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma (T_{max}) kien ta' 0.5-1.5 sigħat għal acalabrutinib, u siegħa għal ACP-5862. Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' Calquence kienet ta' 25 %.

Effett tal-ikel fuq acalabrutinib

F'individwi b'saħħithom, l-għoti ta' doża waħda ta' 75 mg ta' acalabrutinib ma' ikla b'ħafna xaħam u kaloriji (madwar 918 kalorija, 59 gramma karboidrati, 59 gramma xaħam u 39 gramma proteina) ma affettwax l-AUC medja meta mqabbla mad-dożaġġ f'kundizzjonijiet ta' sawm. Is- C_{max} li rriżultat naqset b'69 % u t- T_{max} ġie ttardjat siegħa sa sagħtejn.

Distribuzzjoni

L-irbit reversibbli mal-proteina fil-plażma tal-bniedem kien ta' 99.4 % għal acalabrutinib u 98.8 % għal ACP-5862. Il-proporzjon medju *in vitro* tad-demem mal-plażma kien ta' 0.8 għal acalabrutinib u a' 0.7 għal ACP-5862. Il-volum ta' distribuzzjoni medju fi stat fiss (V_{ss}) kien ta' madwar 34 L għal acalabrutinib.

Bijotrasformazzjoni/Metaboliżmu

In vitro, acalabrutinib huwa prinċipalment metabolizzat mill-enzimi ta' CYP3A, u sa ċertu punt minn konjugazzjoni ta' glutathione u idroliżi ta' amide. ACP-5862 ġie identifikat bħala l-metabolit prinċipali fil-plażma, li ġie metabolizzat aktar primarjament minn ossidazzjoni medjata minn CYP3A, b'esponiment ġeometriku medju (AUC) li kien madwar darbtejn sa 3 darbiet oġħla mill-esponiment ta' acalabrutinib. ACP-5862 huwa madwar 50 % inqas qawwi minn acalabrutinib fir-rigward tal-inibizzjoni ta' BTK.

Studji *in vitro* jindikaw li acalabrutinib ma jinibixxix CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 jew UGT2B7 f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti u mhuwiex probabbli li jaffettwa t-tneħħija ta' substrati ta' dawn is-CYPs.

Studji *in vitro* jindikaw li ACP-5862 ma jinibixxix CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5, UGT1A1 jew UGT2B7 f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti u mhux probabbli li jaffettwa t-tneħħija ta' substrati ta' dawn is-CYPs.

Interazzjonijiet ma' proteini tat-trasport

Studji *in vitro* jindikaw li acalabrutinib u ACP-5862 huma substrati ta' P-gp u BCRP. Madankollu, l-għoti flimkien ma' inibituri ta' BCRP aktarx ma jirriżultax f'interazzjonijiet mediċinali klinikament rilevanti. L-għoti flimkien ma' inibitur OATP1B1/1B3 (600 mg rifampin, doża waħda) irriżulta f'żieda fis- C_{max} u fl-AUC ta' acalabrutinib b'1.2 darbiet u 1.4 darbiet (N=24, individwi b'saħħithom), rispettivament, li mhuwiex klinikament rilevanti.

Acalabrutinib jista' jinibixxi BCRP intestinali (ara sezzjoni 4.5), filwaqt li ACP-5862 jista' jinibixxi MATE1 (ara sezzjoni 4.5) f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti. Acalabrutinib jista' jinibixxi BCRP intestinali, filwaqt li ACP-5862 jista' jinibixxi ACP-5862 f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti (ara sezzjoni 4.5). Acalabrutinib ma jinibixxix MATE1, filwaqt li ACP-5862 ma jinibixxix BCRP f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti.

Eliminazzjoni

Wara doża orali waħda ta' 100 mg acalabrutinib, in-nofs hajja ta' eliminazzjoni terminali ($t_{1/2}$) ta' acalabrutinib kienet ta' siegħa sa sagħtejn. It- $t_{1/2}$ tal-metabolit attiv, ACP-5862, kien ta' madwar 7 sigħat.

It-tneħħija orali apparenti medja (CL/F) kienet ta' 134 L/hr għal acalabrutinib u 22 L/hr għal ACP-5862 f'pazjenti b'tumuri malinni taç-çellola B.

Wara l-ghoti ta' doża waħda ta' 100 mg radjutikkettata ta' acalabrutinib [^{14}C] f'individwi b'saħħithom, 84 % tad-doża giet irkuprata fl-ippurgar u 12 % tad-doża giet irkuprata fl-awrina, b'inqas minn 2 % tad-doża eliminata bħala acalabrutinib mhux mibdul.

Popolazzjonijiet speċjali

Abbaži tal-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni, l-età (>18-il sena), is-sess, ir-razza (Kawkasa, Amerikana Afrikana) u l-piż tal-ġisem ma kellhomx effetti klinikament sinifikanti fuq il-PK ta' acalabrutinib u l-metabolit attiv tiegħu, ACP-5862.

Popolazzjoni pedjatrika

Ma sarux studji farmakokinetiċi b'Calquence f'pazjenti taħt l-età ta' 18-il sena.

Indeboliment tal-Kliwi

Acalabrutinib jgħaddi minn eliminazzjoni minima mill-kliwi. Ma sarx studju farmakokinetiku f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi.

Abbaži ta' analiżi PK tal-popolazzjoni, ma giet osservata l-ebda differenza PK klinikament rilevanti f'408 individwi b'indeboliment tal-kliwi hafif (eGFR bejn 60 u 89 mL/min/1.73m² kif stmat minn MDRD), 109 individwi b'indeboliment tal-kliwi moderat (eGFR bejn 30 u 59 mL/min/1.73m²) meta mqabbel ma' 192 individwu b'funzjoni tal-kliwi normali (eGFR aktar minn jew daqs 90 mL/min/1.73m²). Il-farmakokinetika ta' acalabrutinib ma gietx ikkaratterizzata f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi sever (eGFR inqas minn 29 mL/min/1.73m²) jew indeboliment tal-kliwi li jeħtieġ dijaliżi. Pazjenti b'livelli ta' kreatinina 2.5 darbiet aktar mill-ULN istituzzjonali ma kinux inkluzi fl-istudji kliniċi (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-fwied

Acalabrutinib jiġi metabolizzat fil-fwied. Fi studji ddedikati dwar indeboliment tal-fwied (HI), meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-fwied (n=6), l-esponiment għal acalabrutinib (AUC) żdied b'1.9 darbiet, 1.5 darbiet u 5.3 darbiet f'individwi b'indeboliment tal-fwied hafif (n=6) (Child-Pugh A), moderat (n=6) (Child-Pugh B) u sever (n=8) (Child-Pugh C), rispettivament. Madankollu, l-individwi fil-grupp ta' HI moderat ma kinux affettwati b'mod sinifikanti fil-markaturi rilevanti għall-kapaċità ta' eliminazzjoni tal-medicini, għalhekk l-effett ta' indeboliment tal-fwied moderat aktarx kien sottostmat f'dan l-istudju. Abbaži ta' analiżi PK tal-popolazzjoni, ma giet osservata l-ebda differenza klinikament rilevanti bejn individwi b'indeboliment tal-fwied hafif (n=79) jew moderat (n=6) (bilirubina totali bejn 1.5 u 3 darbiet aktar mill-ULN u kwalunkwe AST) meta mqabbel ma' individwi b'funzjoni tal-fwied normali (n=613) (bilirubina totali u AST fi hdan il-ULN) (ara sezzjoni 4.2).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Karċinoġeniċità

Ma sarux studji dwar il-karċinoġeniċità b'acalabrutinib.

Ġenotossiċità/Mutageniċità/Fototossiċità

Acalabrutinib ma kienx mutageniku f'assaġġ ta' mutazzjoni inversa batterika, f'assaġġ *in vitro* ta' aberrazzjoni tal-kromożomi jew f'assaġġ *in vivo* tal-mikronukleu tal-mudullun tal-ġurdien.

Abbażi ta' assaġġi tal-fototossiċità bl-użu tal-linja taċ-ċelloli 3T3 *in vitro*, acalabrutinib huwa meqjus li għandu riskju baxx ta' fototossiċità fil-bnedmin.

Effett tossiku minn doži ripetuti

Fil-firien, sejbiet mikroskopiċi ta' severità minima sa ħafifa ġew osservati fil-frixa (emorraġġja/pigment/infjammazzjoni/fibroži fl-islets) f'kull livell ta' doża. Sejbiet mhux avversi ta' severità minima sa ħafifa fil-kliewi (bażofilja tubulari, riġenerazzjoni tubulari u infjammazzjoni) u fil-frixa ġew osservati fi studji li damu sa 6 xhur b'livell Bla Effett Ħazin Osservat (NOAEL) ta' 30 mg/kg/jum fil-firien. L-esponimenti medji (AUC) fl-NOAEL fil-firien irġiel u nisa jikkorrispondu għal 0.6x u 1x, rispettivament, tal-esponiment kliniku bid-doża rakkomandata ta' 100 mg darbtejn kuljum, rispettivament. Il-Livell bl-Inqas Effett Ħazin Osservat (LOAEL) li bih ġew osservati sejbiet riversibbli tal-kliewi (deġenerazzjoni tubulari moderata) u tal-fwied (nekrozi individwali tal-epatoċiti) fl-istudju kroniku fuq il-firien kien ta' 100 mg/kg/jum u pprova margni ta' esponiment 4.2 darbiet aktar mill-esponiment kliniku bid-doża rakkomandata ta' 100 mg darbtejn kuljum. Fi studji li damu 9 xhur fil-klieb, in-NOAEL kien 10 mg/kg/jum li jikkorrispondu għal esponiment 3 darbiet iktar mill-AUC klinika bid-doża klinika rakkomandata. Deġenerazzjoni tubulari minima fil-kliewi, tnaqqis żgħir fil-piżijiet tal-milsa u tnaqqis temporanju minimu sa ħafif fil-massa taċ-ċelloli ħomor u židiet fl-ALT u l-ALP ġew osservati b'30 mg/kg/jum (9 darbiet iktar mill-AUC klinika) fil-klieb. Tossiċitajiet kardijaċi fil-firien (emorraġġja mijokardijaka, infjammazzjoni, nekrozi) u fil-klieb (infjammazzjoni perivaskulari/vaskulari) kienu osservati biss fl-annimali li mietu waqt l-istudji b'doži oġhla mid-doża massima ttollerata (MTD). L-esponimenti fil-firien u l-klieb b'sejbiet kardijaċi kien mill-inqas 6.8 darbiet u 25 darba l-AUC klinika, rispettivament. Ir-riversibbiltà għas-sejbiet tal-qalb ma setgħetx tiġi evalwata peress li dawn is-sejbiet kienu osservati biss f'doži oġhla mill-MTD.

Tossikoloġija riproduttiva

L-ebda effett fuq il-fertilità ma ġie osservat f'firien irġiel jew nisa f'esponimenti ta' 10 jew 9 darbiet aktar mill-AUC klinika fil-bniedem bid-doża rakkomandata, rispettivament.

L-ebda effett fuq l-iżvilupp embrijofetali u s-sopravivenza ma ġie osservat f'firien tqal, f'esponimenti ta' madwar 9 darbiet aktar mill-AUC f'pazjenti bid-doża rakkomandata ta' 100 mg darbtejn kuljum. F'żewġ studji tar-riproduzzjoni tal-far, ġiet osservata distoċja (ħlas imdewwem/diffiċli) f'esponimenti ta' >2.3 darbiet l-esponiment kliniku b'100 mg darbtejn kuljum. Il-preżenza ta' acalabrutinib u l-metabolit attiv tiegħu ġew ikkonfermati fil-plażma tal-fetu tal-far. Acalabrutinib u l-metabolit attiv tiegħu kienu preżenti fil-ħalib ta' firien li kienu qed iredgħu.

Fi studju embrijofetali fi fniek tqal, ġew osservati tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-fetu u ossifikazzjoni ttardjata f'livelli ta' esponiment li pproduċew tossiċità materna li kienet 2.4 darbiet aktar mill-AUC fil-bniedem bid-doża rakkomandata.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-kapsula

Microcrystalline cellulose
Colloidal anhydrous silica
Lamtu qamħirrun parzjalment preġelatinizzat
Magnesium stearate (E470b)
Sodium starch glycollate

Qoxra tal-kapsula

Ġelatina
Titanium dioxide (E171)
Yellow iron oxide (E172)
Indigo carmine (E132)

Linka tal-istampar

Shellac
Black iron oxide (E172)
Propylene glycol (E1520)
Ammonium hydroxide

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji tal-aluminju/aluminju b'simboli ta' xemx/qamar li fihom 6 jew 8 kapsuli ibsin. Kartun ta' 56 jew 60 kapsula.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Iżvezja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 5 ta' Novembru 2020

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Calquence 100 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg ta' acalabrutinib (bħala acalabrutinib maleate).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Pillola orangjo, 7.5 x 13 mm, ovali, bikonvessa, imnaqqxa b'“ACA 100 mg” fuq naħa waħda u b'xejn fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Calquence bħala monoterapija jew flimkien ma' obinutuzumab huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'lewkimja limfoċitika kronika (*chronic lymphocytic leukaemia* - CLL).

Calquence bħala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'lewkimja limfoċitika kronika (CLL) li rċevew mill-inqas terapija waħda qabel.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'dan il-prodott mediċinali għandu jinbeda u jiġi ssorveljat minn tabib b'esperjenza fl-użu ta' prodotti mediċinali kontra l-kanċer.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hija ta' 100 mg acalabrutinib darbtejn kuljum (ekwivalenti għal doża totali ta' kuljum ta' 200 mg). Irreferi għal informazzjoni tal-preskrizzjoni ta' obinutuzumab għal informazzjoni dwar id-dożaġġ rakkomandat ta' obinutuzumab.

L-intervall tad-doża huwa ta' madwar 12-il siegħa.

It-trattament b'Calquence għandu jitkompla sakemm il-marda tavvanza jew sakemm ikun hemm tossiċità mhux aċċettabbli.

Aġġustamenti fid-doża

Reazzjonijiet avversi

Modifikazzjonijiet fid-doża rakkomandati ta' Calquence għal reazzjonijiet avversi ta' Grad ≥ 3 huma pprovduti fit-Tabella 1.

Tabella 1. Aġġustamenti fid-doża rakkomandati għar-reazzjonijiet avversi*

Reazzjoni avversa	Okkorrenza ta' reazzjoni avversa	Modifikazzjoni fid-doża (Doża tal-bidu = 100 mg bejn wieħed u ieħor kull 12-il siegħa)
Tromboċitopenija ta' Grad 3 bi fsada, Tromboċitopenija ta' Grad 4 Jew Newtrogenija ta' Grad 4 li ddum aktar minn 7 ijiem Tossicitajiet mhux ematoloġiċi ta' Grad 3 jew akbar	L-ewwel u t-tieni	Interrompi Calquence Ladarba t-tossicità tkun għaddiet għal Grad 1 jew għal-linja bażi, Calquence jista' jerga' jinbeda b'doża ta' 100 mg bejn wieħed u ieħor kull 12-il siegħa
	It-tielet	Interrompi Calquence Ladarba t-tossicità tkun għaddiet għal Grad 1 jew għal-linja bażi, Calquence jista' jerga' jinbeda bi frekwenza mnaqqsata ta' 100 mg darba kuljum
	Ir-raba'	Waqqaf Calquence

*Reazzjonijiet avversi kklassifikati skont il-verżjoni 4.03 tal-Kriterji għat-Terminoloġija Komuni għall-Avvenimenti Avversi tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (NCI CTCAE).

Interazzjonijiet

Rakkomandazzjonijiet dwar l-użu ta' Calquence ma' inibituri jew indutturi ta' CYP3A huma mogħtija fit-Tabella 2 (ara sezzjoni 4.5).

Tabella 2. Użu ma' inibituri jew indutturi ta' CYP3A

	Prodott mediċinali mogħti fl-istess ħin	L-użu rakkomandat ta' Calquence
Inibituri ta' CYP3A	Inibitur qawwi ta' CYP3A	Evita l-użu fl-istess ħin. Jekk dawn l-inibituri se jintużaw għal żmien qasir (bħal antiinfettivi sa sebat ijiem), interrompi Calquence.
	Inibitur moderat ta' CYP3A	L-ebda aġġustament fid-doża. Immonitorja l-pazjenti mill-qrib għar-reazzjonijiet avversi jekk qed jieħdu inibituri moderati ta' CYP3A.
	Inibitur ħafif ta' CYP3A	L-ebda aġġustament fid-doża.
Indutturi ta' CYP3A	Induttur qawwi ta' CYP3A	Evita l-użu fl-istess ħin.

Pilloli ta' acalabrutinib jistgħu jingħataw flimkien ma' sustanzi li jnaqqsu l-aċidu gastriku (inibituri tal-pompa tal-proton, antagonisti tar-riċettur H₂, antaċidi), b'differenza mill-kapsuli ta' acalabrutinib li juru teħid indebolit meta jingħataw ma' sustanzi li jnaqqsu l-aċidu (ara sezzjoni 4.5).

Doża maqbuża

Jekk pazjent jaqbeż doża ta' Calquence b'aktar minn 3 sigħat, il-pazjent għandu jiġi avżat biex jieħu d-doża li jmiss fil-hin skedat regolari tiegħu. M'għandhiex tittiehed doża doppja ta' Calquence biex wieħed ipatti għal kull doża li jkun nesa jieħu.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal pazjenti anzjani (li għandhom ≥ 65 sena) (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

Ma sar l-ebda studju kliniku speċifiku f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif jew moderat ġew ittrattati fl-istudji kliniċi ta' Calquence. M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif jew moderat (tneħħija tal-kreatinina ta' aktar minn 30 mL/min). L-idratazzjoni għandha tinżamm, u l-livelli ta' kreatinina fis-seru għandhom jiġu mmonitorjati kull tant żmien. Calquence għandu jingħata lil pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever (tneħħija tal-kreatinina ta' < 30 mL/min) biss jekk il-benefiċċju jkun akbar mir-riskju u dawn il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali ta' tossiċità. M'hemmx *data* f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever jew pazjenti fuq dijalizi (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Mhux rakkomandat aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif jew moderat (Child-Pugh A, Child-Pugh B, jew bilirubina totali bejn 1.5-3 darbiet aktar mill-ogħla limitu tan-normal [ULN] u kwalunkwe AST). Madankollu, pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali ta' tossiċità. Mhux rakkomandat li tuża Calquence f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (Child-Pugh C jew bilirubina totali >3 darbiet aktar mill-ULN u kwalunkwe AST) (ara sezzjoni 5.2).

Mard kardijaku sever

Pazjenti b'mard kardjovaskulari sever ġew esklużi mill-istudji kliniċi ta' Calquence.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Calquence fit-tfal u fl-adolexxenti minn età 0 sa 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. M'hemmx l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Calquence huwa għal użu orali. Il-pilloli għandhom jinbelgħu sħaħ mal-ilma bejn wiehed u ieħor fl-istess hin kuljum, mal-ikel jew fuq stonku vojta (ara sezzjoni 4.5). Il-pilloli m'għandhomx jintmagħdu, jitfarrku, jinħallu jew jinqasmu.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Emorraġija

Avvenimenti emorraġiċi ewlenin li jinkludu s-sistema nervuża ċentrali u emorraġija gastrointestinali, uħud b'riżultat fatali, seħħew f'pazjenti b'tumuri malinni ematoloġiċi ttrattati b'monoterapija ta' Calquence u flimkien ma' obinutuzumab. Dawn l-avvenimenti seħħew f'pazjenti kemm bi kif ukoll mingħajr tromboċitopenija. B'mod ġenerali, l-avvenimenti ta' fsada kienu avvenimenti inqas severi li jinkludu tbenġil u petekji (ara sezzjoni 4.8).

Il-mekkaniżmu għall-avvenimenti ta' fsada mhux mifhum sew.

Pazjenti li jirċievu sustanzi antitrombotiċi jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' emorraġija. Oqgħod attent meta tuża sustanzi antitrombotiċi u kkunsidra monitoraġġ addizzjonali għal sinjali ta' fsada meta l-użu fl-istess hin ikun medikament meħtieġ. Warfarin jew antagonisti oħra tal-vitamina K m'għandhomx jingħataw flimkien ma' Calquence.

Ikkunsidra l-benefiċċju u r-riskju li twaqqaf Calquence għal mill-inqas 3 ijiem qabel u wara l-operazzjoni.

Infezzjonijiet

Infezzjonijiet serji (batteriċi, virali jew fungali), inkluzi avvenimenti fatali seħħew f'pazjenti b'tumuri malinni ematoloġiċi ttrattati b'monoterapija ta' Calquence u flimkien ma' obinutuzumab. Dawn l-infezzjonijiet seħħew l-aktar fin-nuqqas ta' newtrogenija ta' Grad 3 jew 4, b'infezzjoni newtrogenika li ġiet irrappurtata f'1.9 % tal-pazjenti kollha. Seħħew infezzjonijiet minħabba attivazzjoni mill-ġdid tal-virus tal-epatite B (HBV) u tal-virus tal-herpes zoster (HZV), aspergillozi u lewkoencefalopatija multifokali progressiva (*progressive multifocal leukoencephalopathy* - PML) (ara sezzjoni 4.8).

Attivazzjoni virali mill-ġdid

Ġew irrappurtati każijiet ta' attivazzjoni virali mill-ġdid tal-epatite B f'pazjenti li kienu qed jirċievu Calquence. L-istat tal-virus tal-epatite B (HBV) għandu jiġi stabbilit qabel ma jinbeda t-ttrattament b'Calquence. Jekk il-pazjenti jkollhom seroloġija pożittiva għall-epatite B, għandu jiġi kkonsultat espert fil-mard tal-fwied qabel ma jinbeda t-ttrattament u l-pazjent għandu jiġi mmonitorjat u mmanigġjat skont standards mediċi lokali biex tiġi evitata attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B.

Ġew irrappurtati każijiet ta' lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML) li wħud minnhom kienu fatali wara l-użu ta' Calquence fil-kuntest ta' terapija immunosoppressiva fil-passat jew fl-istess ħin. It-tobba għandhom jikkunsidraw PML fid-dijanjozi differenzjali f'pazjenti b'sinjali jew sintomi newroloġiċi, konjittivi jew ta' mġiba ġodda jew li qed imorru għall-aġġar. Jekk ikun hemm suspett ta' PML, għandhom isiru evalwazzjonijiet dijanjostiċi xierqa u t-trattament b'Calquence għandu jiġi sospiż sakemm tiġi eskluża PML. Jekk ikun hemm xi dubju, għandha tiġi kkunsidrata referenza għal newrologu u miżuri dijanjostiċi xierqa għal PML li jinkludu sken tal-MRI preferibbilment b'ittestjar ta' kuntrast u ta' fluwidu ċerebrospinali (CSF) għal DNA Virali JC u valutazzjonijiet newroloġiċi ripetuti.

Ikkunsidra profilassi skont l-istandard ta' kura f'pazjenti li huma f'riskju akbar ta' infezzjonijiet opportunistiċi. Immonitorja l-pazjenti għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni u ttratta kif medikament xieraq.

Ċitopeniji

Ċitopeniji ta' Grad 3 jew 4 li ħarġu mat-trattament, inklużi newtrogenija, anemija u tromboċitopenija, seħħew f'pazjenti b'tumuri malinni ematoloġiċi ttrattati b'monoterapija ta' Calquence u flimkien ma' obinutuzumab. Immonitorja l-għadd shiħ tad-demem kif indikat medikament (ara sezzjoni 4.8).

Tumuri malinni primarji oħra

Tumuri malinni primarji oħra, inklużi kanċers tal-ġilda u mhux tal-ġilda, seħħew f'pazjenti b'tumuri malinni ematoloġiċi ttrattati b'monoterapija ta' Calquence u flimkien ma' obinutuzumab. Kanċers tal-ġilda ġew irrappurtati b'mod komuni. Immonitorja l-pazjenti għall-preżenza ta' kanċers tal-ġilda u rakkomanda protezzjoni mill-esponiment għax-xemx (ara sezzjoni 4.8).

Fibrillazzjoni atrijali

Fibrillazzjoni atrijali/tahbit atrijali irregolari seħħew f'pazjenti b'tumuri malinni ematoloġiċi ttrattati b'monoterapija ta' Calquence u flimkien ma' obinutuzumab. Immonitorja għal sintomi (eż., palpitazzjonijiet, sturdament, sinkope, uġiġħ fis-sider, dispnea) ta' fibrillazzjoni atrijali u tahbit atrijali irregolari u ikseb ECG kif indikat medikament (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.2). F'pazjenti li jiżviluppaw fibrillazzjoni atrijali waqt terapija b'Calquence, għandha ssir valutazzjoni bir-reqqa tar-riskju ta' mard tromboemboliku. F'pazjenti b'riskju għoli ta' mard tromboemboliku, għandu jiġi kkunsidrat trattament ikkontrollat b'mod strett b'sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demem u għażliet alternattivi ta' trattament għal Calquence.

Prodotti mediċinali oħra

L-għoti flimkien ta' inibituri qawwija ta' CYP3A ma' Calquence jista' jwassal għal żieda fl-esponiment għal acalabrutinib u konsegwentement riskju oġġla ta' tossiċità. Għall-kuntrarju, l-għoti flimkien ta' indutturi ta' CYP3A jista' jwassal għal esponiment imnaqqas għal acalabrutinib u konsegwentement riskju ta' nuqqas ta' effikaċja. L-użu konkomitanti ma' inibituri qawwija ta' CYP3A għandu jiġi evitat. Jekk dawn l-inibituri se jintużaw għal perjodu ta' żmien qasir (bħal antiinfettivi sa sebat ijiem), it-trattament b'Calquence għandu jiġi interrott. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali ta' tossiċità jekk jintuża inibitur moderat ta' CYP3A (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5). L-użu konkomitanti ma' indutturi qawwija ta' CYP3A4 għandu jiġi evitat minħabba riskju għal nuqqas ta' effikaċja.

Calquence fih sodium

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol ta' sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri, essenzjalment huwa "mingħajr sodium".

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Acalabrutinib u l-metabolit attiv tiegħu huma primarjament metabolizzati mill-enzima 3A4 taċ-ċitokromu P450 (CYP3A4), u ż-żewġ sustanzi huma substrati għal P-gp u proteina ta' reżistenza għall-kanċer tas-sider (breast cancer resistance protein).

Sustanzi attivi li jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' acalabrutinib

Inibituri ta' CYP3A/P-gp

L-għoti flimkien ma' inibitur qawwi ta' CYP3A/P-gp (200 mg itraconazole darba kuljum għal 5 ijiem) żied is- C_{max} u l-AUC ta' acalabrutinib bi 3.9 u 5.0 darbiet f'individwi b'saħħithom (N=17), rispettivament.

L-użu konkomitanti ma' inibituri qawwija ta' CYP3A/P-gp għandu jiġi evitat. Jekk l-inibituri qawwija ta' CYP3A/P-gp (eż., ketoconazole, conivaptan, clarithromycin, indinavir, itraconazole, ritonavir, telaprevir, posaconazole, voriconazole) se jintużaw għal żmien qasir, it-trattament b'Calquence għandu jiġi interrott (ara sezzjoni 4.2).

L-għoti flimkien ma' inibituri moderati ta' CYP3A (400 mg fluconazole bħala doża waħda jew 200 mg isavuconazole bħala doża ripetuta għal 5 ijiem) f'individwi b'saħħithom żied is- C_{max} u l-AUC b'1.4 darbiet sa darbtejn filwaqt li s- C_{max} u l-AUC tal-metabolit attiv ACP-5862 tnaqqsu b'0.65 darbiet sa 0.88 darbiet meta mqabbel ma' acalabrutinib meta ngħata f'doża waħdu. Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament tad-doża flimkien ma' inibituri moderati ta' CYP3A. Immonitorja l-pazjenti mill-qrib għal reazzjonijiet avversi (ara Sezzjoni 4.2).

Sustanzi attivi li jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' acalabrutinib

Indutturi ta' CYP3A

L-għoti flimkien ta' induttur qawwi ta' CYP3A (600 mg rifampicin darba kuljum għal 9 ijiem) naqqas is- C_{max} u l-AUC ta' acalabrutinib bi 68 % u 77 % f'individwi b'saħħithom (N=24), rispettivament.

L-użu konkomitanti ma' indutturi qawwija tal-attività ta' CYP3A (eż., phenytoin, rifampicin, carbamazepine) għandu jiġi evitat. It-trattament konkomitanti ma' St. John's wort, li jista' jnaqqas b'mod mhux prevedibbli l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' acalabrutinib, għandu jiġi evitat.

Prodotti mediċinali li jnaqqsu l-aċidu gastriku

Ma giet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' acalabrutinib meta pillola ta' 100 mg acalabrutinib intużat flimkien ma' inibitur tal-pompa tal-proton (rabeprazole 20 mg darbtejn kuljum għal 3 ijiem). Il-pilloli ta' acalabrutinib jistgħu jingħataw flimkien ma' sustanzi li jnaqqsu l-aċidu gastriku (inibituri tal-pompa tal-proton, antagonisti tar-riċettur H₂, antaċidi), b'differenza mill-kapsuli ta' acalabrutinib li juru indeboliment fit-teħid meta jingħataw ma' sustanzi li jnaqqsu l-aċidu.

Sustanzi attivi li l-koncentrazzjonijiet fil-plażma tagħhom jistgħu jinbidlu minn Calquence

Sottostrati ta' CYP3A

Abbażi ta' *data in vitro*, ma jistax jiġi eskluż li acalabrutinib huwa inibitur ta' CYP3A4 fil-livell intestinali u jista' jżid l-esponiment għal substrati ta' CYP3A4 li huma sensitivi għall-metabolizmu ta' CYP3A fil-musrana. Għandha tiġi eżerċitata l-kawtela jekk acalabrutinib jingħata flimkien ma' substrati ta' CYP3A4 b' medda terapewtika dejqa mill-halq (eż., cyclosporine, ergotamine, pimozone).

Effetti ta' acalabrutinib fuq sottostrati ta' CYP1A2

Studji *in vitro* jindikaw li acalabrutinib jinduċi CYP1A2. L-għoti flimkien ta' acalabrutinib ma' sottostrati ta' CYP1A2 (eż., theophylline, kafeina) jista' jnaqqas l-esponiment tagħhom.

Effetti ta' acalabrutinib u l-metabolit attiv tiegħu, ACP-5862, fuq is-sistemi tat-trasport tal-prodott mediċinali

Acalabrutinib jista' jżid l-esponiment għal sottostrati ta' BCRP li jingħataw flimkien (eż., methotrexate) permezz ta' inibizzjoni ta' BCRP intestinali (ara sezzjoni 5.2). Biex jiġi minimizzat il-potenzjal ta' interazzjoni fil-passaġġ gastrointestinali (GI), is-sottostrati ta' BCRP ta' medda terapewtika dojq orali bħal methotrexate għandhom jittiehdu mill-inqas 6 sigħat qabel jew wara acalabrutinib.

ACP-5862 jista' jżid l-esponiment għal sottostrati ta' MATE1 li jingħataw flimkien (eż., metformin) permezz ta' inibizzjoni ta' MATE1 (ara sezzjoni 5.2). Pazjenti li jkunu qed jiehdu prodotti mediċinali konkomitanti b' dispożizzjoni li tiddependi fuq MATE1 (eż., metformin) għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali ta' tibdil fit-tollerabbiltà b' riżultat ta' zieda fl-esponiment tal-mediċina konkomitanti waqt li jkunu qed jirċievu Calquence.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jista' jkollhom it-tfal

Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jingħataw parir biex jevitaw li johorġu tqal waqt li jkunu qed jirċievu Calquence.

Tqala

M'hemmx *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta' acalabrutinib f'nisa tqal. Abbażi ta' sejbiet minn studji f'animali, jista' jkun hemm riskju għall-fetu minn esponiment għal acalabrutinib waqt it-tqala. Ġiet osservata distoċja (hlas diffiċli jew imtawwal) fil-far u l-għoti lil fniek tqal ġie assoċjat ma' tkabbir imnaqqas tal-fetu (ara sezzjoni 5.3).

Calquence m'għandux jingħata waqt it-tqala hlief meta jkun hemm bżonn speċifiku tat-trattament b'acalabrutinib minhabba l-kundizzjoni klinika tal-mara.

Treddigh

Mhux magħruf jekk acalabrutinib huwiex eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem. M'hemmx *data* dwar l-effetti ta' acalabrutinib fuq it-tarbija li titredda' jew fuq il-produzzjoni tal-halib. Acalabrutinib u l-metabolit attiv tiegħu kienu preżenti fil-halib ta' firien li kienu qed iredgħu. Ir-riskju għat-tarbija li

titredda' mhux eskluż. Ommijiet li qed iredgħu għandhom jiġu avżati biex ma jreddgħux waqt trattament b'Calquence u għal jumejn wara li jkunu rċevew l-aħħar doża.

Fertilità

M'hemm l-ebda *data* dwar l-effett ta' Calquence fuq il-fertilità tal-bniedem. Fi studju mhux kliniku ta' acalabrutinib fil-firien irġiel u nisa, ma ġie osservat l-ebda effett avvers fuq il-parametri tal-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Calquence m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, matul it-trattament b'acalabrutinib, ġew irrappurtati għeja u sturdament u pazjenti li jesperjenzaw dawn is-sintomi għandhom jiġu avżati biex ma jsuqux jew iħaddmu magni sakemm is-sintomi jbattu.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Mill-1040 pazjent ittrattati b'monoterapija b'Calquence, l-aktar reazzjonijiet avversi għall-medicina (ADRs) komuni ($\geq 20\%$) ta' kwalunkwe grad irrappurtati fil-pazjenti kienu infezzjoni (66.7%), uġiġh ta' ras (37.8%), dijarea (36.7%), tbenġil (34.1%), uġiġh muskuloskeletaliku (33.1%), dardir (21.7%), għeja (21.3%), sogħla (21%) u raxx (20.3%). Ir-reazzjonijiet avversi għall-medicina ta' Grad ≥ 3 li ġew irrappurtati bl-aktar mod komuni ($\geq 5\%$) kienu infezzjoni (17.6%), lewkopenija (14.3%), newtrogenija (14.2%), u anemija (7.8%).

Mill-223 pazjent ittrattati b'terapija kombinata ta' Calquence, l-ADRs l-aktar komuni ($\geq 20\%$) ta' kwalunkwe grad irrappurtati fil-pazjenti kienu infezzjoni (74%), uġiġh muskuloskeletaliku (44.8%), dijarea (43.9%), uġiġh ta' ras (43%), lewkopenija (31.8%), newtrogenija (31.8%), sogħla (30.5%), għeja (30.5%), artralġja (26.9%), dardir (26.9%), sturdament (23.8%), u stitikezza (20.2%). Ir-reazzjonijiet avversi għall-medicina ta' Grad ≥ 3 li ġew irrappurtati bl-aktar mod komuni ($\geq 5\%$) kienu lewkopenija (30%), newtrogenija (30%), infezzjoni (21.5%), tromboċitopenija (9%) u anemija (5.8%).

Lista f' tabella tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi għall-medicina (ADRs) li ġejjin ġew identifikati fi studji kliniċi b'pazjenti li rċevew Calquence bħala trattament għal tumuri malinni ematoloġiċi. It-tul medjan tat-trattament ta' Calquence tul is-sett tad-*data* miġbur kien ta' 26.2 xhur.

Ir-reazzjonijiet avversi għall-medicina huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi (SOC) f'MedDRA. F'kull sistema tal-klassifika tal-organi, ir-reazzjonijiet avversi għall-medicina huma mniżżla skont il-frekwenza, bl-aktar reazzjonijiet frekwenti l-ewwel. Barra minn hekk, il-kategorija tal-frekwenza korrispondenti għal kull ADR hija definita bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($> 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skont il-gravità tagħhom, bl-aktar gravi jitniżżlu l-ewwel.

Tabella 3. Reazzjonijiet avversi għall-medicina* ta' pazjenti b'tumuri malinni ematoloġiċi ttrattati b'monoterapija b'acalabrutinib (n=1040)

SOC ta' MedDRA	Terminu ta' MedDRA	Frekwenza Ġenerali (il-grad i kollha ta' CTCAE)	Frekwenza ta' CTCAE Grad ≥ 3 [†]
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju	Komuni ħafna (22%)	0.8 %
	Sinusite	Komuni ħafna (10.7%)	0.3 %
	Pulmonite	Komuni (8.7%)	5.1 %
	Infezzjoni fl-apparat tal-awrina	Komuni (8.5%)	1.5 %
	Nażofaringite	Komuni (7.4%)	0 %
	Bronkitie	Komuni (7.6%)	0.3 %
	Infezzjonijiet virali tal-herpes [†]	Komuni (5.9%)	0.7 %
	Infezzjonijiet tal-Aspergillus [†]	Mhux komuni (0.5%)	0.4 %
	Attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B	Mhux komuni (0.1%)	0.1 %
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati	Tumuri malinni primarji oħra [†]	Komuni ħafna (12.2%)	4.1 %
	Tumur malinn tal-ġilda mhux melanoma [†]	Komuni (6.6%)	0.5 %
	SPM minbarra melanoma mhux tal-ġilda [†]	Komuni (6.5%)	3.8 %
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtropenija [†]	Komuni ħafna (15.7%)	14.2 %
	Anemija [†]	Komuni ħafna (13.8%)	7.8 %
	Trombocitopenija [†]	Komuni (8.9%)	4.8 %
	Limfoċitozi	Mhux komuni (0.3%)	0.2 %
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Sindrome ta' Liżi tat-Tumur [±]	Mhux komuni (0.5 %)	0.4 %
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiġħ ta' ras	Komuni ħafna (37.8%)	1.1 %
	Sturdament	Komuni ħafna (13.4%)	0.2 %
Disturbi fil-qalb	Fibrillazzjoni atrijali/Taħbit atrijali irregolari [†]	Komuni (4.4%)	1.3 %
Disturbi vaskulari		Komuni ħafna (34.1%)	0 %
	Tbengil [†]	Komuni ħafna (21.7%)	0 %
	Kontużjoni	Komuni ħafna (10.7%)	0 %
	Petekki Ekkimozi	Komuni (6.3%)	0 %

	Emorraġija/ematoma [†]	Komuni ħafna (12.6%)	1.8 %
	Emorraġija gastrointestinali	Komuni (2.3%)	0.6 %
	Emorraġija ġol-kranju	Komuni (1%)	0.5 %
	Pressjoni għolja [†]	Komuni (7.6%)	3.5%
	Epistassi	Komuni (7%)	0.3 %
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea	Komuni ħafna (36.7%)	2.6 %
	Nawsja	Komuni ħafna (21.7%)	1.2 %
	Stitikezza	Komuni ħafna (14.5%)	0.1 %
	Rimettar	Komuni ħafna (13.3%)	0.9 %
	Ugigh addominali [†]	Komuni ħafna (12.5%)	1 %
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Raxx [†]	Komuni ħafna (20.3 %)	0.6 %
Disturbi muskolo-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Ugigh muskuloskeletriku [†]	Komuni ħafna (33.1%)	1.5 %
	Artralġja	Komuni ħafna (19.1%)	0.7 %
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Gheja	Komuni ħafna (21.3%)	1.7 %
	Astenija	Komuni (5.3%)	0.8 %
Investigazzjonijiet[¶] (Sejbiet ibbażati fuq ir-riżultati tat-testijiet)[¶]	Tnaqqis fl-emoglobina [§]	Komuni ħafna (42.6%)	10.1 %
	Tnaqqis fl-għadd assolut tan-newtrofili [§]	Komuni ħafna (41.8%)	20.7 %
	Tnaqqis fil-pjastrini [§]	Komuni ħafna (31.1%)	6.9 %

*Skont il-verżjoni 4.03 tal-Kriterji għat-Terminoloġija Komuni għall-Avvenimenti Avversi tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (NCI CTCAE).

[†]Jinkludi terminu ta' ADR multiplu.

[‡]Każ wiehed ta' Sindrome ta' Liżi tat-Tumur ikkawżat mill-medicina ġie osservat fil-fergħa ta' acalabrutinib fl-Istudju ASCEND.

[§]Tirrappreżenta l-inċidenza ta' sejbiet tal-laboratorju, mhux ta' avvenimenti avversi rappurtati.

[¶] Ippreżentati bħala valuri tal-grad ta' CTCAE.

Tabella 4. Reazzjonijiet avversi għall-medicina* ta' pazjenti b'tumuri malinni ematoloġiċi ttrattati b'terapija kombinata ta' acalabrutinib (n=223)

SOC ta' MedDRA	Terminu ta' MedDRA	Frekwenza Ġenerali (il-grad kollha ta' CTCAE)	Frekwenza ta' CTCAE Grad ≥ 3 [†]
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju	Komuni ħafna (31.4%)	1.8 %
	Sinusite	Komuni ħafna (15.2%)	0.4 %
	Nażofaringite	Komuni ħafna (13.5%)	0.4 %
	Infezzjoni fl-apparat tal-awrina	Komuni ħafna (13%)	0.9 %
	Pulmonite	Komuni ħafna (10.8%)	5.4 %
	Bronkite	Komuni (9.9%)	0 %
	Infezzjonijiet virali tal-herpes [†]	Komuni (6.7%)	1.3 %
	Lewkoencefalopatija multifokali progressiva	Mhux komuni (0.4%)	0.4 %
	Attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B	Mhux komuni (0.9%)	0.1 %
	Infezzjonijiet tal-Aspergillus [†]	Rari ħafna (0%)	0 %
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati	Tumuri malinni primarji ohra [†]	Komuni ħafna (13%)	4.0 %
	Tumur malinn tal-ġilda mhux melanoma [†]	Komuni (7.6%)	0.4 %
	SPM minbarra melanoma mhux tal-ġilda [†]	Komuni (6.3%)	3.6 %
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtropenija [†]	Komuni ħafna (31.8 %)	30 %
	Tromboċitopenija [†]	Komuni ħafna (13.9 %)	9 %
	Anemija [†]	Komuni ħafna (11.7 %)	5.8 %
	Limfoċitozi	Mhux komuni (0.4 %)	0.4 %
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Sindrome ta' liżi tat-tumur [±]	Mhux komuni (1.8 %)	1.3 %
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiġħ ta' ras	Komuni ħafna (43 %)	0.9 %
	Sturdament	Komuni ħafna (23.8 %)	0 %
Disturbi fil-qalb	Fibrillazzjoni atrijali/taħbit atrijali irregolari [†]	Komuni (3.1 %)	0.9 %
Disturbi vaskulari	Tbengil [†]	Komuni ħafna (38.6 %)	0 %
	Kontużjoni	Komuni ħafna (27.4 %)	0 %
	Petekkji	Komuni ħafna (11.2 %)	0 %
	Ekkimozi	Komuni (3.1 %)	0 %

	Emorraġija/ematoma [†]	Komuni ħafna (17.5 %)	1.3 %
	Emorraġija gastrointestinali	Komuni (3.6 %)	0.9 %
	Emorraġija ġol-kranju	Mhux komuni (0.9 %)	0 %
	Pressjoni għolja [†]	Komuni ħafna (13.5%)	3.6%
	Epistassi	Komuni (8.5 %)	0 %
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea	Komuni ħafna (43.9 %)	4.5 %
	Nawsja	Komuni ħafna (26.9 %)	0 %
	Stitikezza	Komuni ħafna (20.2 %)	0 %
	Rimettar	Komuni ħafna (19.3 %)	0.9 %
	Uġiġh addominali [†]	Komuni ħafna (14.8 %)	1.3 %
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Raxx [†]	Komuni ħafna (30.9 %)	1.8 %
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Uġiġh muskoluskeletriku [†]	Komuni ħafna (44.8 %)	2.2 %
	Artralġja	Komuni ħafna (26.9 %)	1.3 %
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Gheja	Komuni ħafna (30.5 %)	1.8 %
	Astenija	Komuni (7.6 %)	0.4 %
Investigazzjonijiet[¶] (Sejbiet ibbażati fuq ir-riżultati tat-testijiet)	Tnaqqis fl-għadd assolut tan-newtrofili [§]	Komuni ħafna (57.4 %)	35 %
	Tnaqqis fil-pjastrini [§]	Komuni ħafna (46.2 %)	10.8 %
	Tnaqqis fl-emoglobina [§]	Komuni ħafna (43.9 %)	9 %

* Skont il-verżjoni 4.03 tal-Kriterji għat-Terminoloġija Komuni għall-Avvenimenti Avversi tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (NCI CTCAE).

[†] Jinkludi terminu ta' ADR multiplu.

[‡] Każ wieħed ta' Sindrome ta' Lizi tat-Tumur ikkawżat mill-medicina ġie osservat fil-fergħa ta' acalabrutinib fl-Istudju ASCEND.

[§] Tirrappreżenta l-inċidenza ta' sejbiet tal-laboratorju, mhux ta' avvenimenti avversi rappurtati.

[¶] Ippreżentati bħala valuri tal-grad ta' CTCAE.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

Twaqqif u tnaqqis fid-doża minħabba reazzjonijiet avversi

Mill-1,040 pazjent ittrattati b' monoterapija b' Calquence, it-twaqqif minħabba reazzjonijiet avversi kien irrappurtat f' 9.3 % tal-pazjenti. Dawn ir-reazzjonijiet avversi ewlenin kienu jinkludu pulmonite, tromboċitopenija u dijarea. Tnaqqis fid-doża minħabba reazzjonijiet avversi kien irrappurtat f' 4.2 % tal-

pazjenti. Dawn ir-reazzjoinjiet avversi ewlenin kienu jinkludu attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B, sepsi u dijarea.

Mill-223 pazjent itttrattati bil-kombinazzjoni ta' Calquence, it-twaqqif minhabba reazzjonijiet avversi kien irrappurtat f'10.8 % tal-pazjenti. Dawn ir-reazzjonijiet avversi ewlenin kienu jinkludu pulmonite, tromboċitopenija u dijarea. Tnaqqis fid-doża minhabba reazzjonijiet avversi kien irrappurtat f'6.7 % tal-pazjenti. Dawn ir-reazzjoinjiet avversi ewlenin kienu jinkludu newtrogenija, dijarea u rimettar.

Anzjani

Mill-1040 pazjent fi studji kliniċi ta' monoterapija b'Calquence, 41 % kellhom aktar minn 65 sena u inqas minn 75 sena u 22 % kellhom 75 sena jew aktar. Ma giet osservata l-ebda differenza klinikament rilevanti fis-sigurtà jew l-effikaċja bejn pazjenti li kellhom ≥ 65 sena u iżgħar.

Mill-223 pazjent fi studji kliniċi ta' Calquence flimien ma' terapija b'obinutuzumab, 47 % kellhom aktar minn 65 sena u inqas minn 75 sena u 26 % kellhom 75 sena jew aktar. Ma giet osservata l-ebda differenza klinikament rilevanti fis-sigurtà jew fl-effikaċja bejn pazjenti li kellhom ≥ 65 sena u iżgħar.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazżjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda trattament speċifiku għal doża eċċessiva ta' acalabrutinib u s-sintomi ta' doża eċċessiva ma ġewx stabbiliti. F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet avversi u għandu jinbda trattament sintomatiku xieraq.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, inibituri tal-proteina kinażi, Kodiċi ATC: L01EL02.

Mekkanizmu ta' azzjoni

Acalabrutinib huwa inibitur selettiv ta' Bruton tyrosine kinase (BTK). BTK hija molekula li tagħti sinjali tar-riċettur tal-antiġen taċ-ċellula B (BCR) u tal-passaġġi tar-riċettur taċ-ċitokina. F'ċelluli B, l-għoti ta' sinjali ta' BTK jirriżulta fis-sopravivenza u l-proliferazzjoni taċ-ċellula B, u huwa meħtieġ għal adeżjoni ċellulari, traffikar, u kiotassi.

Acalabrutinib u l-metabolit attiv tiegħu, ACP-5862, jiffurmaw rabta kovalenti ma' residwu ta' cysteine fis-sit attiv ta' BTK, li jwassal għal inattivazzjoni irriversibbli ta' BTK b'interazzjonijiet minimi *off-target*.

Effetti farmakodinamiċi

F'pazjenti b'tumuri malinni taċ-ċellula B li ngħataw acalabrutinib 100 mg darbtejn kuljum, l-okkupanza medja fi stat fiss ta' BTK ta' ≥ 95 % fid-demm periferali nżammet fuq perjodu ta' 12-il siegħa, li rriżulta f'inattivazzjoni ta' BTK matul l-intervall ta' dożaġġ rakkomandat.

Elettrofizjologija kardijaka

L-effett ta' acalabrutinib fuq l-intervall QTc gie evalwat f'46 individwu rġiel u nisa b'saħħithom fi studju bir-reqqa tal-QT randomizzat double-blind, bi placebo u kontrolli pożittivi. F'doża supratherapewtika, 4 darbiet aktar mid-doża massima rakkomandata, Calquence ma tawwalx l-intervall QT/QTc sa xi punt klinikament rilevanti (eż., mhux aktar minn jew daqs 10 ms) (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8 u 5.3).

Effikaċja klinika u sigurtà

Pazjenti b'CLL mhux ittrattata minn qabel

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Calquence f'CLL mhux ittrattata minn qabel ġew evalwati fi studju randomizzat, multicentriku, bi prova miftuħa ta' Fazi 3 (ELEVATE-TN) li kien jinkludi 535 pazjent. Il-pazjenti rċevew Calquence flimkien ma' obinutuzumab, monoterapija b'Calquence, jew obinutuzumab flimkien ma' chlorambucil. Pazjenti ta' 65 sena jew aktar, jew bejn 18 u 65 sena b'kundizzjonijiet mediċi koeżistenti, kienu inklużi f'ELEVATE-TN, 27.9 % tal-pazjenti kellhom CrCl ta' inqas minn < 60 mL/min. Mill-pazjenti li kellhom < 65 sena, 16.1 % kellhom punteġġ medju tas-CIRS-G ta' 8. L-istudju ppermetta lill-pazjenti jirċievu aġenti antitrombotiċi. Il-pazjenti li kienu jeħtieġu antikoagulazzjoni b'warfarin jew antagonisti tal-vitamina K ekwivalenti kienu esklużi.

Il-pazjenti kienu randomizzati fi proporzjon ta' 1:1:1 fi 3 fergħat biex jirċievu

- Calquence flimkien ma' obinutuzumab (Calquence+G): Calquence 100 mg ingħata darbtejn kuljum b'bidu f'Ċiklu Jum 1 sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli. Obinutuzumab ingħata b'bidu f'Ċiklu 2 Jum 1 għal massimu ta' 6 ċikli ta' trattament. Obinutuzumab 1,000 mg ingħata f'Jiem 1 u 2 (100 mg f'Jum 1 u 900 mg f'Jum 2), 8 u 15 ta' Ċiklu 2 segwiti minn 1,000 mg f'Jum 1 ta' Ċikli 3 sa 7. Kull ċiklu kien ta' 28 jum.
- Monoterapija b'Calquence: Calquence 100 mg ingħata darbtejn kuljum sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli.
- Obinutuzumab flimkien ma' chlorambucil (GClb): Obinutuzumab u chlorambucil ingħataw għal massimu ta' 6 ċikli ta' trattament. Obinutuzumab 1,000 mg ingħata f'Jiem 1 u 2 (100 mg f'Jum 1 u 900 mg f'Jum 2), 8 u 15 ta' Ċiklu 1 segwiti minn 1,000 mg f'Jum 1 ta' Ċikli 2 sa 6. Chlorambucil 0.5 mg/kg ingħata f'Jiem 1 u 15 ta' Ċikli 1 sa 6. Kull ċiklu kien ta' 28 jum.

Il-pazjenti ġew stratifikati skont l-istat ta' mutazzjoni ta' tneħħija ta' 17p (preżenza kontra assenza), l-istat ta' prestazzjoni ECOG (0 jew 1 kontra 2) u r-reġjun ġeografiku (l-Amerika ta' fuq u l-Ewropa tal-Punent kontra Oħrajn). Wara l-konferma tal-progressjoni tal-marda, 45 pazjent randomizzati fil-fergħa ta' GClb qalbu għall-monoterapija b'Calquence. Tabella 5 tiġbor fil-qosor id-demografija fil-linja bażi u l-karatteristiċi tal-marda tal-popolazzjoni tal-istudju.

Tabella 5. Karatteristiċi tal-pazjent fil-linja bażi f'pazjenti (ELEVATE-TN) b'CLL mhux ittrattata minn qabel

Karatteristika	Calquence flimkien ma' obinutuzumab N=179	Monoterapija b'Calquence N=179	Obinutuzumab flimkien ma' chlorambucil N=177
Età, snin; medjan (medda)	70 (41-88)	70 (44-87)	71 (46-91)
Raġel; %	62	62	59.9
Kawkasi; %	91.6	95	93.2
Stat ta' prestazzjoni ECOG ta' 0-1; %	94.4	92.2	94.4
Żmien medjan mid-dijanjożi (xhur)	30.5	24.4	30.7
Mard ta' massa bin-nodi ≥ 5 cm; %	25.7	38	31.1
Ċitogenetiċi/Kategorija FISH; %			
Thassir ta' 17p	9.5	8.9	9
Thassir ta' 11q	17.3	17.3	18.6
Mutazzjoni TP53	11.7	10.6	11.9
IGHV mingħajr mutazzjoni	57.5	66.5	65.5
Karjotip kumpless (≥ 3 anormalitajiet)	16.2	17.3	18.1
L-istadju Rai; %			
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

Il-punt aħhari primarju kienet is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) tal-fergħa ta' Calquence+G kontra l-fergħa ta' GClb kif evalwat minn Kumitat ta' Reviżjoni Indipendenti (IRC) skont il-kriterji tal-Workshop Internazzjonali dwar il-Lewkimja Limfoċitika Kronika (IWCLL) 2008 b'inkorporazzjoni tal-kjarifika għal limfoċitożi relatata mat-ttrattament (Cheson 2012). B'segwitu medjan ta' 28.3 xahar, il-PFS mill-IRC indikat tnaqqis statistikament sinifikanti ta' 90 % fir-riskju ta' progressjoni tal-marda jew mewt għal pazjenti b'CLL mhux ittrattata minn qabel fil-fergħa ta' Calquence+G meta mqabbel mal-fergħa ta' GClb. Ir-rizultati tal-effikaċja huma ppreżentati fit-Tabella 6.

Tabella 6. Rizultati tal-effikaċja skont il-Valutazzjonijiet tal-IRC f'pazjenti (ELEVATE-TN) b'CLL

	Calquence flimkien ma' obinutuzumab N=179	Monoterapija b'Calquence N=179	Obinutuzumab flimkien ma' chlorambucil N=177
Sopravivenza mingħajr progressjoni*			
Numru ta' avvenimenti (%)	14 (7.8)	26 (14.5)	93 (52.5)
PD, n (%)	9 (5)	20 (11.2)	82 (46.3)
Avvenimenti ta' mewt (%)	5 (2.8)	6 (3.4)	11 (6.2)
Medjan (95 % CI), xhur	NR	NR (34.2, NR)	22.6 (20.2, 27.6)
HR [†] (95 % CI)	0.10 (0.06, 0.17)	0.20 (0.13, 0.30)	-
Valur p	< 0.0001	< 0.0001	-
Stima ta' 24 xahar, % (95 % CI)	92.7 (87.4, 95.8)	87.3 (80.9, 91.7)	46.7 (38.5, 54.6)

Sopravivenza Globali^a			
Avvenimenti ta' mewt (%)	9 (5)	11 (6.1)	17 (9.6)
Proporzjon ta' Periklu (95 % CI) [†]	0.47 (0.21, 1.06)	0.60 (0.28, 1.27)	-
L-ahjar rata ta' rispons globali* (CR + CRi + nPR + PR)			
ORR, n (%) (95 % CI)	168 (93.9) (89.3, 96.5)	153 (85.5) (79.6, 89.9)	139 (78.5) (71.9, 83.9)
Valur p	< 0.0001	0.0763	-
CR, n (%)	23 (12.8)	1 (0.6)	8 (4.5)
CRi, n (%)	1 (0.6)	0	0
nPR, n (%)	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (1.7)
PR, n (%)	143 (79.9)	150 (83.8)	128 (72.3)

CI (Confidence Interval)=intervall ta' kunfidenza; HR (Hazard Ratio)=proporzjon ta' periklu; NR (Not Reached)=ma ntlahaqx; CR (Complete Response)=rispons shih; CRi Complete response with incomplete blood count recovery)=rispons shih bi rkupru mhux komplet tal-ghadd tad-demmm; nPR (Nodular Partial Response)=rispons parzjali nodulari; PR (Partial Response)=rispons parzjali.

*Skont il-valutazzjoni IRC

[†]Ibbażat fuq il-mudell stratifikat tal-Perikli Proporzjonali ta' Cox

^a L-OS medjana ma ntlahqitx għaż-żewġ ferghat.

Ir-riżultati tal-PFS għal Calquence bi jew mingħajr obinutuzumab kienu konsistenti fis-sottogruppi kollha, inklużi karatteristiċi ta' riskju għoli. Fil-popolazzjoni b'riskju għoli ta' CLL (tnehhija ta' 17p, tnehhija ta' 11q, mutazzjoni ta' TP53 jew IGHV mingħajr mutazzjoni), l-HRs tal-PFS ta' Calquence bi jew mingħajr obinutuzumab kontra obinutuzumab flimkien ma' chlorambucil kienu ta' 0.08 [95 % CI (0.04, 0.15)] u 0.13 [95 % CI (0.08, 0.21)], rispettivament.

Tabella 7. Analizi ta' sottogrupp ta' PFS (studju ELEVATE-TN)

	Monoterapija b'Calquence			Calquence+G		
	N	Proporzjon ta' Periklu	95 % CI	N	Proporzjon ta' Periklu	95 % CI
L-individwi kollha	179	0.20	(0.13, 0.30)	179	0.10	(0.06, 0.17)
Del 17P						
Iva	19	0.20	(0.06, 0.64)	21	0.13	(0.04, 0.46)
Le	160	0.20	(0.12, 0.31)	158	0.09	(0.05, 0.17)
Mutazzjoni TP53						
Iva	19	0.15	(0.05, 0.46)	21	0.04	(0.01, 0.22)
Le	160	0.20	(0.12, 0.32)	158	0.11	(0.06, 0.20)
Mutazzjoni Del 17P jew/u TP53						
Iva						
Le	23	0.23	(0.09, 0.61)	25	0.10	(0.03, 0.34)
	156	0.19	(0.11, 0.31)	154	0.10	

						(0.05, 0.18)
Mutazzjoni IGHV						
B'mutazzjoni	58	0.69	(0.31, 1.56)	74	0.15	(0.04, 0.52)
Mingħajr mutazzjoni	119	0.11	(0.07, 0.19)	103	0.08	(0.04, 0.16)
Del 11q						
Iva	31	0.07	(0.02, 0.22)	31	0.09	(0.03, 0.26)
Le	148	0.26	(0.16, 0.41)	148	0.10	(0.05, 0.20)
Karjotip Kumpless						
Iva	31	0.10	(0.03, 0.33)	29	0.09	(0.03, 0.29)
Le	117	0.27	(0.16, 0.46)	126	0.11	(0.05, 0.21)

B'data fit-tul, is-segwitu medjan kien ta' 58.2 xahar għall-grupp ta' Calquence+G, 58.1 xahar għall-grupp ta' Calquence u 58.2 xahar għall-grupp ta' GClb. Il-PFS medjana vvalutata minn investigatur għal monoterapija b'Calquence+G u b'Calquence ma ntlahqitx; u kienet ta' 27.8 xahar fil-grupp ta' GClb. Fiz-żmien tal-iktar cut-off tad-data riċenti, total ta' 72 pazjent (40.7 %) li originarjament kienu randomizzati għall-grupp ta' GClb qelbu għall-monoterapija b'Calquence. Is-sopravivenza ġenerali medjana ma kienet intlahqet fl-ebda fergħa b'total ta' 76 mewta: 18 (10.1 %) fil-grupp ta' Calquence+G, 30 (16.8 %) fil-grupp tal-monoterapija b'Calquence, u 28 (15.8 %) fil-grupp ta' GClb.

Tabella 8. Riżultati tal-Effikaċja għal kull valutazzjoni tal-INV (ELEVATE-TN) f'Pazjenti b'CLL

	Calquence u obinutuzumab N=179	Monoterapija bil-Calquence N=179	Obinutuzumab u Chlorambucil N=177
Sopravivenza hielsa mill-progressjoni			
Numru ta' avvenimenti (%)	27 (15.1)	50 (27.9)	124 (70.1)
PD, n (%)	14 (7.8)	30 (16.8)	112 (63.3)
Avvenimenti ta' mewt (%)	13 (7.3)	20 (11.2)	12 (6.8)
Medjana (95% CI), xhur*	NR	NR (66.5, NR)	27.8 (22.6, 33.2)
HR [†] (95% CI)	0.11 (0.07, 0.16)	0.21 (0.15, 0.30)	-
Sopravivenza ġenerali			
Avvenimenti ta' mewt (%)	18 (10.1)	30 (16.8)	28 (15.8)

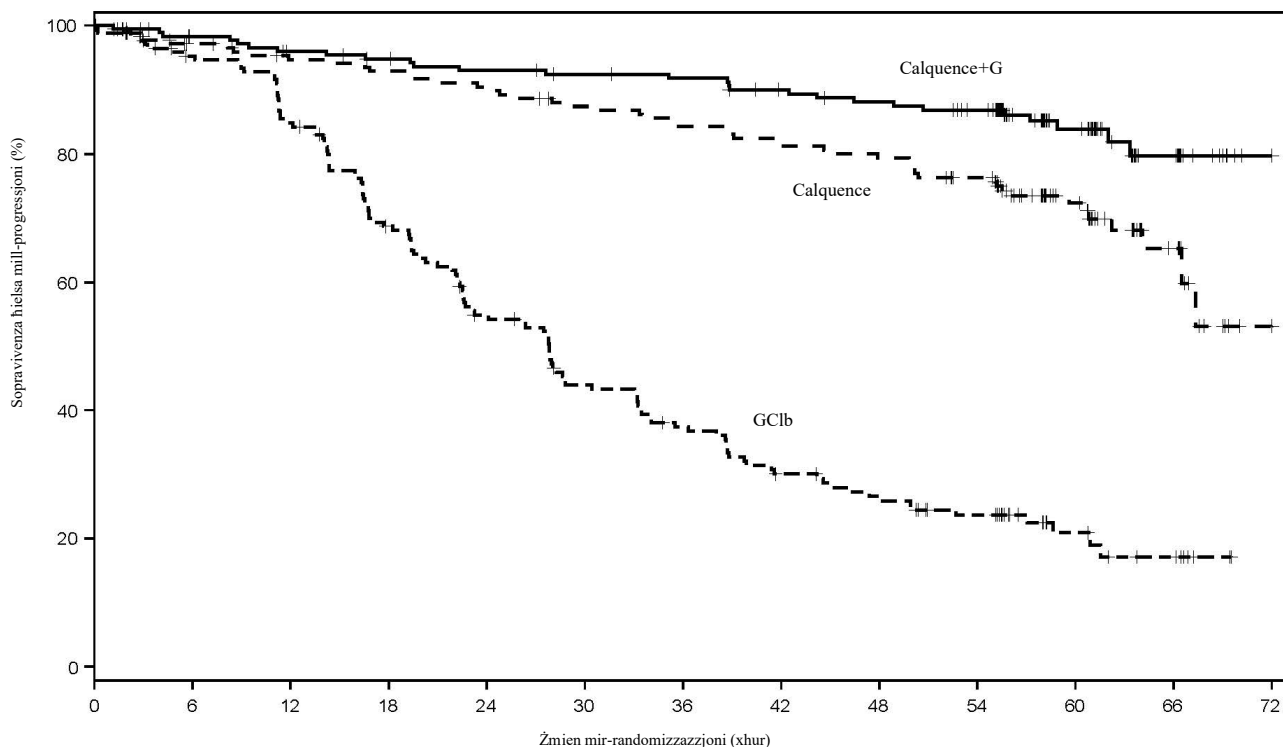
	Calquence u obinutuzumab N=179	Monoterapija bil-Calquence N=179	Obinutuzumab u Chlorambucil N=177
Proporzjon ta' periklu (95% CI) †	0.55 (0.30, 0.99)	0.98 (0.58, 1.64)	-

CI (Confidence Interval)=intervall ta' kunfidenza; HR (Hazard Ratio)=proporzjon ta' periklu; NR (Not Reached)=mhux milhuq

* 95% interval ta' kunfidenza bbażat fuq stima Kaplan-Meier.

† Stima bbażata fuq mudell stratifikat ta' Perikli Proporzjonali ta' Cox għal Proporzjon ta' Periklu (95 % CI) stratifikat minn status tat-tħassir 17p (iva kontra le)

Figura 1. Kurva Kaplan-Meier ta' PFS ivvalutat mill-INV (ELEVATE-TN) f'Pazjenti b'CLL (Popolazzjoni ITT)



Xahar	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	70
Calquence	179	167	163	158	156	155	153	150	149	146	142	141	137	135	133	130	129	124	120	93	63	39	22	6	1
Calquence+G	179	175	170	168	164	163	160	157	156	156	153	152	151	146	144	141	140	138	133	99	65	39	27	7	1
GClb	177	163	156	153	139	125	110	100	86	82	67	66	56	49	44	40	38	31	30	20	13	8	7	2	0

Pazjenti b'CLL li rċevew mill-inqas terapija waħda minn qabel

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Calquence f'CLL rikaduta jew refrattarja ġew evalwati fi studju randomizzat, multicentru, bi prova miftuħa, ta' fażi 3 (ASCEND) li kien jinkludi 310 pazjenti li rċevew mill-inqas terapija waħda qabel li ma kinitx tinkludi inibituri ta' BCL-2 jew inibituri tar-riċetturi taċ-ċellula B. Il-pazjenti rċevew monoterapija b'Calquence jew l-għażla tal-investigatur ta' idelalisib flimkien ma' rituximab jew ta' bendamustine flimkien ma' rituximab. L-istudju ppermetta lill-pazjenti jirċievu sustanzi antitrombotiċi. Il-pazjenti li kienu jeħtieġu antikoagulazzjoni b'warfarin jew antagonisti tal-vitamina K ekwivalenti kienu esklużi.

Il-pazjenti kienu randomizzati 1:1 biex jirċievu jew:

- Calquence 100 mg darbtejn kuljum sal-progressjoni tal-marda jew tossicità mhux aċċettabbli, jew
- L-għażla tal-investigatur:
 - Idelalisib 150 mg darbtejn kuljum flimkien ma' rituximab 375 mg/m² IV f' Jum 1 tal-ewwel ċiklu, segwit minn 500 mg/m² IV kull ġimagħtejn għall-4 doži, imbagħad kull 4 ġimgħat għal 3 doži għal total ta' 8 infużjonijiet
 - Bendamustine 70 mg/m² (Jum 1 u 2 ta' kull ċiklu ta' 28 jum) flimkien ma' rituximab (375 mg/m²/500 mg/m²) f' Jum 1 ta' kull ċiklu ta' 28 jum sa 6 ċikli

Il-pazjenti ġew stratifikati skont l-istat ta' mutazzjoni ta' tneħħija ta' 17p (preżenza kontra assenza), l-istat ta' prestazzjoni ECOG (0 jew 1 kontra 2) u n-numru ta' terapiji preċedenti (1 sa 3 kontra ≥ 4). Wara l-konferma tal-progressjoni tal-marda, 35 pazjent randomizzati skont l-għażla tal-investigatur ta' idelalisib flimkien ma' rituximab jew ta' bendamustine flimkien ma' rituximab qalbu għal Calquence. Tabella 9 tiġbor fil-qosor id-demografija fil-linja bażi u l-karatteristiċi tal-marda tal-popolazzjoni tal-istudju.

Tabella 9. Karatteristiċi tal-pazjent fil-linja bażi f'pazjenti b'CLL (ASCEND)

Karatteristika	Monoterapija b'Calquence N=155	Għażla tal-investigatur ta' idelalisib + rituximab jew bendamustine + rituximab N=155
Età, snin; medjan (medda)	68 (32-89)	67 (34-90)
Raġel; %	69.7	64.5
Kawkasi; %	93.5	91.0
Stat ta' prestazzjoni ECOG; %		
0	37.4	35.5
1	50.3	51.0
2	12.3	13.5
Żmien medjan mid-dijanjozi (xhur)	85.3	79.0
Mard ta' massa bin-nodi ≥ 5 cm; %	49.0	48.4
Numru medjan ta' terapiji għal CLL fil-passat (medda)	1 (1-8)	2 (1-10)
Numru ta' Terapiji għal CLL Preċedenti; %		
1	52.9	43.2
2	25.8	29.7
3	11.0	15.5
≥ 4	10.3	11.6
Ċitogenetiċi/Kategorija FISH; %		
Thassir ta' 17p	18.1	13.5
Thassir ta' 11q	25.2	28.4
Mutazzjoni TP53	25.2	21.9
IGHV mingħajr mutazzjoni	76.1	80.6
Karjotip kumpless (≥ 3 anormalitajiet)	32.3	29.7
L-Istadju Rai; %		
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

Il-punt aħhari primarju kienet il-PFS kif stmata mill-kriterji tal-IWCLL 2008 b'inkorporazzjoni tal-kjarifika għal limfoċitozi relatata mat-trattament (Cheson 2012). B'segwitu medjan ta' 16.1 xhur, il-PFS indikat tnaqqis statistikament sinifikanti ta' 69% fir-riskju ta' mewt jew progressjoni għal pazjenti fil-fergħa ta' Calquence. Ir-riżultati tal-effikaċja huma pprezentati fit-Tabella 10. Il-kurva Kaplan-Meier għall-PFS qed tintwera fil-Figura 2.

Tabella 10. Riżultati tal-effikaċja skont il-Valutazzjonijiet tal-IRC f'pazjenti b'CLL (ASCEND)

	Monoterapija b'Calquence N=155	Għażla tal-investigatur ta' idelalisib + rituximab jew bendamustine + rituximab N=155
Sopravivenza mingħajr progressjoni*		
Numru ta' avvenimenti (%)	27 (17.4)	68 (43.9)
PD, n (%)	19 (12.3)	59 (38.1)
Avvenimenti ta' mewt (%)	8 (5.2)	9 (5.8)
Medjan (95 % CI), xhur	NR	16.5 (14.0, 17.1)
HR [†] (95 % CI)	0.31 (0.20, 0.49)	
Valur p	< 0.0001	
Stima ta' 15-il xahar, % (95 % CI)	82.6 (75.0, 88.1)	54.9 (45.4, 63.5)
Sopravivenza globali^a		
Avvenimenti ta' mewt (%)	15 (9.7 %)	18 (11.6 %)
Proporzjon ta' Periklu (95 % CI) [†]	0.84 (0.42, 1.66)	-
L-aħjar rata ta' rispons globali* (CR + CRi + nPR + PR)**		
ORR, n (%) (95 % CI)	126 (81.3) (74.4, 86.6)	117 (75.5) (68.1, 81.6)
Valur p	0.2248	-
CR, n (%)	0	2 (1.3)
PR, n (%)	126 (81.3)	115 (74.2)
Tul tar-Rispons (DoR)		
Medjan (95 % CI), xhur	NR	13.6 (11.9, NR)

CI (Confidence Interval)=intervall ta' kunfidenza; HR (Hazard Ratio)=proporzjon ta' periklu; NR (Not Reached)=ma ntlahaqx; CR (Complete Response)=rispons sħiħ; CRi (Complete response with incomplete blood count recovery)=rispons sħiħ bi rkupru ta' għadd tad-demem mhux sħiħ; nPR (Nodular Partial Response)=rispons parzjali nodulari; PR (Partial Response)=rispons parzjali; PD(Progressive Disease)=marda progressiva

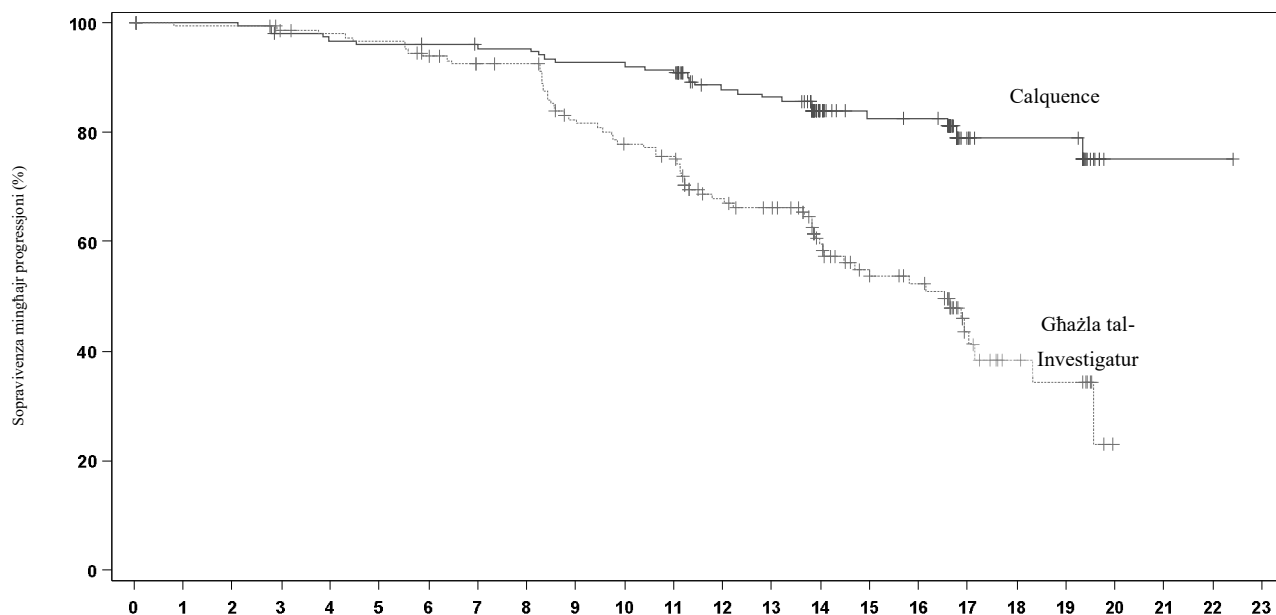
*Skont il-valutazzjoni IRC (tal-investigatur)

^a L-OS medjana ma ntlahaqtx għaż-żewġ fergħat. P<0.6089 għal OS.

**CRi u nPR għandhom valuri ta' 0.

[†]Ibbażat fuq il-mudell stratifikat tal-Perikli Proporzjonali ta' Cox

Figura 2. Kurva Kaplan-Meier tal-PFS ivvalutata mill-IRC f'pazjenti (ASCEND) b'CLL (Popolazzjoni ITT)



Żmien mir-randomizzazzjoni (xhur)

	Numru ta' pazjenti f'riskju																						
Xahar	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Calquence	155	153	153	149	147	146	145	143	143	139	139	137	118	116	73	61	60	25	21	21	1	1	1
Għażla tal-Investigatur	155	150	150	146	144	142	136	130	129	112	105	101	82	77	56	44	39	18	10	8	0		

Ir-riżultati tal-PFS għal Calquence kienu konsistenti bejn is-sottogrupperi, inklużi l-karatteristiċi ta' riskju għoli. Fil-popolazzjoni tas-CLL ta' riskju għoli (thassir 17p, thassir 11q, mutazzjoni TP53 u IGHV mingħajr mutazzjoni), l- HR tal-PFS kien ta' 0.27 [95 % CI (0.17, 0.44)].

Tabella 11. Analizi tas-sottogrupperi tal-PFS ivvalutata mill-IRC (Studju ASCEND)

	Monoterapija b'Calquence		
	N	Proporzjon ta' Periklu	95% CI
L-individwi kollha	155	0.30	(0.19, 0.48)
Thassir 17P			
Iva	28	0.21	(0.07, 0.68) (0.21, 0.54)
Le	127	0.33	

Mutazzjoni TP53			
Iva	39	0.24	(0.11, 0.56) (0.20, 0.57)
Le	113	0.33	
Thassir 17P jew mutazzjoni TP53			
Iva	45	0.21	(0.09, 0.48) (0.21, 0.61)
Le	108	0.36	
Mutazzjoni IGHV			
B' mutazzjoni	33	0.32	(0.11, 0.94) (0.19, 0.52)
Mingħajr mutazzjoni	118	0.32	
Thassir 11q			
Iva	39	0.28	(0.11, 0.70) (0.19, 0.53)
Le	116	0.31	
Karjotip Kumpless			
Iva	50	0.32	(0.16, 0.63) (0.12, 0.44)
Le	97	0.23	

Fl-analizi finali, b' segwitu medjan ta' 46.5 xhur għal Calquence u 45.3 xhur għall-IR/BR, kien osservat tnaqqis ta' 72 % fir-riskju ta' progressjoni tal-marda jew mewt ivvalutata mill-investigatur għal pazjenti fil-fergħa ta' Calquence. Il-PFS medjana vvalutata mill-investigatur ma ntlahqitx f' Calquence u kienet ta' 16.8-il xahar fl-IR/BR. Ir-rizultati tal-effikaċja għal kull Valutazzjonijiet tal-Investigatur (INV) huma pprezentati fit-Tabella 12. Il-kurva Kaplan-Meier għall-PFS ivvaluta mill-INV hija murija fil-Figura 3.

Tabella 12. Rizultati tal-effikaċja fl-analizi finali skont il-Valutazzjonijiet tal-INV f'pazjenti b'CLL (ASCEND)

	Monoterapija b'Calquence N=155	Għażla tal-investigatur ta' idelalisib + rituximab jew bendamustine + rituximab N=155
Sopravivenza mingħajr progressjoni*		
Numru ta' avvenimenti (%)	62 (40.0)	119 (76.8)
PD, n (%)	43 (27.7)	102 (65.8)
Avvenimenti ta' mewt (%)	19 (12.3)	17 (11.0)
Medjan (95 % CI), xhur	NR	16.8 (14.1, 22.5)
HR [†] (95 % CI)	0.28 (0.20, 0.38)	
Sopravivenza globali^a		
Avvenimenti ta' mewt (%)	41 (26.5)	54 (34.8)
Proporzjon ta' Periklu (95 % CI) [†]	0.69 (0.46, 1.04)	-

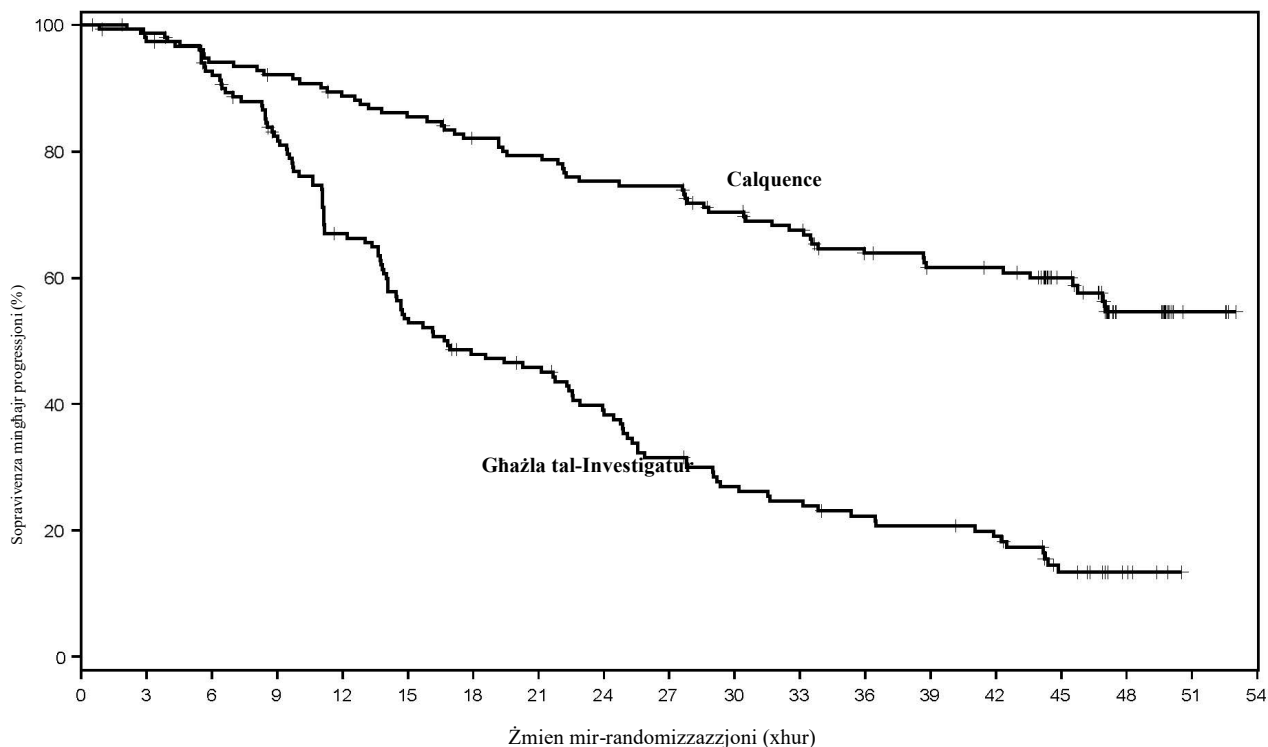
CI=intervall ta' kunfidenza; HR=proporzjon ta' periklu; NR=ma ntlahaqx; PD=marda progressiva

*Skont il-valutazzjoni INV

^a L-OS medjana ma ntlahqitx għaż-żewġ ferġhat P=0.0783 għal OS.

[†]Ibbażat fuq il-mudell stratifikat tal-Perikli Proporzjonali ta' Cox

Figura 3. Kurva Kaplan-Meier tal-PFS ivvalutata mill-INV fl-analizi finali f'pazjenti (ASCEND) b'CLL



Xahar	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
Ghażla tal-Investigatur	155	147	138	118	95	76	66	62	52	42	35	32	28	26	23	12	5	0	

Ir-riżultati tal-PFS ivvalutati mill-investigatur fl-analizi finali għal Calquence kienu konsistenti bejn is-sottogruppi, inklużi l-karatteristiċi ta' riskju għoli u kienu konsistenti mal-analizi primarja.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'Calquence f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fis-CLL (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika (PK) ta' acalabrutinib u l-metabolit attiv tiegħu, ACP-5862, ġew studjati f'pazjenti b'saħħithom u f'pazjenti b'tumuri malinni taċ-ċellula B. Acalabrutinib juri proporzjonalità mad-doża, u kemm acalabrutinib kif ukoll ACP-5862 juru PK kważi lineari tul medda tad-doži ta' bejn 75 u 250 mg. L-immudellar tal-PK tal-popolazzjoni jissuġġerixxi li l-PK ta' acalabrutinib u ACP-5862 huwa simili f'pazjenti b'tumuri malinni differenti taċ-ċellula B. Bid-doża rakkomandata ta' 100 mg darbtejn kuljum f'pazjenti b'tumuri malinni taċ-ċellula B (inkluża CLL), il-kurva tal-erja taħt il-koncentrazzjoni tal-plażma matul iż-żmien (AUC_{24h}) ta' kuljum fi stat fess medja ġeometrika u l-koncentrazzjoni massima fil-plażma (C_{max}) għal acalabrutinib kienu 1679 ng•h/mL u 438 ng/mL, rispettivament, u għal ACP-5862 kienu 4166 ng•h/mL u 446 ng/mL, rispettivament.

Il-pilloli ta' Calquence u l-kapsuli ta' Calquence intwerew li huma bijoekwivalenti. Il-pilloli ta' Calquence fihom acalabrutinib maleate, forma ta' melħ ta' acalabrutinib li turi solubbiltà akbar f'pH għoli mill-baži ta' acalabrutinib, li hija l-kontenut attiv tal-kapsuli ta' Calquence. Għalhekk, il-pilloli ta' Calquence għandhom assorbiment aħjar meta kkombinati ma' sustanzi li jnaqqsu l-aċidu.

Assorbiment

Iż-żmien medjan għall-koncentrazzjonijiet massimi fil-plażma (T_{max}) kien ta' 0.2-3.0 sigħat għal acalabrutinib, u 0.5-4.0 sigħat għal ACP-5862. Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' Calquence kienet ta' 25 %.

Effett tal-ikel fuq acalabrutinib

F'individwi b'saħħithom, l-għoti ta' doża waħda ta' 100 mg ta' pillola ta' acalabrutinib ma' ikla b'ħafna xaħam u kaloriji (madwar 918 kalorija, 59 gramma karboidrati, 59 gramma xaħam u 39 gramma proteina) ma affettwax l-AUC medja meta mqabbla mad-dożaġġ f'kundizzjonijiet ta' sawm. Is- C_{max} li rriżultat naqset b'54% u t- T_{max} ġie ttardjat siegħa sa sagħtejn.

Distribuzzjoni

L-irbit reversibbli mal-proteina fil-plażma tal-bniedem kien ta' 99.4 % għal acalabrutinib u 98.8 % għal ACP-5862. Il-proporzjon medju *in vitro* tad-demem mal-plażma kien ta' 0.8 għal acalabrutinib u a' 0.7 għal ACP-5862. Il-volum ta' distribuzzjoni medju fi stat fiss (V_{ss}) kien ta' madwar 34 L għal acalabrutinib.

Bijotrasformazzjoni/Metaboliżmu

In vitro, acalabrutinib huwa prinċipalment metabolizzat mill-enzimi ta' CYP3A, u sa ċertu punt minn konjugazzjoni ta' glutathione u idrolizi ta' amide. ACP-5862 ġie identifikat bħala l-metabolit prinċipali fil-plażma, li ġie metabolizzat aktar primarjament minn ossidazzjoni medjata minn CYP3A, b'esponiment ġeometriku medju (AUC) li kien madwar darbtejn sa 3 darbiet oghla mill-esponiment ta' acalabrutinib. ACP-5862 huwa madwar 50 % inqas qawwi minn acalabrutinib fir-rigward tal-inibizzjoni ta' BTK.

Studji *in vitro* jindikaw li acalabrutinib ma jinibixxix CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 jew UGT2B7 f'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti u mhux probabbli li jaffettwa t-tneħħija ta' substrati ta' dawn is-CYPs.

Studji *in vitro* jindikaw li ACP-5862 ma jinibixxix CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5, UGT1A1 jew UGT2B7 f'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti u mhux probabbli li jaffettwa t-tneħħija ta' substrati ta' dawn is-CYPs.

Interazzjonijiet ma' proteini tat-trasport

Studji *in vitro* jindikaw li acalabrutinib u ACP-5862 huma substrati ta' P-gp u BCRP. Madankollu, l-għoti flimkien ma' inibituri ta' BCRP aktarx ma jirriżultax f'interazzjonijiet mediċinali klinikament rilevanti. L-għoti flimkien ma' inibitur OATP1B1/1B3 (600 mg rifampin, doża waħda) irriżulta f'żieda fis- C_{max} u fl-AUC ta' acalabrutinib b'1.2 darbiet u 1.4 darbiet (N=24, individwi b'saħħithom), rispettivament, li mhux klinikament rilevanti.

Acalabrutinib u ACP-5862 ma jinibixxix P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 u MATE2-K f'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti. Acalabrutinib jista' jinibixxi l-BCRP intestinali, filwaqt li ACP-5862 jista' jinibixxi MATE1 f'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti (ara sezzjoni 4.5). Acalabrutinib ma jinibixxix MATE1, filwaqt li ACP-5862 ma jinibixxix BCRP f'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti.

Eliminazzjoni

Wara doża orali waħda ta' pillola ta' 100 mg acalabrutinib, in-nofs ħajja ta' eliminazzjoni terminali medja ġeometrika ($t_{1/2}$) ta' acalabrutinib kienet ta' 1.4 sigħat. It- $t_{1/2}$ tal-metabolit attiv, ACP-5862, kien ta' madwar 6.6 sigħat.

It-tneħħija orali apparenti medja (CL/F) kienet ta' 134 L/hr għal acalabrutinib u 22 L/hr għal ACP-5862 f'pazjenti b'tumuri malinni taċ-ċellola B.

Wara l-ġħoti ta' doża waħda ta' 100 mg radjutikkettata ta' acalabrutinib [^{14}C] f'individwi b'saħħithom, 84 % tad-doża ġiet irkuprata fl-ippurgar u 12 % tad-doża ġiet irkuprata fl-awrina, b'inqas minn 2 % tad-doża eliminata bħala acalabrutinib mhux mibdul.

Popolazzjonijiet speċjali

Abbażi tal-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni, l-età (>18-il sena), is-sess, ir-razza (Kawkasa, Amerikana Afrikana) u l-piż tal-ġisem ma kellhomx effetti klinikament sinifikanti fuq il-PK ta' acalabrutinib u l-metabolit attiv tiegħu, ACP-5862.

Popolazzjoni pedjatrika

Ma sarux studji farmakokinetiċi b'Calquence f'pazjenti taħt l-età ta' 18-il sena.

Indeboliment tal-Kliwi

Acalabrutinib jgħaddi minn eliminazzjoni minima mill-kliwi. Ma sarx studju farmakokinetiku f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi.

Abbażi ta' analiżi PK tal-popolazzjoni, ma ġiet osservata l-ebda differenza PK klinikament rilevanti f'408 individwi b'indeboliment tal-kliwi ħafif (eGFR bejn 60 u 89 mL/min/1.73m² kif stmat minn MDRD), 109 individwi b'indeboliment tal-kliwi moderat (eGFR bejn 30 u 59 mL/min/1.73m²) meta mqabbel ma' 192 individwu b'funzjoni tal-kliwi normali (eGFR aktar minn jew daqs 90 mL/min/1.73m²). Il-farmakokinetika ta' acalabrutinib ma ġietx ikkaratterizzata f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi sever (eGFR inqas minn 29 mL/min/1.73m²) jew indeboliment tal-kliwi li jeħtieġ dijaliżi. Pazjenti b'livelli ta' kreatinina 2.5 darbiet aktar mill-ULN istituzzjonali ma kinux inkluzi fl-istudji kliniċi (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-fwied

Acalabrutinib jiġi metabolizzat fil-fwied. Fi studji ddedikati dwar indeboliment tal-fwied (HI), meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-fwied (n=6), l-esponiment għal acalabrutinib (AUC) żdied b'1.9 darbiet, 1.5 darbiet u 5.3 darbiet f'individwi b'indeboliment tal-fwied ħafif (n=6) (Child-Pugh A), moderat (n=6) (Child-Pugh B) u sever (n=8) (Child-Pugh C), rispettivament. Madankollu, l-individwi fil-grupp ta' HI moderat ma kinux affettwati b'mod sinifikanti fil-markaturi rilevanti għall-kapaċità ta' eliminazzjoni tal-mediċini, għalhekk l-effett ta' indeboliment tal-fwied moderat aktarx kien sottostmat f'dan l-istudju. Abbażi ta' analiżi PK tal-popolazzjoni, ma ġiet osservata l-ebda differenza klinikament rilevanti bejn individwi b'indeboliment tal-fwied ħafif (n=79) jew moderat (n=6) (bilirubina totali bejn 1.5 u 3 darbiet aktar mill-ULN u kwalunkwe AST) meta mqabbel ma' individwi b'funzjoni tal-fwied normali (n=613) (bilirubina totali u AST fi ħdan il-ULN) (ara sezzjoni 4.2).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Karċinoġeniċità

Ma sarux studji dwar il-karċinoġeniċità b'acalabrutinib.

Ġenotossicità/Mutagenicità/Fototossicità

Acalabrutinib ma kienx mutageniku f'assaġġ ta' mutazzjoni inversa batterika, f'assaġġ *in vitro* ta' aberrazzjoni tal-kromożomi jew f'assaġġ *in vivo* tal-mikronukleu tal-mudullun tal-ġurdien.

Abbażi ta' assaġġi tal-fototossicità bl-użu tal-linja taċ-ċelloli 3T3 *in vitro*, acalabrutinib huwa meqjus li għandu riskju baxx ta' fototossicità fil-bnedmin.

Effett tossiku minn dozi ripetuti

Fil-firien, sejbiet mikroskopici ta' severità minima sa ħafifa ġew osservati fil-frixa (emorraġija/pigment/infjammazzjoni/fibrozi fl-islets) f'kull livell ta' doża. Sejbiet mhux avversi ta' severità minima sa ħafifa fil-kliwi (bażofilja tubulari, riġenerazzjoni tubulari u infjammazzjoni) u fil-frixa ġew osservati fi studji li damu sa 6 xhur b'livell Bla Effett Ħazin Osservat (NOAEL) ta' 30 mg/kg/jum fil-firien. L-esponimenti medji (AUC) fl-NOAEL fil-firien irġiel u nisa jikkorrispondu għal 0.6x u 1x, rispettivament, tal-esponiment kliniku bid-doża rakkomandata ta' 100 mg darbtejn kuljum, rispettivament. Il-Livell bl-Inqas Effett Ħazin Osservat (LOAEL) li bih ġew osservati sejbiet riversibbli tal-kliwi (deġenerazzjoni tubulari moderata) u tal-fwied (nekrozi individwali tal-epatoċiti) fl-istudju kroniku fuq il-firien kien ta' 100 mg/kg/jum u pprova margni ta' esponiment 4.2 darbiet aktar mill-esponiment kliniku bid-doża rakkomandata ta' 100 mg darbtejn kuljum. Fi studji li damu 9 xhur fil-klieb, in-NOAEL kien 10 mg/kg/jum li jikkorrispondu għal esponiment 3 darbiet iktar mill-AUC klinika bid-doża klinika rakkomandata. Deġenerazzjoni tubulari minima fil-kliwi, tnaqqis żgħir fil-piżijiet tal-milsa u tnaqqis temporanju minimu sa ħafif fil-massa taċ-ċelloli ħomor u židiet fl-ALT u l-ALP ġew osservati b'30 mg/kg/jum (9 darbiet iktar mill-AUC klinika) fil-klieb. Tossicitajiet kardijaċi fil-firien (emorraġija mijokardijaka, infjammazzjoni, nekrozi) u fil-klieb (infjammazzjoni perivaskulari/vaskulari) kienu osservati biss fl-animali li mietu waqt l-istudji b'dozi oġhla mid-doża massima ttollerata (MTD). L-esponimenti fil-firien u l-klieb b'sejbiet kardijaċi kien mill-inqas 6.8 darbiet u 25 darba l-AUC klinika, rispettivament. Ir-riversibbiltà għas-sejbiet tal-qalb ma setgħetx tiġi evalwata peress li dawn is-sejbiet kienu osservati biss f'dozi oġhla mill-MTD.

Tossikoloġija riproduttiva

L-ebda effett fuq il-fertilità ma ġie osservat f'firien irġiel jew nisa f'esponimenti ta' 10 jew 9 darbiet aktar mill-AUC klinika fil-bniedem bid-doża rakkomandata, rispettivament.

L-ebda effett fuq l-iżvilupp embrijofetali u s-sopravivenza ma ġie osservat f'firien tqal, f'esponimenti ta' madwar 9 darbiet aktar mill-AUC f'pazjenti bid-doża rakkomandata ta' 100 mg darbtejn kuljum. F'żewġ studji tar-riproduzzjoni tal-far, ġiet osservata distoċja (ħlas imdewwem/diffiċli) f'esponimenti ta' >2.3 darbiet l-esponiment kliniku b'100 mg darbtejn kuljum. Il-preżenza ta' acalabrutinib u l-metabolit attiv tiegħu ġew ikkonfermati fil-plażma tal-fetu tal-far. Acalabrutinib u l-metabolit attiv tiegħu kienu preżenti fil-ħalib ta' firien li kienu qed iredgħu.

Fi studju embrijofetali fi fniek tqal, ġew osservati tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-fetu u ossifikazzjoni ttardjata f'livelli ta' esponiment li pproduċew tossicità materna li kienet 2.4 darbiet aktar mill-AUC fil-bniedem bid-doża rakkomandata.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola

Mannitol (E421)
Microcrystalline cellulose (E460)
Low-substituted hydroxypropyl cellulose (E463)
Sodium stearyl fumarate

Kisi tal-pillola

Hypromellose (E464)
Copovidone
Titanium dioxide (E171)
Macrogol
Medium-chain triglycerides
Iron oxide yellow (E172)
Iron oxide red (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pakketti b'folji tal-aluminju/aluminju b'simboli ta' xemx/qamar li fihom 8 jew 10 pilloli miksija b'rita.
Kartun ta' 56 jew 60 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje

L-Iżvezja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1479/003

EU/1/20/1479/004

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 5 ta' Novembru 2020

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
L-Iżvezja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III
TIKKETTAR U FULJETT FIL-PAKKETT

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA 100 MG KAPSULA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Calquence 100 mg kapsuli ibsin
acalabrutinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 100 mg ta' acalabrutinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsuli ibsin
56 kapsula iebsa
60 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Ibla' sħaħ.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Iżvezja

12. NUMRU(D)TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1479/001 56 kapsula ibsin
EU/1/20/1479/002 60 kapsula ibsin

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

calquence

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA 100 MG KAPSULA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

CALQUENCE 100 mg kapsuli
acalabrutinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

Simbolu tax-Xemx/Qamar

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA 100 MG PILLOLA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Calquence 100 mg pilloli miksija b'rita
acalabrutinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg ta' acalabrutinib (bħala acalabrutinib maleate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita
60 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Ibla' sħaħ.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Iżvezja

12. NUMRU(D)TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1479/003 56 pillola miksija b'rita
EU/1/20/1479/004 60 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

calquence

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA 100 MG PILLOLA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

CALQUENCE 100 mg pilloli
acalabrutinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

Simbolu tax-Xemx/Qamar

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Calquence 100 mg kapsuli ibsin acalabrutinib

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 dwar kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tghaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett (ara sezzjoni 4).

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Calquence u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Calquence
3. Kif għandek tieħu Calquence
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Calquence
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Calquence u għalxiex jintuża

X'inhu Calquence

Calquence hija mediċina li tintuża għat-trattament tal-kanċer.

- Calquence fih is-sustanza attiva acalabrutinib.
- Dan jappartjeni għal grupp ta' mediċini msejha inibituri ta' Bruton tyrosine kinase (BTK).

Għalxiex jintuża Calquence

Calquence jintuża għat-trattament ta' adulti b'lewkimja limfoċitika kronika (CLL).

CLL hija kanċer taċ-ċelloli bojod tad-demem imsejha limfoċiti B (jew ċelloli B). Dawn iċ-ċelloli huma parti mis-sistema immuni (id-difiżi tal-ġisem).

Kif jaħdem Calquence

Calquence jaħdem billi jimblokka l-BTK, proteina fil-ġisem li tgħin dawn iċ-ċelloli tal-kanċer jikbru u jissopravvivu. Billi jimblokka l-BTK, Calquence jgħin biex joqtol u jista' jnaqqas l-għadd ta' ċelluli tal-kanċer li jista' jnaqqas ir-ritmu li bih il-marda taggrava.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif jaħdem Calquence jew għaliex din il-mediċina giet ordnata lilek, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Calquence

Tiħux Calquence jekk:

- inti allergiku għal acalabrutinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Jekk ikollok xi dubju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tieħu Calquence.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tieħu Calquence jekk inti:

- qatt kellek tbengil jew fsada mhux tas-soltu jew qed tieħu xi mediċini li jżidu r-riskju tiegħek ta' fsada (ara sezzjoni 4 "Effetti sekondarji possibbli")
- għandek infezzjoni (ara sezzjoni 4 "Effetti sekondarji possibbli")
- dan l-aħħar għamilt operazzjoni jew wasalt biex tagħmel operazzjoni. It-tabib tiegħek jista' jwaqqaf it-trattament B'Calquence qabel proċedura medika, kirurġika jew dentali
- qatt kellek epatite b (infezzjoni tal-fwied) – dan minhabba li Calquence jista' jwassal biex l-epatite B terga' ssir attiva u għalhekk it-tabib tiegħek se jfittex sinjali ta' dehra mill-ġdid tal-infezzjoni (ara sezzjoni 4 "Effetti sekondarji possibbli").
- għandek jew kellek taħbit tal-qalb irregolari (ara sezzjoni 4 "Effetti sekondarji possibbli").

Kellek lit-tabib tiegħek jekk tiżviluppa leżjoni ġdida jew xi bidla fid-dehra ta' parti fuq il-ġilda peress li tkun f'riskju għoli li tiżviluppa kanċer tal-ġilda, ara sezzjoni 4. Uża protezzjoni tax-xemx u aġmel eżami regolari tal-ġilda.

It-tabib tiegħek se jiċċekkja l-għadd taċ-ċelloli tad-demem tiegħek kif meħtieġ waqt it-trattament.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-mediċina lil tfal jew adolexxenti li għandhom inqas minn 18-il sena. Dan għaliex ma gietx studjata f'dan il-grupp ta' età.

Mediċini oħra u Calquence

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu jew haadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra, speċjalment jekk tieħu xi waħda milli ġejjin:

- antibijotiċi għal infezzjonijiet batteriċi – bħal clarithromycin
- mediċini għal infezzjonijiet fungali – bħal posaconazole, itraconazole, voriconazole
- ketoconazole – mediċina għal sindrome ta' Cushing (kondizzjoni li fiha l-ġisem jipproduċi wisq mill-ormon cortisol)
- mediċini għall-infezzjonijiet tal-HIV – bħal indinavir u ritonavir
- mediċini għall-epatite C – bħal telaprevir
- rifampicin – antibijotiku għall-infezzjonijiet batteriċi (tuberkulozi)
- mediċina għall-emigranji –ergotamine
- mediċina għal sodium baxx fid-demem – conivaptan
- mediċina għal zokkor għoli fid-demem – metformin
- mediċina biex tipprevjeni r-rifjut tal-organi – cyclosporine
- mediċini għall-aċċessjonijiet (attakki ta' puplesija) jew epilessija – bħal carbamazepine u phenytoin
- pimozide – mediċina li tintuża għal Tourette (kondizzjoni li tikkażwa movimenti mhux ikkontrollati u kliem u hsejjes prodotti f'daqqa)
- St. John' s wort – mediċina erbali għad-dipressjoni

- theophylline – medicina li tintuza għat-tħarħir, qtugħ ta’ nifs u għafis fis-sder
- mediċini li jnaqqsu l-aċidu fl-istonku:
 - antiaċidi – bħal calcium carbonate
 - Hu Calquence sagħtejn qabel jew sagħtejn wara li tieħu dawn il-mediċini
 - imblokkaturi tar-riċetturi ta’ istamina-2 – bħal ranitidine u famotidine
 - Hu Calquence sagħtejn qabel jew 10 sigħat wara li tieħu dawn il-mediċini
 - inibituri tal-pompa tal-proton – bħal omeprazole
 - Evita li tieħu dawn il-mediċini waqt li tkun qed tieħu Calquence
- methotrexate – medicina għal mard bħal artrite rewmatojde, psorjażi u kolite ulerattiva, li jiġu kawżati meta s-sistema immuni ma taħdimx kif suppost
 - Din il-mediċina għandha tittieħed tal-inqas 6 sigħat qabel jew wara Calquence.

Mediċini li jżidu r-riskju tiegħek ta’ fsada

Calquence jista’ jagħmlek tinfarag aktar malajr. Ghid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk tieħu mediċini oħra li jżidu r-riskju tiegħek ta’ fsada:

- Antipjastri (mediċini li jaġixxu kontra l-koagulazzjoni tad-demem) bħal acetylsalicylic acid u clopidogrel.
- Antikoagulanti (mediċini li jraqu d-demem) bħal warfarin jew enoxaparin.

Tqala

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu Calquence jekk inti tqila, taħseb li tista’ tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija. Dan għaliex Calquence jista’ jagħmel hsara lit-tarbija fil-ġuf tiegħek.

Treddigh

Treddax waqt it-trattament b’Calquence u għal jumejn wara l-aħħar doża tiegħek ta’ Calquence. Mhux magħruf jekk Calquence jgħaddix fil-ħalib tas-sider.

Sewqan u tħaddim ta’ magni

Calquence x’aktarx li ma jaffettwax il-ħila biex issuq u tħaddem magni. Madankollu, jekk tħossok stordut, dgħajjef jew għajjen waqt li tkun qed tieħu Calquence, m’għandekx issuq jew tħaddem magni.

Calquence fih sodium

Din il-mediċina fiha inqas minn 1 mmol ta’ sodium (23 mg) f’kull doża, jiġifieri, essenzjalment hija “mingħajr sodium”.

3. Kif għandek tieħu Calquence

Calquence se jingħatalek biss minn tabib b’esperjenza fl-użu ta’ mediċini għall-kanċer. Dejjem għandek tieħu Calquence skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispizjar jew mal-infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm għandek tieħu

- Id-doża normali hija kapsula waħda (100 mg) darbtejn kuljum. Hu d-doži f’intervall ta’ madwar 12-il siegħa.

Kif għandek tieħu

- Ibla’ l-kapsula sħiħa mal-ilma bejn wieħed u ieħor fl-istess ħin kuljum.
- Tomgħodx, tħoll jew tiftaħ il-kapsuli għax dan jista’ jibdel kemm il-mediċina tidhol f’ġismek malajr.
- Tista’ tieħu Calquence mal-ikel jew bejn l-iklet.

- Tista' tiċċekkja meta ħadt l-aħħar kapsula ta' Calquence billi tara fuq il-folja. L-istampi fuq il-folja se jgħinuk tiehu d-doża tiegħek fil-ħin it-tajjeb — ix-xemx għad-doża ta' filgħodu u l-qamar għad-doża ta' filgħaxija.

Jekk tiehu Calquence aktar milli suppost

Jekk ħadt aktar Calquence milli suppost, ara tabib jew mur l-eqreb sptar minnufih. Hū l-kapsuli u dan il-fuljett miegħek.

Jekk tinsa tiehu doża

- Jekk għaddew inqas minn 3 sigħat wara l-ħin tas-soltu tiegħek biex tiehu doża, hu d-doża li tkun insejt tiehu mill-ewwel. Hū d-doża li jmiss fil-ħin tas-soltu tiegħek.
- Jekk għaddew aktar minn 3 sigħat mill-ħin tas-soltu tiegħek biex tiehu doża, aqbez id-doża li tkun insejt tiehu. Hū d-doża li jmiss fil-ħin tas-soltu tiegħek.
- M'għandekx tiehu doża doppja ta' Calquence biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Ieqaf hu Calquence u kkuntattja tabib jew mur fl-eqreb dipartiment tal-emergenza immedjament jekk tesperjenza xi wiehed mis-sintomi li ġejjin:

- Fsada. Is-sintomi jistgħu jkunu ppurgar iswed jew ippurgar bid-demm, awrina roża jew kannella, tinfaṛaġ minn imnieħrek, tbenġil, ħruġ ta' demm mhux mistenni, rimettar jew tisgħol id-demm, sturdament, dgħufija, konfużjoni.
- Infezzjonijiet. Is-sinjali jistgħu jinkludu deni, tkexkix ta' bard, thossok dgħajjef jew konfuż, sogħla, qtugh ta' nifs [Pulmonite, **effett sekondarju komuni hafna** (jista' jaffettwa aktar minn 1 minn kull 10) jew infezzjonijiet b'Aspergillus, **effett sekondarji mhux komuni** (jista' jaffettwa sa 1 minn kull 100)].

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- rata mgħaġġla ta' taħbit tal-qalb, taħbit tal-qalb maqbuż, polz dgħajjef jew mhux regolari, sturdament, hass hażin, skumdità fis-sider jew qtugh ta' nifs (sinjali ta' problemi fir-ritmu tal-qalb magħrufa bhala fibrillazzjoni atrijali u taħbit atrijali irregolari).

Effetti sekondarji serji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- deni, tkexkix ta' bard, dardir, rimettar, konfużjoni, qtugh ta' nifs, aċċessjonijiet, taħbit tal-qalb irregolari, awrina skura jew imċajpra, għeja mhux tas-soltu, jew uġiġħ fil-muskoli jew fil-ġogi. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' sindrome ta' liži tat-tumur (TLS) – kondizzjoni kkawżata mit-tkissir mgħaġġel taċ-ċelloli tal-kanċer.

Effetti sekondarji oħra:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- uġiġħ fil-muskoli jew fil-ġogi
- uġiġħ ta' ras

- raxx
- thossok għajjen (gheja), dgħufija jew nuqqas ta' enerġija
- thoss l-istonku hażin (dardir), rimettar, uġiġh fl-istonku, stitikezza (ma tgħaddix l-ippurgar ta' spiss jew ikun diffiċli biex tgħaddi l-ippurgar), dijarea (ippurgar frekwenti jew maħlul)
- tnaqqis fl-għadd ta' ċelloli ħomor tad-demmm, tnaqqis fl-għadd tan-newtrofili (tip ta' ċelloli bojod tad-demmm) jew tnaqqis fl-għadd ta' ċelloli li jgħinu d-demmm jagħqad (pjastrini)
- pressjoni tad-demmm għolja
- sturdament
- uġiġh ta' ras, pressjoni fl-għajnejn, fl-immieher jew fil-parti tal-ħaddejn (sinusite)
- uġiġh fil-grizmejn u mnieher iqattar (nażofaringite)
- infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq
- infezzjoni fl-aparat tal-awrina (uġiġh jew sensazzjoni ta' ħruq meta tgħaddi l-awrina)
- kancers godda, inkluż kancers tal-gilda, jistgħu jseħħu waqt it-trattament b'Calquence (ara Sezzjoni 2 "X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Calquence")

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- bronkite (ma teħtieġx azzjoni immedjata)
- herpes

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- telf fil-memorja, diffikultà biex taħseb, diffikultà biex timxi jew telf tal-viżta – dawn jistgħu jkunu sinjali ta' infezzjoni serja fil-moħħ (Lewkoenċefalopatija Multifokali Progressiva jew PML)
- deni, tkexkix ta' bard, dgħufija, konfużjoni, tkun ma tiflahx u sfura tal-gilda jew tal-boċċi tal-għajn (suffejra) – dawn jistgħu jkunu sinjali tal-epatite B (infezzjoni tal-fwied) li terġa' ssir attiva.
- limfoċitozi (ammont oġhla min-normal ta' limfoċiti, tip ta' ċelloli bojod tad-demmm, fid-demmm).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Calquence

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-fojl tal-folja u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Calquence

Is-sustanza attiva hi acalabrutinib. Kull kapsula iebsa fiha 100 mg ta' acalabrutinib.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:

- Kontenut tal-kapsula: microcrystalline cellulose, colloidal anhydrous silica, lamtu qamħirrum parzjalment preġelatinizzat, magnesium stearate (E470b) u sodium starch glycollate (ara sezzjoni 2 “Calquence fih sodium”).
- Qoxra tal-kapsula: ġelatina, titanium dioxide (E171), yellow iron oxide (E172) u indigo carmine (E132).
- Linka tal-istampar: shellac, black iron oxide (E172), propylene glycol (E1520) u ammonium hydroxide.

Kif jidher Calquence u l-kontenut tal-pakkett

Calquence hija kapsula iebsa tal-ġelatina b’korp isfar, kappa blu, ta’ (20 mm) kapsula iebsa, immarkata b’“ACA 100 mg” bl-iswed.

Calquence jiġi f’folji tal-aluminju li fihom jew 6 jew 8 kapsuli ibsin. Kull kartuna fiha jew 56 jew 60 kapsula ibsin.

Jista’ jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Iżvezja

Manifattur

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
L-Iżvezja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland)
DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Calquence 100 mg pilloli miksija b'rita acalabrutinib

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 dwar kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tghaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett (ara sezzjoni 4).

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Calquence u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Calquence
3. Kif għandek tieħu Calquence
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Calquence
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Calquence u għalxiex jintuża

X'inhu Calquence

Calquence hija mediċina li tintuża għat-trattament tal-kanċer.

- Calquence fih is-sustanza attiva acalabrutinib.
- Dan jappartjeni għal grupp ta' mediċini msejha inibituri ta' Bruton tyrosine kinase (BTK).

Għalxiex jintuża Calquence

Calquence jintuża għat-trattament ta' adulti b'lewkimja limfoċitika kronika (CLL).

CLL hija kanċer taċ-ċelloli bojod tad-demem imsejha limfoċiti B (jew ċelloli B). Dawn iċ-ċelloli huma parti mis-sistema immuni (id-difiżi tal-ġisem).

Kif jaħdem Calquence

Calquence jaħdem billi jimblokka l-BTK, proteina fil-ġisem li tgħin dawn iċ-ċelloli tal-kanċer jikbru u jissopravvivo. Billi jimblokka l-BTK, Calquence jgħin biex joqtol u jista' jnaqqas l-għadd ta' ċelluli tal-kanċer li jista' jnaqqas ir-ritmu li bih il-marda taggrava.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif jaħdem Calquence jew għaliex din il-mediċina giet ordnata lilek, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Calquence

Tiħux Calquence jekk:

- inti allergiku għal acalabrutinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Jekk ikollok xi dubju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tieħu Calquence.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tieħu Calquence jekk inti:

- qatt kellek tbengil jew fsada mhux tas-soltu jew qed tieħu xi medicini li jżidu r-riskju tiegħek ta' fsada (ara sezzjoni 4 “Effetti sekondarji possibbli”)
- għandek infezzjoni (ara sezzjoni 4 “Effetti sekondarji possibbli”)
- dan l-aħħar għamilt operazzjoni jew wasalt biex tagħmel operazzjoni. It-tabib tiegħek jista' jwaqqaf it-trattament b'Calquence qabel proċedura medika, kirurġika jew dentali
- qatt kellek epatite B (infezzjoni tal-fwied) – dan minħabba li Calquence jista' jwassal biex l-epatite B terga' ssir attiva u għalhekk it-tabib tiegħek se jfittex sinjali ta' dehra mill-ġdid tal-infezzjoni (ara sezzjoni 4 “Effetti sekondarji possibbli”).
- għandek jew kellek taħbit tal-qalb irregolari (ara sezzjoni 4 “Effetti sekondarji possibbli”).

Kellem lit-tabib tiegħek jekk tiżviluppa leżjoni ġdida jew xi bidla fid-dehra ta' parti fuq il-ġilda peress li tkun f'riskju għoli li tiżviluppa kanċer tal-ġilda, ara sezzjoni 4. Uża protezzjoni tax-xemx u aġmel eżami regolari tal-ġilda.

It-tabib tiegħek se jiċċekkja l-għadd ta' ċelloli tad-demem tiegħek kif meħtieġ waqt it-trattament.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-medicina lil tfal jew adolexxenti li għandhom inqas minn 18-il sena. Dan għaliex ma gietx studjata f'dan il-grupp ta' età.

Medicini oħra u Calquence

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu jew haadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi medicini oħra, speċjalment jekk tieħu xi waħda milli ġejjin:

- antibijotiċi għal infezzjonijiet batteriċi – bħal clarithromycin
- medicini għal infezzjonijiet fungali – bħal posaconazole, itraconazole, voriconazole
- ketoconazole – medicina għal sindrome ta' Cushing (kondizzjoni li fiha l-ġisem jipproduċi wisq mill-ormon cortisol)
- medicini għall-infezzjonijiet tal-HIV – bħal indinavir u ritonavir
- medicini għall-epatite C – bħal telaprevir
- rifampicin – antibijotiku għall-infezzjonijiet batteriċi (tuberkulozi)
- medicina għall-emigranji –ergotamine
- medicina għal sodium baxx fid-demem – conivaptan
- medicina għal zokkor għoli fid-demem – metformin
- medicina biex tipprevjeni r-rifjut tal-organi – cyclosporine
- medicini għall-aċċessjonijiet (attakki ta' puplesija) jew epilessija – bħal carbamazepine u phenytoin
- pimozide – medicina li tintuża għal Tourette (kondizzjoni li tikkażwa movimenti mhux ikkontrollati u kliem u hsejjes prodotti f'daqqa)
- St. John' s wort – medicina erbali għad-dipressjoni

- theophylline – mediċina li tintuża għat-tarhir, qtugħ ta' nifs u għafis fis-sder
- methotrexate – mediċina għal mard bħal artrite rewmatojde, psorjażi u kolite ulerattiva, li jiġu kawżati meta s-sistema immuni ma taħdimx kif suppost
 - Din il-mediċina għandha tittiehed tal-inqas 6 sigħat qabel jew wara Calquence.

Tista' tiegħu mediċini li jnaqqsu l-aċidu fl-istonku bħal antaċidi (calcium carbonate), imblokkaturi tar-riċetturi ta' istamina-2 (ranitidine u famotidine) u inibituri tal-pompa tal-proton (omeprazole) ma' pilloli ta' Calquence.

Mediċini li jżidu r-riskju tiegħek ta' fsada

Calquence jista' jagħmlek tinfaraġ aktar malajr. Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk tiegħu mediċini ohra li jżidu r-riskju tiegħek ta' fsada:

- Antipjastri (mediċini li jaġixxu kontra l-koagulazzjoni tad-demem) bħal acetylsalicylic acid u clopidogrel.
- Antikoagulanti (mediċini li jraqqu d-demem) bħal warfarin jew enoxaparin.

Tqala

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiegħu Calquence jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija. Dan għaliex Calquence jista' jagħmel ħsara lit-tarbija fil-guf tiegħek.

Treddigh

Treddax waqt it-trattament b'Calquence u għal jumejn wara l-aħħar doża tiegħek ta' Calquence. Mhux magħruf jekk Calquence jgħaddix fil-ħalib tas-sider.

Sewqan u thaddim ta' magni

Calquence x'aktarx li ma jaffettwax il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, jekk thossok stordut, dgħajjef jew għajjen waqt li tkun qed tiegħu Calquence, m'għandekx issuq jew thaddem magni.

Calquence fih sodium

Din il-mediċina fiha inqas minn 1 mmol ta' sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri, essenzjalment hija "mingħajr sodium".

3. Kif għandek tiegħu Calquence

Calquence se jingħatalek biss minn tabib b'esperjenza fl-użu ta' mediċini għall-kanċer. Dejjem għandek tiegħu Calquence skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispizjar jew mal-infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm għandek tiegħu

- Id-doża normali hija pillola waħda (100 mg) darbtejn kuljum. Hu d-doži f'intervall ta' madwar 12-il siegħa.

Kif għandek tiegħu

- Ibla' l-pillola sħiħa mal-ilma bejn wieħed u ieħor fl-istess ħin kuljum.
- Tomgħodx, tfarrakx, tholl jew taqsam il-pilloli
- Tista' tiegħu Calquence mal-ikel jew bejn l-iklet.
- Tista' tiċċekkja meta ħadt l-aħħar pillola ta' Calquence billi tara fuq il-folja. L-istampi fuq il-folja se jgħinuk tiegħu d-doża tiegħek fil-ħin it-tajjeb — ix-xemx għad-doża ta' filgħodu u l-qamar għad-doża ta' filgħaxija.

Jekk tiehu Calquence aktar milli support

Jekk hadt aktar Calquence milli support, ara tabib jew mur l-eqreb sptar minnufih. Hfu l-pilloli u dan il-fuljett mieghek.

Jekk tinsa tiehu doza

- Jekk għaddew inqas minn 3 sigħat wara l-ħin tas-soltu tieghek biex tiehu doza, hu d-doza li tkun insejt tiehu mill-ewwel. Hfu d-doza li jmiss fil-ħin tas-soltu tieghek.
- Jekk għaddew aktar minn 3 sigħat mill-ħin tas-soltu tieghek biex tiehu doza, aqbez id-doza li tkun insejt tiehu. Hfu d-doza li jmiss fil-ħin tas-soltu tieghek.
- M'għandekx tiehu doza doppja ta' Calquence biex tpatti għal kull doza li tkun insejt tiehu.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Ieqaf hu Calquence u kkuntattja tabib jew mur fl-eqreb dipartiment tal-emergenza immedjatament jekk tesperjenza xi wiehed mis-sintomi li ġejjin:

- Fsada. Is-sintomi jistgħu jkunu ppurgar iswed jew ippurgar bid-demmi, awrina roża jew kannella, tinfaṛaġ minn imniehrek, tbenġil, ħruġ ta' demmi mhux mistenni, rimettar jew tisgħol id-demmi, sturdament, dgħufija, konfużjoni.
- Infezzjonijiet. Is-sinjali jistgħu jinkludu deni, tkexkix ta' bard, thossok dgħajjed jew konfuż, sogħla, qtugh ta' nifs [Pulmonite, **effett sekondarju komuni hafna** (jista' jaffettwa aktar minn 1 minn kull 10) jew infezzjonijiet b'Aspergillus, **effett sekondarji mhux komuni** (jista' jaffettwa sa 1 minn kull 100)].

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- rata mgħaġġla ta' taħbit tal-qalb, taħbit tal-qalb maqbuż, polz dgħajjed jew mhux regolari, sturdament, hass hażin, skumdità fis-sider jew qtugh ta' nifs (sinjali ta' problemi fir-ritmu tal-qalb magħrufa bhala fibrillazzjoni atrijali u taħbit atrijali irregolari).

Effetti sekondarji serji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- deni, tkexkix ta' bard, dardir, rimettar, konfużjoni, qtugh ta' nifs, aċċessjonijiet, taħbit tal-qalb irregolari, awrina skura jew imċajpra, għeja mhux tas-soltu, jew uġiġħ fil-muskoli jew fil-ġogi. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' sindrome ta' liżi tat-tumur (TLS) – kondizzjoni kkawżata mit-tkissir mgħaġġel taċ-ċelloli tal-kanċer.

Effetti sekondarji oħra:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- uġiġħ fil-muskoli jew fil-ġogi
- uġiġħ ta' ras
- raxx
- thossok għajjen (għeja), dgħufija jew nuqqas ta' enerġija
- thoss l-istonku hażin (dardir), rimettar, uġiġħ fl-istonku, stitikezza (ma tgħaddix l-ippurgar ta' spiss jew ikun diffiċli biex tgħaddi l-ippurgar), dijarea (ippurgar frekwenti jew maħlul)

- tnaqqis fl-għadd ta' ċelloli ħomor tad-demmm, tnaqqis fl-għadd tan-newtrofili (tip ta' ċelloli bojod tad-demmm) jew tnaqqis fl-għadd ta' ċelloli li jgħinu d-demmm jagħqad (pjastrini)
- pressjoni tad-demmm għolja
- sturdament
- uġiġħ ta' ras, pressjoni fl-għajnejn, fl-immieher jew fil-parti tal-ħaddejn (sinusite)
- uġiġħ fil-griżmejn u mniefer iqattar (nażofaringite)
- infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq
- infezzjoni fl-aparat tal-awrina (uġiġħ jew sensazzjoni ta' ħruq meta tgħaddi l-awrina)
- kanceri godda, inkluż kanceri tal-ġilda, jistgħu jseħħu waqt it-trattament b'Calquence (ara sezzjoni 2 "X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Calquence")

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- bronkite (ma teħtieġx azzjoni immedjata)
- herpes

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- telf fil-memorja, diffikultà biex taħseb, diffikultà biex timxi jew telf tal-viżta – dawn jistgħu jkunu sinjali ta' infezzjoni serja fil-moħħ (Lewkoenċefalopatija Multifokali Progressiva jew PML)
- deni, tkexkix ta' bard, dgħufija, konfużjoni, tkun ma tiflahx u sfura tal-ġilda jew tal-boċċi tal-għajn (suffejra) – dawn jistgħu jkunu sinjali tal-epatite B (infezzjoni tal-fwied) li terġa' ssir attiva.
- limfoċitozi (ammont oġhla min-normal ta' limfoċiti, tip ta' ċelloli bojod tad-demmm, fid-demmm).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Calquence

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-fojl tal-folja u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Calquence

Is-sustanza attiva hi acalabrutinib. Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg ta' acalabrutinib (bħala acalabrutinib maleate).

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:

- Qalba tal-pillola: mannitol (E421), microcrystalline cellulose (E460), low-substituted hydroxypropyl cellulose (E463) u sodium stearyl fumarate (ara sezzjoni 2 "Calquence fih sodium").

- Kisi tal-pillola: hypromellose (E464), copovidone, titanium dioxide (E171), macrogol, medium-chain triglycerides, iron oxide yellow (E172) u iron oxide red (E172).

Kif jidher Calquence u l-kontenut tal-pakkett

Calquence hija pillola orangjo, 7.5 x 13 mm, ovali, bikonvessa, imnaqqa b'“ACA 100” fuq naħa waħda u b'xejn fuq in-naħa l-oħra.

Calquence jiġi f'folji tal-aluminju li fihom jew 8 jew 10 pilloli miksija b'rita. Fuq kull folja hemm simboli tax-xemx/qamar biex jgħinuk tieħu d-doża tiegħek fil-hin it-tajjeb — ix-xemx għad-doża ta' filgħodu u l-qamar għad-doża ta' filgħaxija. Kemm il-folji tax-xemx kif ukoll il-folji tal-qamar fihom l-istess medicina. Kull kartuna fiha jew 56 jew 60 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Iżvezja

Manifattur

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
L-Iżvezja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland)
DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>