

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Calquence 100 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hart hylki inniheldur 100 mg acalabrutinib.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki (hylki).

Gulur bolur, blá hetta, stærð 1 (20 mm) hart hylki merkt „ACA 100 mg“ með svörtu bleki.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Calquence sem einlyfjameðferð eða ásamt obinutuzumabi er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með áður ómeðhöndlað langvinnt eitilfrumuhvítblæði (chronic lymphocytic leukaemia, CLL).

Calquence sem einlyfjameðferð er ætluð til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði (CLL) sem hafa fengið a.m.k. eina meðferð áður.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Sérfræðingur í notkun krabbameinslyfja á að hefja meðferð með lyfinu og hafa eftirlit með henni.

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 100 mg acalabrutinib tvisvar á dag (jafngildir 200 mg heildardagskammti). Sjá lyfjaupplýsingar fyrir obinutuzumab fyrir upplýsingar um skammtaráðleggingar fyrir obinutuzumab.

Skammtahlé er u.þ.b. 12 klst.

Meðferð með Calquence á að halda áfram þar til sjúkdómur ágerist eða óásættanlegar eiturverkanir koma fram.

Skammtaaðlögun

Aukaverkanir

Ráðlagðar breytingar á skömmtum Calquence vegna ≥ 3 . stigs aukaverkana eru í töflu 1.

Tafla 1. Ráðlagðar breytingar á skömmtum vegna aukaverkana*

Aukaverkun	Aukaverkanatilvik	Breyting á skömmtum (Upphafsskammtur = 100 mg á u.þ.b. 12 klst. fresti)
3. stigs blóðflagnafæð með blæðingu, 4. stigs blóðflagnafæð eða 4. stigs daufkyrningafæð sem stendur yfir lengur en í 7 daga 3. stigs eða meira eiturverkanir aðrar en á blóðmynd	Fyrsta og annað	Gera á hlé á notkun Calquence Þegar eiturverkanir hafa gengið til baka að 1. stigi eða að upphafsgildi má hefja notkun Calquence á ný með 100 mg á u.þ.b. 12 klst. fresti
	Þriðja	Gera á hlé á notkun Calquence Þegar eiturverkanir hafa gengið til baka að 1. stigi eða að upphafsgildi má hefja notkun Calquence á ný og gefa sjaldnar þ.e. 100 mg einu sinni á dag
	Fjórða	Hætta á notkun Calquence

*Aukaverkanir eru flokkaðar samkvæmt NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) útgáfa 4.03.

Milliverkanir

Ráðleggingar varðandi notkun Calquence ásamt CYP3A hemlum eða virkjum og lyfjum sem draga úr magasýru eru sýndar í töflu 2 (sjá kafla 4.5).

Tafla 2 Notkun ásamt CYP3A hemlum eða virkjum og lyfjum sem draga úr magasýru

	Lyf gefin samhliða	Ráðlögð notkun Calquence
CYP3A hemlar	Öflugur CYP3A hemill	Forðast á samhliðanotkun. Ef þessir hemlar eru notaðir í skamman tíma (t.d. við sýkingum í allt að sjö daga) á að gera hlé á meðferð með Calquence.
	Meðalöflugur CYP3A hemill	Ekki þarf að breyta skömmtum. Fylgjast á náið með sjúklingum m.t.t. aukaverkana ef þeir nota meðalöfluga CYP3A hemla
	Vægur CYP3A hemill	Ekki þarf að breyta skömmtum.
CYP3A virkjar	Öflugur CYP3A virkir	Forðast á samhliðanotkun.
Lyf sem draga úr magasýru	Prótónpumpu hemlar	Forðast á samhliðanotkun.
	H2-viðtakablokkar	Calquence á að taka 2 klst. fyrir (eða 10 klst. eftir) töku H2-viðtakablokka.
	Sýrubindandi lyf	A.m.k 2. klst. eiga að líða á milli töku þessara lyfja.

Skammtur sem gleymist

Ef skammtur af Calquence gleymist lengur en í 3 klst. á að gefa sjúklingnum fyrirsmæli um að taka næsta skammt samkvæmt venjulegri áætlun. Ekki á að taka tvöfaldan Calquence skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Sérstakir hópar

Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára) (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Engar sérstakar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Sjúklingar með vægt og meðalskerta nýrnastarfsemi fengu meðferð í klínískum rannsóknum á Calquence. Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt eða meðalskerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun meiri en 30 ml/mín.). Vökvagjöf skal viðhaldið og fylgjast á reglulega með þétni kreatíníns í sermi. Aðeins á að gefa sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.) Calquence ef ávinningur vegur þyngra en áhætta og fylgjast á náð með þeim sjúklingum m.t.t. eiturverkana. Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi eða sjúklinga í skilun (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Engin skammtaaðlögun er ráðlögð hjá sjúklingum með vægt eða meðalskerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh A, Child-Pugh B eða heildarbilirúbín á bilinu 1,5-3 föld eðlileg efri mörk og hvaða ASAT sem er). Hins vegar á að fylgjast náð með sjúklingum með meðalskerta lifrarstarfsemi m.t.t. eiturverkana. Ekki er mælt með notkun Calquence hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh C eða heildarbilirúbín >3 föld eðlileg efri mörk og hvaða ASAT sem er) (sjá kafla 5.2).

Alvarlegur hjartasjúkdómur

Sjúklingar með alvarlegan hjarta- og æðasjúkdóm voru útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknum á Calquence.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Calquence hjá börnum og unglingum á aldrinum 0 til 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Calquence er til inntöku. Hylkin á að gleypa heil með vatni u.þ.b. á sama tíma dag hvern, með mat eða án (sjá kafla 4.5). Ekki má tryggja hylkin, leysa upp eða opna þar sem það getur haft áhrif á frásog lyfsins.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Blæðing

Alvarleg blæðing, m.a. í miðtaugakerfi og frá meltingarfærum, hefur komið fram, þ.m.t. banvænar, hjá sjúklingum með illkynja blóðsjúkdóma sem fengu Calquence einlyfjameðferð og ásamt obinutuzumabi. Þessi tilvik komu bæði fram hjá sjúklingum með og án blóðflagnafæðar. Í heildina voru blæðingartilvik óveruleg, m.a. mar og depilblæðingar (sjá kafla 4.8).

Verkunarháttur blæðingartengdra tilvika er ekki að fullu þekktur.

Sjúklingar sem fá segavarnarlyf geta verið í aukinni hættu á blæðingu. Gæta á varúðar við notkun segavarnarlyfja og íhuga aukið eftirlit m.t.t. vísbendinga um blæðingu þegar samhliðanotkun er nauðsynleg. Warfarín og aðra K-vítamínhemla á ekki að gefa samhliða Calquence.

Íhuga á ávinning og áhættu þess að fresta töku Calquence í a.m.k. 3 daga fyrir og eftir skurðagerð.

Sýkingar

Alvarlegar sýkingar (bakteríu-, veiru- eða sveppasýkingar) þ.m.t. banvæn tilvik hafa komið fram hjá sjúklingum með illkynja blóðsjúkdóma sem hafa fengið Calquence einlyfjameðferð og ásamt obinutuzumabi. Sýkingarnar hafa aðallega komið fram þegar hvorki 3. stigs né 4. stigs daufkyrningafæð var til staðar, greint var frá daufkyrningafæð ásamt sýkingu hjá 1,9% allra sjúklinga. Sýkingar vegna endurvirkjunar lifrabólgu B veiru og herpes zoster veiru, aspergillois og ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)) hafa komið fram (sjá kafla 4.8).

Endurvirkjun veiru

Greint hefur verið frá endurvirkjun lifrabólgu B hjá sjúklingum sem fengu Calquence. Prófa á fyrir lifrabólgu B veiru áður en meðferð með Calquence er hafin. Hjá sjúklingum sem greinast sermisjákvæðir fyrir lifrabólgu B á að leita ráðgjafar hjá sérfræðingi í lifrarsjúkdómum áður en meðferð er hafin og fylgjast á með þeim sjúklingum og meðhöndla samkvæmt staðbundnum meðferðarleiðbeiningum til að fyrirbyggja endurvirkjun lifrabólgu B.

Greint hefur verið frá ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (PML), þ.m.t. banvænum tilvikum, eftir notkun Calquence í tengslum við fyrri eða samhliða ónæmisbælandi meðferð. Læknar eiga að íhuga ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu í mismunargreiningu hjá sjúklingum með ný eða versnandi teikn og einkenni í tengslum við taugar, vitsmuni eða atferli. Ef grunur er um ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu skal grípa til viðeigandi greiningarmats og fresta meðferð með Calquence þar til ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga hefur verið útilokuð. Ef einhver vafi leikur á skal íhuga tilvísun til taugalæknis og viðeigandi greiningaraðferða fyrir ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu, þ.m.t. segulómskoðun helst með skuggaefni, prófun heila- og mænuvökva fyrir DNA JC-veiru og endurtekið taugafræðilegt mat.

Íhuga á fyrirbyggjandi aðgerðir samkvæmt hefðbundinni meðhöndlun sjúklinga sem eru í aukinni hættu á tækifærissýkingum. Fylgjast á með teiknum og einkennum sýkinga og meðhöndla eftir því sem við á.

Frumufæð

Þriðja eða 4 stigs meðferðartengd frumufæð, þ.m.t. daufkyrningafæð, blóðleysi og blóðflagnafæð, kom fram hjá sjúklingum með illkynja blóðsjúkdóma sem fengu Calquence einlyfjameðferð og ásamt obinutuzumabi. Mæla skal heildarblóðkornafjölda eftir því sem við á (sjá kafla 4.8).

Aðrir frumkomnir illkynja sjúkdómar

Aðrir frumkomnir illkynja sjúkdómar, þ.m.t. krabbamein í húð og önnur krabbamein, komu fram hjá sjúklingum með illkynja blóðsjúkdóma sem fengu Calquence einlyfjameðferð og ásamt obinutuzumabi. Algengt var að greint væri frá krabbameini í húð. Fylgjast á með sjúklingum m.t.t. húðkrabbameins og ráðleggja vörn gegn sólarljósi (sjá kafla 4.8).

Gáttatif

Gáttatif/gáttaflökt kom fram hjá sjúklingum með illkynja blóðsjúkdóma sem fengu Calquence einlyfjameðferð og ásamt obinutuzumabi. Fylgjast á með einkennum (t.d. hjartsláttarónot, sundl, yfirlið, brjóstverkur, mæði) gáttatífs og gáttaflökts og taka hjartalínurit eftir því sem við á (sjá kafla 4.5 og 4.2). Gera á ítarlegt mat á sjúklingum m.t.t. hættu á segarekssjúkdómi þegar gáttatif kemur fram hjá sjúklingum á meðferð með Calquence. Hjá sjúklingum í mikilli hættu á

segarekssjúkdómi á að íhuga meðferð með segavarnarlyfjum með tíðu eftirliti og önnur meðferðarúrræði en Calquence.

Önnur lyf

Samhliðanotkun öflugra CYP3A hemla og Calquence getur aukið útsetningu fyrir acalabrutinibi og þar með aukið hættu á eiturverkunum. Aftur á móti getur samhliðanotkun CYP3A virkja dregið úr útsetningu fyrir acalabrutinibi og þar af leiðandi er hættu á verkunarleysi. Forðast á samhliðanotkun öflugra CYP3A hemla. Ef þessir hemlar eru notaðir í skamman tíma (t.d. við sýkingum í allt að sjö daga) á að gera hlé á meðferð með Calquence. Fylgjast á náið með vísbendingum eiturverkana ef meðalöflugur CYP3A hemill er notaður (sjá kafla 4.2 og 4.5). Forðast á notkun öflugra CYP3A4 virkja vegna hættu á verkunarleysi.

Calquence inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Acalabrutinib og virka umbrotsefni þess umbrotna aðallega fyrir tilstilli cytochróm P450 ensímsins 3A4 (CYP3A4) og bæði efnin eru hvarfefni P-gp og BCRP (breast cancer resistance protein).

Virk hvarfefni sem geta aukið plasmabéttni acalabrutinibs

CYP3A/P-gp hemlar

Við samhliðagjöf öflugs CYP3A/P-gp hemils (200 mg itraconazol einu sinni á dag í 5 daga) jókst C_{max} fyrir acalabrutinib 3,9 falt og AUC 5,0 falt hjá heilbrigðum einstaklingum (N=17).

Forðast á samhliðanotkun með öflugum CYP3A/P-gp hemlum. Ef öflugir CYP3A/P-gp hemlar (t.d. ketoconazol, conivaptan, clarithromycin, indinavir, itraconazol, ritonavir, telaprevir, posaconazol, voriconazol) eru notaðir í skamman tíma, á að gera hlé á meðferð með Calquence (sjá kafla 4.2).

Við samhliðagjöf meðalöflugra CYP3A hemla (400 mg fluconazol sem stakur skammtur eða 200 mg isavuconazol sem endurtekinn skammtur í 5 daga) hjá heilbrigðum einstaklingum jókst C_{max} og AUC fyrir acalabrutinib 1,4-falt til 2-falt en C_{max} og AUC fyrir virka umbrotsefnið minnkaði 0,65-falt til 0,88-falt miðað við þegar acalabrutinib var gefið eitt og sér. Ekki er þörf á skammtaaðlögun þegar acalabrutinib er gefið samhliða meðalöflugum CYP3A hemlum. Fylgjast skal vel með sjúklingum m.t.t. aukaverkana (sjá kafla 4.2).

Virk efni sem geta dregið úr plasmabéttni acalabrutinibs

CYP3A virkjar

Við samhliðagjöf öflugs CYP3A virkja (600 mg rifampicin einu sinni á dag í 9 daga) minnkaði C_{max} fyrir acalabrutinib um 68% og AUC um 77% hjá heilbrigðum einstaklingum (N=24).

Forðast á samhliðanotkun öflugra CYP3A virkja (t.d. phenytoin, rifampicin, carbamazepin). Forðast á samhliðameðferð með jóhannesarjurt sem getur fyrirvarlaust dregið úr plasmabéttni acalabrutinibs.

Lyf sem draga úr magasýru

Leysanleiki acalabrutinib minnkar með auknu sýrustigi (pH). Við samhliðagjöf acalabrutinibs og sýrubindandi lyfs (1 g calcium carbonat) minnkaði AUC fyrir acalabrutinib um 53% hjá heilbrigðum

einstaklingum. Við samhliðagjöf prótónpumpuhemils (40 mg omeprazol í 5 daga) minnkaði AUC fyrir acalabrutinib um 43%.

Ef meðferð með sýrulækkandi lyfi er nauðsynleg á að íhuga notkun sýrubindandi lyfja (t.d. calcium carbonat) eða H2-viðtakablokka (t.d. ranitidin eða famotidin). Við notkun samhliða sýrubindandi lyfjum eiga a.m.k. 2 klst. að líða á milli þess að lyfin eru tekin (sjá kafla 4.2). Við notkun H2-viðtakablokka á að taka Calquence 2 klst. fyrir (eða 10 klst. eftir) töku H2-viðtakablokka. Vegna langrar verkunar prótónpumpuhemla er ekki víst að tíminn á milli töku Calquence og prótónpumpuhemla komi í veg fyrir milliverkun við Calquence og því á að forðast samhliðanotkun (sjá kafla 4.2).

Plasmaþéttni virkra efna getur breyst fyrir tilstilli Calquence

Hvarfefni CYP3A

Samkvæmt *in vitro* upplýsingum er ekki hægt að líta fram hjá því að acalabrutinib er CYP3A4 hemill í þörmum og getur aukið útsetningu fyrir CYP3A4 hvarfefnum sem eru næm fyrir CYP3A umbrotum í þörmum. Gæta á varúðar við samhliðagjöf acalabrutinibs og CYP3A4 hvarfefna sem gefin eru til inntöku og eru með þröngt meðferðarbil (t.d. cyclosporin, ergotamin, pimozid).

Áhrif acalabrutinibs á hvarfefni CYP1A2

In vitro rannsóknir benda til að acalabrutinib virki CYP1A2. Samhliðagjöf acalabrutinibs og hvarfefna CYP1A2 (t.d. theophyllins, koffeins) getur dregið úr útsetningu fyrir þeim.

Áhrif acalabrutinibs og virka umbrotsefnis þess, ACP-5862, á flutningskerfi lyfja

Við samhliðagjöf getur acalabrutinib aukið útsetningu fyrir hvarfefnum BCRP (t.d. metotrexati) með því að blokka BCRP í þörmum (sjá kafla 5.2). Til þess að lágmarka hugsanlega milliverkun í meltingarvegi, þarf að taka hvarfefni BCRP sem ætluð eru til inntöku og eru með þröngt meðferðarbil, t.d. metotrexat, minnst 6 klst. fyrir eða eftir acalabrutinib.

Við samhliðagjöf getur ACP-5862 aukið útsetningu fyrir MATE1 hvarfefnum (t.d. metformini) með MATE1 hömlun (sjá kafla 5.2). Fylgjast á með sjúklingum sem taka lyf með dreifingu og brotthvarf háð MATE1 (t.d. metformin) samhliða m.t.t. vísbendinga um breytt þol vegna aukinnar útsetningar fyrir lyfinu sem gefið er samhliða Calquence.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur sem geta orðið þungaðar

Konum sem geta orðið þungaðar á að ráðleggja að forðast þungun meðan á töku Calquence stendur.

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun acalabrutinibs á meðgöngu. Samkvæmt upplýsingum úr dýraránnsóknnum getur útsetning fyrir acalabrutinibi á meðgöngu skapað hættu fyrir fóstur. Erfið fæðing (erfið eða löng fæðing) sást hjá rottum og við gjöf hjá unगाfullum kaninum saust tengsl við minnkaða fósturþyngd. (sjá kafla 5.3).

Ekki má nota Calquence á meðgöngu nema meðferð með acalabrutinibi sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort calabrutinib skilst út í brjóstamjólk. Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif acalabrutinibs á börn á brjósti eða mjólkurframleiðslu. Acalabrutinib og virka umbrotsefni þess greindust í mjólk hjá mjólkandi rottum. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Konum með barn á brjósti er ráðið frá brjóstgjöf meðan á meðferð með Calquence stendur og í 2 daga eftir síðasta skammt.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif Calquence á frjósemi hjá mönnum. Í öðrum rannsóknum en klínískum á acalabrutinibi hjá karl- og kvenkynsrottum sáust engin skaðleg áhrif á frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Calquence hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þó hefur verið greint frá þreytu og sundli meðan á meðferð með acalabrutinibi stóð og sjúklingar sem finna fyrir þessum einkennum er ráðið frá því að aka og nota vélar þar til einkennin dvína.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi lyfsins

Hjá 1.040 sjúklingum sem fengu Calquence einlyfjameðferð voru algengustu ($\geq 20\%$) aukaverkanirnar sem greint var frá af hvaða stigi sem er sýking (66,7%), höfuðverkur (37,8%), niðurgangur (36,7%), mar (34,1%), stoðkerfisverkur (33,1%), ógleði (21,7%), þreyta (21,3%), hósti (21%) og útbrot (20,3%). Algengustu ($\geq 5\%$) ≥ 3 . stigs aukaverkanirnar sem greint var frá voru sýking (17,6%), hvítornafæð (14,3%), daufkyrningafæð (14,2%) og blóðleysi (7,8%).

Hjá 223 sjúklingum sem fengu Calquence í samsettri meðferð voru algengustu ($\geq 20\%$) aukaverkanirnar sem greint var frá af hvaða stigi sem er sýking (74%), stoðkerfisverkur (44,8%), niðurgangur (43,9%), höfuðverkur (43%), hvítornafæð (31,8%), daufkyrningafæð (31,8%), hósti (30,5%), þreyta (30,5%), liðverkir (26,9%), ógleði (26,9%), sundl (23,8%) og hægðatregða (20,2%). Algengustu ($\geq 5\%$) ≥ 3 . stigs aukaverkanirnar sem greint var frá voru hvítornafæð (30%), daufkyrningafæð (30%), sýking (21,5%), blóðflagnafæð (9%) og blóðleysi (5,8%).

Tafla með aukaverkunum

Eftirfarandi aukaverkanir hafa komið fram í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem fengu Calquence til meðferðar á illkynja blóðsjúkdómum. Miðgildi meðferðarlengdar Calquence í sameinuðu gagnasafni var 26,2 mánuðir.

Aukaverkanirnar eru taldar upp samkvæmt líffærakerfi (MedDRA). Innan hvers líffærakerfis eru aukaverkanirnar flokkaðar samkvæmt tíðni, algengasta aukaverkunin talin upp fyrst. Tíðnin er flokkuð samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($> 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanirnar taldar upp eftir minnkandi alvarleika.

Tafla 3. Aukaverkanir* hjá sjúklingum með illkynja blóðsjúkdóma sem fengu acalabrutinib einlyfjameðferð (n=1.040)

Líffærakerfi	Aukaverkun	Heildartíðni (öll stig)	Tíðni ≥ 3 . stigs [†]
	Sýking í efri öndunarvegi	Mjög algengar (22%)	0,8%

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	skútabólga	Mjög algengar (10,7%)	0,3%
	Lungnabólga	Algengar (8,7%)	5,1%
	Þvagfærasýking	Algengar (8,5%)	1,5%
	Nefkoksbólga	Algengar (7,4%)	0%
	Berkjubólga	Algengar (7,6%)	0,3%
	Herpes veirusýkingar [†]	Algengar (5,9%)	0,7%
	Aspergillus sýkingar [†]	Sjaldgæfar (0,5%)	0,4%
	Endurvirkjun lifrabólgu B	Sjaldgæfar (0,1%)	0,1%
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)	Aðrir frumkomnir illkynja sjúkdómar [†]		
	Húðkrabbamein annað en sortuæxli [†]	Mjög algengar (12,2%)	4,1%
	Aðrir frumkomnir illkynja sjúkdómar fyrir utan krabbamein í húð sem ekki er sortuæxli [†]	Algengar (6,6%) Algengar (6,5%)	0,5% 3,8%
Blöð og eitlar	Daufkyrningafæð [†]	Mjög algengar (15,7%)	14,2%
	Blóðleysi [†]	Mjög algengar (13,8%)	7,8%
	Blóðflagnafæð [†]	Algengar (8,9%)	4,8%
	Eitilfrumnafjölgun	Sjaldgæfar (0,3%)	0,2%
Efnaskipti og næring	Æxlislýsuheilkenni [±]	Sjaldgæfar (0,5%)	0,4%
Taugakerfi	Höfuðverkur	Mjög algengar (37,8%)	1,1%
	Sundl	Mjög algengar (13,4%)	0,2%
Hjarta	Gáttatif/gáttaflökt [†]	Algengar (4,4%)	1,3%
Æðar	Mar [†]	Mjög algengar (34,1%)	0%
	Marblettir	Mjög algengar (21,7%)	0%
	Depilblæðingar	Mjög algengar (10,7%)	0%
	Flekkblæðingar	Algengar (6,3%)	0%
	Blæðing/margúll [†]	Mjög algengar (12,6%)	1,8%
Blæðing í meltingarvegi	Algengar (2,3%)	0,6%	
Innankúpublæðing	Algengar (1%)	0,5%	
	Blóðnasir	Algengar (7%)	0,3%
Meltingarfæri	Niðurgangur	Mjög algengar (36,7%)	2,6%
	Ógleði	Mjög algengar (21,7%)	1,2%
	Hægðatregða	Mjög algengar (14,5%)	0,1%
	Uppköst	Mjög algengar (13,3%)	0,9%
	Kviðverkur [†]	Mjög algengar (12,5%)	1%

Húð og undirhúð	Útbrot [†]	Mjög algengar (20,3%)	0,6%
Stoðkerfi og bandvefur	Stoðkerfisverkur [†]	Mjög algengar (33,1%)	1,5%
	Liðverkir	Mjög algengar (19,1%)	0,7%
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta	Mjög algengar (21,3%)	1,7%
	Þröttleysi	Algengar (5,3%)	0,8%
Rannsóknaniðurstöður[¶] (Niðurstöður úr rannsóknum)	Minnkað hemóglóbín [§]	Mjög algengar (42,6%)	10,1%
	Minnkaður heildarfjöldi daufkyrninga [§]	Mjög algengar (41,8%)	20,7%
	Fækkun blóðflagna [§]	Mjög algengar (31,1%)	6,9%

*Samkvæmt NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), útgáfa 4.03.

[†]Felur í sér fjölda aukaverkanahugta.

[‡]Eitt lyfjatengt tilvik æxlislysuheilkennis kom fram hjá acalabrutinib hópnunum í ASCEND rannsókninni.

[§]Stendur fyrir tíðni rannsóknaniðurstaða, ekki tilkynnta aukaverkana.

[¶]Sett fram sem gildi CTCAE stigs.

Tafla 4. Aukaverkanir* hjá sjúklingum með illkynja blóðsjúkdóma sem fengu acalabrutinib í samsettri meðferð (n=223)

Líffærakerfi	Aukaverkun	Heildartíðni (öll stig)	Tíðni ≥ 3. stigs [†]
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking í efri öndunarvegi	Mjög algengar (31,4%)	1,8%
	skútabólga	Mjög algengar (15,2%)	0,4%
	Nefkoxsbólga	Mjög algengar (13,5%)	0,4%
	Þvaggfærasýking	Mjög algengar (13%)	0,9%
	Lungnabólga	Mjög algengar (10,8%)	5,4%
	Berkjubólga	Algengar (9,9%)	0%
	Herpes veirusýkingar [†]	Algengar (6,7%)	1,3%
	Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga	Sjaldgæfar (0,4%)	0,4%
	Endurvirkjun lifrabólgu B	Sjaldgæfar (0,9%)	0,1%
	Aspergillus sýkingar [†]	Koma örsjaldan fyrir (0%)	0%
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blóðrur og separ)	Aðrir frumkomnir illkynja sjúkdómar [†]	Mjög algengar (13%) Algengar (7,6%)	4,0% 0,4%
	Húðkrabbamein annað en sortuæxli [†]	Algengar (6,3%)	3,6%
	Aðrir frumkomnir illkynja sjúkdómar fyrir utan krabbamein í húð sem ekki er sortuæxli [†]		
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð [†]	Mjög algengar (31,8%)	30%

	Blóðflagnafæð [†]	Mjög algengar (13,9%)	9%
	Blóðleysi [†]	Mjög algengar (11,7%)	5,8%
	Eitilfrumnafjölgun	Sjaldgæfar (0,4%)	0,4%
Efnaskipti og næring	Æxlislýsuheilkenni [‡]	Sjaldgæfar (1,8%)	1,3%
Taugakerfi	Höfuðverkur	Mjög algengar (43%)	0,9%
	Sundl	Mjög algengar (23,8%)	0%
Hjarta	Gáttatif/gáttaflökt [†]	Algengar (3,1%)	0,9%
Æðar	Mar [†]	Mjög algengar (38,6%)	0%
	Marblettir	Mjög algengar (27,4%)	0%
	Depilblæðingar	Mjög algengar (11,2%)	0%
	Flekkblæðingar	Algengar (3,1%)	0%
	Blæðing/margúll [†]	Mjög algengar (17,5%)	1,3%
	Blæðing í meltingarvegi	Algengar (3,6%)	0,9%
	Innankúpublæðing	Sjaldgæfar (0,9%)	0%
	Blóðnasir	Algengar (8,5%)	0%
Meltingarfæri	Niðurgangur	Mjög algengar (43,9%)	4,5%
	Ógleði	Mjög algengar (26,9%)	0%
	Hægðatregða	Mjög algengar (20,2%)	0%
	Uppköst	Mjög algengar (19,3%)	0,9%
	Kviðverkur [†]	Mjög algengar (14,8%)	1,3%
Húð og undirhúð	Útbrot [†]	Mjög algengar (30,9%)	1,8%
Stoðkerfi og bandvefur	Stoðkerfisverkur [†]	Mjög algengar (44,8%)	2,2%
	Liðverkir	Mjög algengar (26,9%)	1,3%
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta	Mjög algengar (30,5%)	1,8%
	Þróttleysi	Algengar (7,6%)	0,4%
Rannsóknaniðurstöður[¶] (Niðurstöður úr rannsóknum)	Minnkaður heildarfjöldi daufkyrninga [§]	Mjög algengar (57,4%)	35%
	Fækkun blóðflagna [§]	Mjög algengar (46,2%)	10,8%
	Minnkað hemóglóbín [§]	Mjög algengar (43,9%)	9%

*Samkvæmt NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), útgáfa 4.03.

[†]Felur í sér fjölda aukaverkanahugtaka.

[‡]Eitt lyfjatengt tilvik æxlislýsuheilkennis kom fram hjá acalabrutinib hópnunum í ASCEND rannsókninni.

[§]Stendur fyrir tíðni rannsóknaniðurstæða, ekki tilkynnta aukaverkana.

[¶]Sett fram sem gildi CTCAE stigs.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Meðferð hætt og skammtar minnkaðir vegna aukaverkana

Af 1.040 sjúklingum sem fengu Calquence einlyfjameðferð þurftu 9,3% sjúklinga að hætta meðferð vegna aukaverkana. Helstu aukaverkanirnar voru m.a. lungnabólga, blóðflagnafæð og niðurgangur. Greint var frá minnkun skammta vegna aukaverkana hjá 4,2% sjúklinga. Helstu aukaverkanirnar voru m.a. endurvirkjun lifrabólgu B, sýklasótt, og niðurgangur.

Af 223 sjúklingum sem fengu Calquence í samsettri meðferð þurftu 10,8% sjúklinga að hætta meðferð vegna aukaverkana. Helstu aukaverkanirnar voru m.a. lungnabólga, blóðflagnafæð og niðurgangur. Greint var frá minnkun skammta vegna aukaverkana hjá 6,7% sjúklinga. Helstu aukaverkanirnar voru m.a. daufkyrningafæð, niðurgangur og uppköst.

Aldraðir

Af 1.040 sjúklingum í klínískum rannsóknum með Calquence einlyfjameðferð var 41% eldri en 65 ára og yngri en 75 ára og 22% voru 75 ára eða eldri. Enginn munur á öryggi og verkun sem skiptir máli klínískt var hjá sjúklingum \geq 65 ára og yngri sjúklingum.

Af 223 sjúklingum í klínískum rannsóknum með Calquence ásamt obinutuzumabi voru 47% eldri en 65 ára og yngri en 75 ára og 26% voru 75 ára eða eldri. Enginn munur á öryggi og verkun sem skiptir máli klínískt var hjá sjúklingum \geq 65 ára og yngri sjúklingum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Engin sérstök meðferð er við ofskömmun acalabrutinibs og einkenni ofskömmunar hafa ekki verið skilgreind. Við ofskömmun á að fylgjast náið með sjúklingum m.t.t. teikna og einkenna aukaverkana og grípa til viðeigandi einkenameðferðar.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, próteínkinasahemill, ATC-flokkur: L01EL02.

Verkunarháttur

Acalabrutinib er sértækur hemill Bruton tyrosin kinasa (BTK). BTK er boðsameind B-frumu mótefnavakaviðtaka (BCR) og cytokínviðtakaferla. Í B-frumum leiða BTK boð til afkomu og fjölgunar B-fruma og er nauðsynlegt fyrir frumusamloðun, flutning og efnasækni.

Acalabrutinib og virka umbrotsefni þess, ACP-5862, mynda samgilt tengi við cystein-leif á virkniseti BTK sem leiðir til varanlegrar óvirkjunar BTK með hverfandi víxlverkanir aðrar en markverkanir.

Lyfhrif

Hjá sjúklingum með B-frumu illkynja sjúkdóma sem fá acalabrutinib 100 mg tvisvar á dag var miðgildi BTK bindingar \geq 95% við jafnvægi í útæðablóði viðhaldið í 12 klst., sem veldur óvirkjun BTK á öllu skammtabilinu.

Raflífeðlisfræði hjartans

Áhrif acalabrutinibs á QTc bil voru metin hjá 46 heilbrigðum körlum og konum í slembaðri, tvíblindri ítarlegri QT rannsókn með lyfleysu og jákvæð viðmið. Við stærri skammt en meðferðarskammt, 4-faldan ráðlagðan hámarksskammt, varð ekki lenging á QT/QTc bili vegna Calquence svo nokkru nemi klínískt (t.d. ekki meira en eða jafnt og 10 ms) (sjá kafla 4.4, 4.8 og 5.3).

Verkun og öryggi

Sjúklingar með áður ómeðhöndlað langvinnt eitilfrumuhvítblæði

Öryggi og verkun Calquence hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað langvinnt eitilfrumuhvítblæði voru metin í slembaðri, fjölsetra opinni 3. stigs rannsókn (ELEVATE-TN) með 535 sjúklingum. Sjúklingarnir fengu Calquence ásamt obinutuzumabi, Calquence einlyfjameðferð eða obinutuzumab ásamt chlorambucili. Sjúklingar 65 ára eða eldri, eða 18 til 65 ára sem voru einnig með aðra sjúkdóma, tóku þátt í ELEVATE-TN, 27,9% sjúklinga voru með kreatínínúthreinsum < 60 ml/mín. Hjá sjúklingum < 65 ára var miðgildi CIRS-G skor 8 hjá 16,1% sjúklinga. Í rannsókninni var sjúklingum leyft að fá segavarnarlyf. Sjúklingar sem þurftu blóðþynningu með warfaríni eða jafngildum K-vítamínhemla voru útilokaðir.

Sjúklingum var slembiraðað 1:1:1 í 3 hópa og fengu

- Calquence ásamt obinutuzumabi (Calquence+G): Calquence 100 mg var gefið tvisvar á dag byrjað á degi 1 í lotu 1 þar til sjúkdómur ágerðist eða óásættanlegar eiturverkanir komu fram. Obinutuzumab var fyrst gefið á degi 1 í lotu 2 í að hámarki 6 meðferðarlotur. Obinutuzumab 1.000 mg var gefið á dögum 1 og 2 (100 mg á degi 1 og 900 mg á degi 2), 8 og 15 í lotu 2, síðan voru 1.000 mg gefin á degi 1 í lotu 3 fram að lotu 7. Hver meðferðarlota var 28 dagar.
- Calquence einlyfjameðferð: Calquence 100 mg var gefið tvisvar á dag þar til sjúkdómur ágerðist eða óásættanlegar eiturverkanir komu fram.
- Obinutuzumab ásamt chlorambucili (GClb): Obinutuzumab og chlorambucil voru gefin að hámarki í 6 meðferðarlotur. Obinutuzumab 1.000 mg var gefið á dögum 1 og 2 (100 mg á degi 1 og 900 mg á degi 2), 8 og 15 í lotu 1, síðan voru 1.000 mg gefin á degi 1 í lotum 2 til 6. Chlorambucil 0,5 mg/kg var gefið á dögum 1 og 15 í lotu 1 fram að lotu 6. Hver meðferðarlota var 28 dagar.

Sjúklingum var lagskipt samkvæmt 17p úrfellingarstökkbreytingu (með eða án), ECOG færnistöðu (0 eða 1; eða 2) og landsvæðum (Norður Ameríka og Vestur Evrópa; samanborið við önnur landssvæði). Eftir staðfestingu á að sjúkdómur hafði ágerst var skipt yfir í Calquence einlyfjameðferð hjá 45 sjúklingum í hópnum sem fékk GClb samkvæmt slembivali. Í töflu 5 er yfirlit yfir lýðfræðilega þætti og sjúkdómseinkenni hjá þátttakendum við upphaf rannsóknarinnar.

Tafla 5. Upphafseinkenni hjá (ELEVATE-TN) sjúklingum með áður ómeðhöndlað langvinnt eitilfrumuhvítblæði

Einkenni	Calquence ásamt obinutuzumabi N=179	Calquence einlyfja- meðferð N=179	Obinutuzumab ásamt chlorambucili N=177
Aldur; miðgildi (á bilinu)	70 (41-88)	70 (44-87)	71 (46-91)
Karlar; %	62	62	59,9
Hvítur kynþáttur; %	91,6	95	93,2
ECOG færnistaða 0-1; %	94,4	92,2	94,4
Tími frá greiningu, miðgildi (mánuðir)	30,5	24,4	30,7
Sjúkdómur með fyrirferð, með æxlum \geq 5 cm; %	25,7	38	31,1
Frumerfðafræði /FISH (fluorescence in situ hybridization) flokkur; %			
17p úrfelling	9,5	8,9	9
11q úrfelling	17,3	17,3	18,6
TP53 stökkbreyting	11,7	10,6	11,9
IGHV án stökkbreytinga	57,5	66,5	65,5

Flókin litningamynd (≥ 3 frávik)	16,2	17,3	18,1
Rai stig; %			
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

Aðalendapunktur var lifun án versnunar (PFS) í Calquence+G hópnum miðað við GClb hóp eftir mat IRC (Independent Review Committee) samkvæmt viðmiðum IWCLL (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia) frá 2008 þar sem útskýring á meðferðartengdri eitilfrumnafröngun (Cheson 2012) hefur verið bætt við. Við 28,3 mánaða eftirfylgni (miðgildi) benti lifun án versnunar samkvæmt IRC til 90% tölfraðilegrar marktækrar minnkunar á hættu á sjúkdómsframgangi eða dauðsfalli hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað langvinnt eitilfrumuhvítblæði í Calquence+G hópnum miðað við GClb hópinn. Verkunarniðurstöður eru sýndar í töflu 6. Kaplan-Meier gröf fyrir lifun án versnunar eru á mynd 1.

Tafla 6. Verkunarniðurstöður samkvæmt IRC mati hjá (ELEVATE-TN) sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði

	Calquence ásamt obinutuzumabi N=179	Calquence einlyfjameðferð N=179	Obinutuzumab ásamt chlorambucili N=177
Lifun án versnunar*			
Fjöldi tilvika (%)	14 (7,8)	26 (14,5)	93 (52,5)
PD, n (%)	9 (5)	20 (11,2)	82 (46,3)
Dauðsföll(%)	5 (2,8)	6 (3,4)	11 (6,2)
Miðgildi (95% CI), mánuðir	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)	-
P-gildi	< 0,0001	< 0,0001	-
24 mánaða mat, % (95% CI)	92,7 (87,4; 95,8)	87,3 (80,9; 91,7)	46,7 (38,5; 54,6)
Heildarlifun^a			
Dauðsföll(%)	9 (5)	11 (6,1)	17 (9,6)
Áhættuhlutfall (95% CI) [†]	0,47 (0,21; 1,06)	0,60 (0,28; 1,27)	-
Besta heildarsvörunartíðni[†] (CR + CRi + nPR + PR)			
Heildarsvörunartíðni, n (%) (95% CI)	168 (93,9) (89,3; 96,5)	153 (85,5) (79,6; 89,9)	139 (78,5) (71,9; 83,9)
P-gildi	< 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)

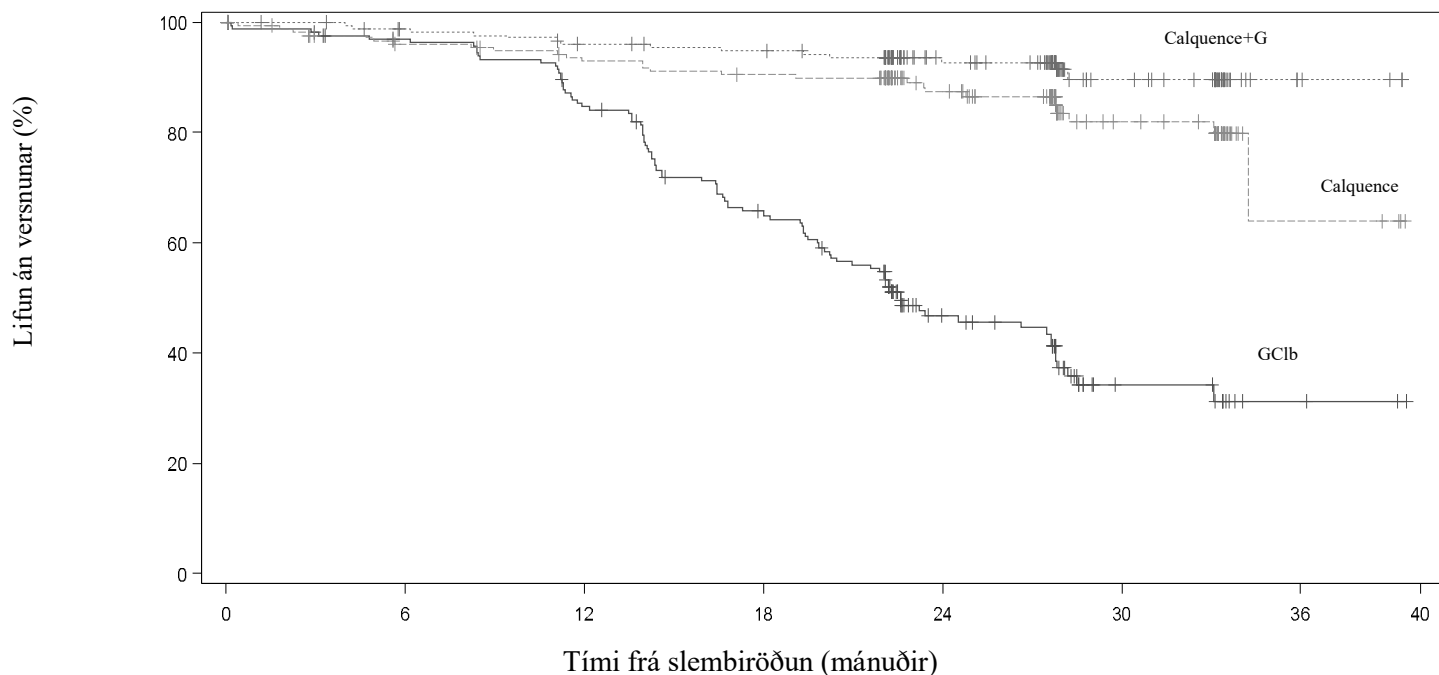
CI=öryggisbil; HR=áhættuhlutfall; NR=ekki náð; CR=full svörun; CRi=full svörun með ófullkominn bata m.t.t. blóðkornafjölda; nPR=hlutasvörun æxlis; PR=hlutasvörun;

*Samkvæmt IRC mati

†Samkvæmt lagskiptu Cox-hlutfalla áhættulíkani

^a Miðgildi heildarlifunar ekki náð í báðum hópum

Mynd 1. Kaplan-Meier graf fyrir lifun án versnunar samkvæmt mati IRC hjá (ELEVATE-TN) sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði (þýði sem til stendur að meðhöndla (ITT))



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

Samræmi var í niðurstöðum m.t.t. lifunar án versnunar fyrir Calquence með eða án obinutuzumabs hjá undirhópum, þ.m.t. hááhættuþættir. Í hááhættuhópnum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði (17p úrfelling, 11q úrfelling, TP53 stökkbreyting eða IGHV án stökkbreytinga) var áhættuhlutfall lifunar án versnunar fyrir Calquence með eða án obinutuzumabs samanborið við obinutuzumab ásamt chlorambucili 0,08 [95% CI (0,04; 0,15)] og 0,13 [95% CI (0,08; 0,21)], talið í sömu röð.

Tafla 7. Undirflokkagreining m.t.t. lifunar án versnunar (rannsókn ELEVATE-TN)

	Calquence einlyfjameðferð			Calquence+G		
	N	Áhættu- hlutfall	95% CI	N	Áhættu- hlutfall	95% CI
Allir þátttakendur	179	0,20	(0,13; 0,30)	179	0,10	(0,06; 0,17)
17P úrfelling						
Já	19	0,20	(0,06; 0,64)	21	0,13	(0,04; 0,46)
Nei	160	0,20	(0,12; 0,31)	158	0,09	(0,05; 0,17)
TP53 stökkbreyting						
Já	19	0,15	(0,05; 0,46)	21	0,04	(0,01; 0,22)
Nei	160	0,20	(0,12; 0,32)	158	0,11	(0,06; 0,20)
17P úrfelling eða/og TP53 stökkbreyting						
Já	23	0,23	(0,09; 0,61)	25	0,10	(0,03; 0,34)
Nei	156	0,19	(0,11; 0,31)	154	0,10	(0,05; 0,18)

IGHV stökkbr.						
Stökkbreyting	58	0,69	(0,31; 1,56)	74	0,15	
Án stökkbr.	119	0,11	(0,07; 0,19)	103	0,08	(0,04; 0,52) (0,04; 0,16)
11q úrfelling						
Já	31	0,07	(0,02; 0,22)	31	0,09	(0,03; 0,26)
Nei	148	0,26	(0,16; 0,41)	148	0,10	(0,05; 0,20)
Flókin litningamynd						
Já	31	0,10	(0,03; 0,33)	29	0,09	(0,03; 0,29)
Nei	117	0,27	(0,16; 0,46)	126	0,11	(0,05; 0,21)

Sjúklingar með langvinnt eitifrumuhvítblæði sem hafa fengið a.m.k. eina meðferð áður

Öryggi og verkun Calquence í endurkomnu eða þrálátu langvinnu eitifrumuhvítblæði voru metin í slembaðri, fjölsetra opinni 3. stigs rannsókn (ASCEND) með 310 sjúklingum sem höfðu fengið a.m.k. eina meðferð áður sem innihélt hvorki BCL-2 hemla né B-frumuvíðtakahemla. Sjúklingar fengu Calquence einlyfjameðferð eða annaðhvort idelalisib ásamt rituximabi eða bendamustin ásamt rituximabi samkvæmt vali rannsóknarlæknis. Í rannsókninni var sjúklingum leyft að fá segavarnarlyf. Sjúklingar sem þurftu blóðþynningu með warfaríni eða jafngildum K-vítamínhemla voru útilokaðir.

Sjúklingum var slembiraðað 1:1 og fengu annaðhvort:

- Calquence 100 mg tvisvar á dag þar til sjúkdómur ágerðist eða óásættanlegar eiturverkanir komu fram, eða
- Samkvæmt vali rannsóknarlæknis:
 - Idelalisib 150 mg tvisvar á dag í samsettri meðferð með rituximabi 375 mg/m² í bláæð á degi 1 í fyrstu meðferðarlothu, fylgt eftir með 500 mg/m² í bláæð á 2 vikna fresti 4 skammtar og síðan á 4 vikna fresti 3 skammtar, alls 8 inndælingar.
 - Bendamustin 70 mg/m² (á degi 1 og 2 í hverri 28 daga meðferðarlothu) í samsettri meðferð með rituximabi (375 mg/m²/500 mg/m²) á degi 1 í hverri 28 daga meðferðarlothu í allt að 6 lotur

Sjúklingum var lagskipt samkvæmt úrfellingarstökkbreytingu (með eða án), ECOG færnistöðu (0 eða 1; eða 2) og fjölda fyrri meðferða (1 til 3; eða ≥ 4). Eftir staðfestingu á að sjúkdómur hafði ágerst var skipt yfir í Calquence hjá 35 sjúklingum sem höfðu annaðhvort fengið idelalisib ásamt rituximabi eða bendamustin ásamt rituximabi samkvæmt vali rannsóknarlæknis. Í töflu 8 er yfirlit yfir lýðfræðilega þætti og sjúkdómseinkenni hjá þátttakendum við upphaf rannsóknarinnar.

Tafla 8. Upphafseinkenni hjá (ASCEND) sjúklingum með langvinnt eitifrumuhvítblæði

Einkenni	Calquence einlyfjameðferð N=155	Val rannsóknarlæknis idelalisib + rituximab eða bendamustin + rituximab N=155
Aldur; miðgildi (bil)	68 (32-89)	67 (34-90)
Karlar; %	69,7	64,5
Hvítur kynþáttur; %	93,5	91,0
ECOG færnistaða; %		
0	37,4	35,5
1	50,3	51,0
2	12,3	13,5
Miðgildi tíma frá greiningu (mánuðir)	85,3	79,0
Sjúkdómur með fyrirferð, með æxlum ≥ 5 cm; %	49,0	48,4
Miðgildi fjölda fyrri meðferða við langvinnt eitifrumuhvítblæði (bil)	1 (1-8)	2 (1-10)

Einkenni	Calquence einlyfjameðferð N=155	Val rannsóknarlæknis idelalisib + rituximab eða bendamustin + rituximab N=155
Fjöldi fyrri meðferða við langvinnt eítílfrumuhvítblæði; %		
1	52,9	43,2
2	25,8	29,7
3	11,0	15,5
≥ 4	10,3	11,6
Frumuerfðafræði/FISH flokkur; %		
17p úrfelling	18,1	13,5
11q úrfelling	25,2	28,4
TP53 stökkbreyting	25,2	21,9
IGHV án stökkbreytinga	76,1	80,6
Flókin litningamynd (≥3 frávik)	32,3	29,7
Rai stig; %		
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

Aðalendapunktur var lifun án versnunar eftir mat IRC (Independent Review Committee) samkvæmt viðmiðum IWCLL (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia) frá 2008 þar sem útskýring á meðferðartengdri eítílfrumnaþjölgun (Cheson 2012) hefur verið bætt við. Þar sem miðgildi eftirfylgni var 16,1 mánuður, sýndi lifun án versnunar 69% tölfraðilega marktæka minnkun á hættu á dauðsfalli eða sjúkdómsframgangi hjá sjúklingum í Calquence hópnun. Verkunarniðurstöður eru sýndar í töflu 9. Kaplan-Meier graf fyrir lifun án versnunar er á mynd 2.

Tafla 9. Verkunarniðurstöður samkvæmt IRC mati (ASCEND) hjá sjúklingum með langvinnt eítílfrumuhvítblæði

	Calquence einlyfjameðferð N=155	Val rannsóknarlæknis idelalisib + rituximab eða bendamustin + rituximab N=155
Lifun án versnunar*		
Fjöldi tilvika (%)	27 (17,4)	68 (43,9)
PD, n (%)	19 (12,3)	59 (38,1)
Dauðsföll (%)	8 (5,2)	9 (5,8)
Miðgildi (95% CI), mánuðir	NR	16,5 (14,0; 17,1)
HR [†] (95% CI)	0,31 (0,20; 0,49)	
P-gildi	< 0,0001	
15 mánaða mat, % (95% CI)	82,6 (75,0; 88,1)	54,9 (45,4; 63,5)
Heildarlifun^a		
Dauðsföll (%)	15 (9,7)	18(11,6)
Áhættuhlutfall (95% CI) [†]	0,84 (0,42; 1,66)	-
Besta heildarsvörunartíðni* (CR + CRi + nPR + PR)**		
Heildarsvörunartíðni, n (%) (95% CI)	126 (81,3) (74,4; 86,6)	117 (75,5) (68,1; 81,6)
P-gildi	0,2248	-
CR, n (%)	0	2 (1,3)
PR, n (%)	126 (81,3)	115 (74,2)

	Calquence einlyfjameðferð N=155	Val rannsóknarlæknis idelalisib + rituximab eða bendamustin + rituximab N=155
Lengd svörunar (DoR)		
Miðgildi (95% CI), mánuðir	NR	13,6 (11,9;NR)

CI=öryggisbil; HR=áhættuhlutfall; NR=ekki náð; CR=full svörun; CRi=full svörun með ófullkominn bata m.t.t. blóðkornafjölda; nPR=hlutasvörun æxlis; PR=hlutasvörun; PD=ágengur sjúkdómur

*Samkvæmt IRC mati

^a Miðgildi heildarlifunar ekki náð í báðum hópum. P<0,6089 fyrir heildarlifun.

**CRi og nPR með gildin 0.

† Samkvæmt lagskiptu Cox-hlutfalla áhættulíkani

Í langtímaniðurstöðum var miðgildi eftirfylgni 22,1 mánuður fyrir Calquence og 21,9 mánuðir fyrir IR/BR. Miðgildi lifunar án versunar var ekki náð fyrir Calquence en var 16,8 mánuðir fyrir IR/BR. Áhættuhlutfall fyrir lifun án versunar samkvæmt mati rannsóknarlæknis fyrir Calquence samanborið við IR/BR var 0,27 [95% CI; 0,18 til 0,40] sem gefur til kynna 73% minnkaða hættu á dauðsfalli eða sjúkdómsframgangi hjá sjúklingum í Calquence hópnum. Verkunarniðurstöður samkvæmt mati rannsóknarlæknis eru sýndar í töflu 10.

Tafla 10. Verkunarniðurstöður (ASCEND) hjá sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði

	Calquence einlyfjameðferð N=155	Val rannsóknarlæknis idelalisib + rituximab eða bendamustin + rituximab N=155
Lifun án versunar		
Fjöldi tilvika (%)	35(22,6)	90 (58,1)
PD, n (%)	23 (14,8)	79 (51)
Dauðsföll(%)	12 (7,7)	11 (7,1)
Miðgildi (95% CI), mánuðir	NR	16,8 (14,1; 22,4)
HR [†] (95% CI)	0,27 (0,18; 0,40)	
21 mánaða mat, % (95% CI)	79,1 (71,5; 84,8)	45,3 (36,9; 53,4)
Heildarlifun^a		
Dauðsföll (%)	21 (13,5)	26 (16,8)
Áhættuhlutfall (95% CI) [†]	0,78 (0,44;1,40)	-
Besta heildarsvörunartíðni* (CR + CRi + nPR + PR)**		
Heildarsvörunartíðni, n (%) (95% CI)	124 (80) (73; 85,5)	130 (83,9) (77,3; 88,8)
P-gildi	0,3516	-
CR, n (%)	5 (3,2)	6 (3,9)
PR, n (%)	114 (73,5)	122 (78,7)
Lengd svörunar (DoR)		
Miðgildi (95% CI), mánuðir	NR	18 (11,9; 19,8)

CI=öryggisbil; HR=áhættuhlutfall; NR=ekki náð; CR=full svörun; CRi=full svörun með ófullkominn bata m.t.t. blóðkornafjölda; nPR=hlutasvörun æxlis; PR=hlutasvörun; PD=ágengur sjúkdómur

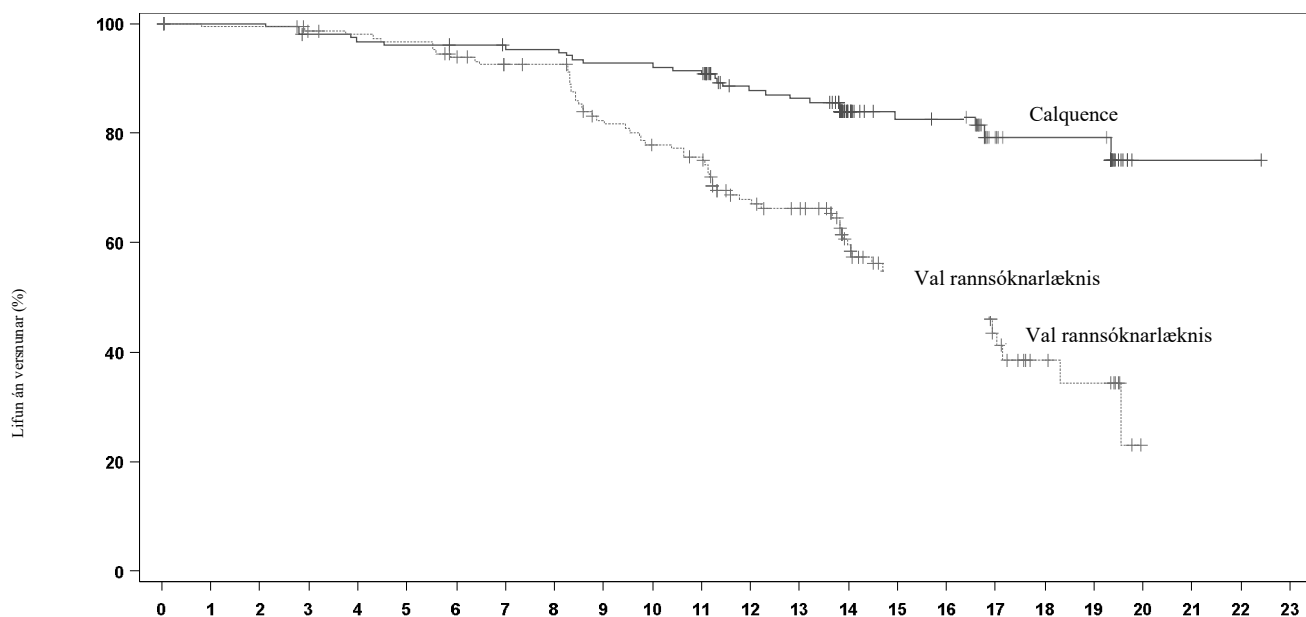
*Samkvæmt mati rannsóknarlæknis

^a Miðgildi heildarlifunar ekki náð í báðum hópum. P<0,4094 fyrir OS.

**CRi og nPR með gildin 2 og 5.

† Samkvæmt lagskiptu Cox-hlutfalla áhættulíkani

Mynd 2. Kaplan-Meier graf fyrir lifun án versnunar samkvæmt mati IRC hjá (ASCEND) sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði (þýði sem til stendur að meðhöndla (ITT))



Tími frá slembiröðun (mánuðir)

Mánuður	Fjöldi sjúklinga í hættu																							
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Calquence	155	153	153	149	147	146	145	143	143	139	139	137	118	116	73	61	60	25	21	21	1	1	1	0
Val rannsóknarlæknis	155	150	150	146	144	142	136	130	129	112	105	101	82	77	56	44	39	18	10	8	0			

Samræmi var í niðurstöðum m.t.t. lifunar án versnunar fyrir Calquence hjá undirhópum þ.m.t. hááhættuþættir. Í hááhættuhópnum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði (17p úrfelling, 11q úrfelling, TP53 stökkbreyting og IGHV án stökkbreytinga) var áhættuhlutfall lifunar án versnunar 0,25 [95% CI (0,16; 0,38)].

Tafla 11. Greining á undirhóp m.t.t. lifunar án versnunar (rannsókn ASCEND)

	Calquence einlyfjameðferð		
	N	Áhættuhlutfall	95% CI
Allir þátttakendur	155	0,27	(0,18; 0,40)
17P úrfelling			
Já	28	0,18	(0,07; 0,43)
Nei	127	0,30	(0,19; 0,47)
TP53 stökkbreyting			
Já	39	0,17	(0,08; 0,37)
Ne	113	0,33	(0,21; 0,52)
17P úrfelling eða TP53 stökkbreyting			
Já	45	0,16	(0,08; 0,34)
Nei	108	0,34	(0,22; 0,55)
IGHV stökkbreyting			
Stökkbreyting	33	0,30	(0,12; 0,76)
Án stökkbreytingar	118	0,28	(0,18; 0,43)
11q úrfelling			
Já	39	0,35	(0,16; 0,75)
Nei	116	0,26	(0,16; 0,41)
Flókin litningamynd			
Já	50	0,28	(0,15; 0,53)
Nei	97	0,25	(0,15; 0,44)

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Calquence hjá öllum undirhópum barna við langvinnu eitilfrumuhvítblæði (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf acalabrutinibs og virka umbrotsefnisins ACP-5862 voru rannsökuð hjá heilbrigðum einstaklingum og hjá sjúklingum með illkynja B-frumu sjúkdóma. Lyfjahvörf acalabrutinibs eru í réttu hlutfalli við skammta og lyfjahvörf acalabrutinibs og ACP-5862 eru næstum línuleg á skammtabilinu 75 til 250 mg. Lyfjavarfalíkan gefur til kynna að lyfjahvörf acalabrutinibs og ACP-5862 séu svipuð hjá sjúklingum með mismunandi illkynja B-frumu sjúkdóma. Við ráðlagðan 100 mg skammt tvisvar á dag hjá sjúklingum með mismunandi illkynja B-frumu sjúkdóma (þ.m.t. langvinnt eitilfrumuhvítblæði) var margfeldismeðaltal flatarmáls undir plasmabéttni-tímaferli við jafnvægi (AUC_{24h}) 1.679 ng•klst./ml og hámarksplasmabéttni (C_{max}) var 438 ng/ml fyrir acalabrutinib, og 4.166 ng•klst./ml og 446 ng/ml fyrir ACP-5862.

Frásög

Tími fram að hámarksplasmabéttni (T_{max}) var 0,5-1,5 klst. fyrir acalabrutinib og 1,0 klst. fyrir ACP-5862. Nýting Calquence var 25%.

Áhrif fæðu á acalabrutinib

Hjá heilbrigðum einstaklingum hafði gjöf staks 75 mg skammts af acalabrutinibi með fitu- og orkuríki máltíð (u.þ.b. 918 kalóríur, 59 g kolvetni, 59 g fita og 39 g prótein) ekki áhrif á meðalgildi AUC samanborið við gjöf við fastandi aðstæður. C_{max} lækkaði um 69% og T_{max} seinkaði um 1-2 klst.

Dreifing

Afturkræf binding við plasmaprótein hjá mönnum var 99,4% fyrir acalabrutinib og 98,8% fyrir ACP-5862. Meðalgildi blóð-plasma hlutfalls *in vitro* var 0,8 fyrir acalabrutinib og 0,7 fyrir ACP-5862. Meðalgildi dreifingarrúmmáls við jafnvægi (V_{ss}) var u.þ.b. 34 lítrar fyrir acalabrutinib.

Umbrot/efnaskipti

Acalabrutinib umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP3A ensíma *in vitro* og í minna mæli með glutathionsamtengingu og amíðvatnsrofi. ACP-5862 greindist sem aðalumbrotsefni í plasma sem umbrotnaði enn frekar aðallega með oxun fyrir tilstilli CYP3A, margfeldismeðaltal útsetningar (AUC) var u.þ.b. 2-3 falt meira en útsetning fyrir acalabrutinibi. ACP-5862 er u.þ.b. 50% minna öflugt en acalabrutinib með tilliti til BTK hömlunar.

In vitro rannsóknir benda til að acalabrutinib hamli ekki CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 eða UGT2B7 við klínískt mikilvæga þéttni og ólíklegt er að það hafi áhrif á úthreinsun hvarfefna þessara CYP ensíma.

In vitro rannsóknir benda til að ACP-5862 hamli ekki CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5, UGT1A1 eða UGT2B7 við klínískt mikilvæga þéttni og ólíklegt er að það hafi áhrif á úthreinsun hvarfefna þessara CYP ensíma.

Milliverkanir við flutningsprótein

In vitro rannsóknir benda til að acalabrutinib og ACP-5862 séu hvarfefni P-gp og BCRP. Ólíklegt er að gjöf samhliða BCRP hemlum hafi milliverkanir í för með sér sem skipta máli klínískt. Gjöf samhliða OATP1B1/1B3 hemli (stakur 600 mg skammtur rifampins) leiddi til 1,2 faldrar aukningar C_{max} og 1,4 faldrar aukningar AUC (N=24, heilbrigðir einstaklingar) sem skiptir ekki máli klínískt.

Acalabrutinib og ACP-5862 hamla ekki P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 og MATE2-K við klínískt mikilvæga þéttni. Acalabrutinib getur hugsanlega hamlað BCRP í þörmum en ACP-5862 getur hugsanlega hamlað MATE1 við klínískt mikilvæga þéttni (sjá kafla 4.5). Acalabrutinib hamlar ekki MATE1, en ACP-5862 hamlar ekki BCRP við klínískt mikilvæga þéttni.

Brotthvarf

Eftir stakan 100 mg skammt af acalabrutinibi til inntöku var lokahelmingunartími ($t_{1/2}$) acalabrutinibs 1 til 2 klst. Lokahelmingunartími ($t_{1/2}$) virka umbrotsefnisins ACP-5862 var u.þ.b. 7 klst.

Meðalúthreinsun eftir inntöku (CL/F) var 134 l/klst. for acalabrutinib og 22 l/klst. fyrir ACP-5862 hjá sjúklingum með illkynja B-frumu sjúkdóma.

Eftir stakan 100 mg geislamerktan [^{14}C]-acalabrutinib skammt hjá heilbrigðum einstaklingum greindist 84% af skammtinum í hægðum og 12% í þvagi og innan við 2% af skammtinum skildist út sem óbreytt acalabrutinib.

Sérstakir hópar

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hafði aldur (>18 ár), kyn, kynþáttur (hvítir, Ameríkanar af afrískum uppruna) og líkamsþyngd engin áhrif sem skipta máli á lyfjahvörf acalabrutinibs og virka umbrotsefnisins ACP-5862.

Börn

Rannsóknir á lyfjahvörfum Calquence hafa ekki verið gerðar hjá sjúklingum yngri en 18 ára.

Skert nýrnastarfsemi

Brotthvarf acalabrutinibs um nýru er hverfandi. Rannsókn á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi hefur ekki verið gerð.

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var enginn klínískt marktækur munur á lyfjahvörfum hjá 408 einstaklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (eGFR á bilinu 60 og 89 ml/mín./1,73m² samkvæmt MDRD mati), 109 einstaklingum með meðalskerta nýrnastarfsemi (eGFR á bilinu 30 til 59 ml/mín./1,73m²) samanborið við 192 einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (eGFR meira eða jafnt og 90 ml/mín./1,73m²). Lyfjahvörfum acalabrutinibs hefur ekki verið lýst hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (eGFR innan við 29 ml/mín./1,73m²) eða skerta nýrnastarfsemi sem krefst skilunar. Sjúklingar með kreatíníngildi hærra en 2,5 föld eðlileg efri mörk hjá stofnuninni voru ekki með í klínísku rannsóknunum (sjá kafla 4.2).

Skert lifrarstarfsemi

Acalabrutinib umbrotnar í lifur. Í sérstökum rannsóknum á skertri lifrarstarfsemi þar sem gerður var samanburður á þátttakendum með eðlilega lifrarstarfsemi (n=6) jókst útsetning fyrir acalabrutinibi (AUC) 1,9 falt við vægt skerta lifrarstarfsemi (n=6) (Child-Pugh A), 1,5 falt við meðalskerta lifrarstarfsemi (n=6) (Child-Pugh B) og 5,3 falt við verulega skerta lifrarstarfsemi (n=8) (Child-Pugh C). Vísar sem skipta máli fyrir brotthvarfsgetu lyfsins hjá þátttakendum í hópnum með meðalskerta lifrarstarfsemi urðu þó ekki marktækt fyrir áhrifum, þannig að áhrif meðalskertrar lifrarstarfsemi voru að öllum líkindum vanmetin í rannsókninni. Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var enginn marktækur munur á lyfjahvörfum hjá þátttakendum með vægt skerta (n=79) eða meðalskerta (n=6) lifrarstarfsemi (heildarbilirúbín á bilinu 1,5 og 3 föld eðlileg efri mörk og hvaða ASAT sem er) miðað við þátttakendur með eðlilega (n=613) lifrarstarfsemi (heildarbilirúbín og ASAT innan eðlilegra efri marka) (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Krabbameinsvaldandi áhrif

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum acalabrutinibs hafa ekki verið gerðar.

Eiturverkanir á erfðafni/stökkbreytandi áhrif/ljóseiturhrif

Acalabrutinib var án stökkbreytandi áhrifa í greiningu á víxluðum stökkbreytingum (reverse mutation assay) hjá bakteríum, í *in vitro* greiningu á litningafrávikum og í *in vivo* örkjarnagreiningu á beinmerg úr músum.

Samkvæmt rannsóknum á ljóseitrunaráhrifum með 3T3 frumulínu *in vitro* er lítil hættu talin á að acalabrutinib hafi ljóseitrunaráhrif í mönnum.

Eiturverkanir eftir endurtekna skammta

Frávik í brisi úr rottum við smásjárskoðun voru minniháttar eða væg m.t.t. alvarleika (blæðing/litarefni/bólga/trefjun í langerhanseyjum) við alla skammta. Í rannsóknunum komu engar minniháttar eða vægar aukaverkanir fram í nýrum (lútsækni í píplum, endurmyndun pípla, og bólga) í allt að 6 mánaða rannsóknum með NOAEL (No Observed Adverse Effect level) við 30 mg/kg/dag hjá rottum. Meðalútsetning (AUC) við NOAEL hjá karl- og kvenkynsrottum samsvarar 0,6 faldri og 1 faldri klínískri útsetningu við ráðlagðan 100 mg skammt tvisvar á dag. Minnsti LOAEL (Lowest Adverse Observed Effect Level) þar sem afturkvæmar breytingar, m.t.t. nýrna (miðlungs rýrnun pípla) og lifrar (einstaka nýrnafrumudrep), í langtímarannsókn hjá rottum komu fram var 100 mg/kg/dag og hámarksútsetning var 4,2 falt hærri en klínísk útsetning við ráðlagðan 100 mg skammt tvisvar á dag. Í 9 mánaða rannsókn hjá hundum var NOAEL 10 mg/kg/dag sem samsvarar útsetningu sem er 3 falt klínískt AUC við ráðlagðan skammt. Lítilsháttar rýrnun nýrnapipla, lítið eitt minnkuð þyngd milta og hverfandi eða væg tímabundin massaminnkun rauðkorna og aukning ALAT og ALAP komu fram við 30 mg/kg/dag (9 falt klínískt AUC) hjá hundum. Eiturverkun á hjarta hjá rottum (blæðing í hjartavöðva, bólga, drep) og hundum (bólga utanæða/í æðum) sást eingöngu hjá dýrum sem drápast meðan á rannsóknunum stóð við skammta sem eru stærri en hámarksskammtur sem þolist. Útsetning hjá rottum með verkun á hjarta var minnst 6,8 falt og hundum 25 falt klínískt AUC. Ekki var hægt að meta hvort áhrif á hjarta gengu til baka þar sem áhrif komu aðeins fram við stærri skammta en hámarksskammt sem þolist.

Eiturefnafræði í tengslum við æxlun

Engin áhrif á frjósemi komu fram hjá karl- og kvenkynsrottum við útsetningu sem var 10 föld (karlrottur) og 9 föld (kvenkynsrottur) klínísk útsetning (AUC) hjá mönnum við ráðlagðan skammt.

Engin áhrif á fósturvísis-fósturþroska og afkomu sáust hjá ungafullum rottum við útsetningu sem var u.þ.b. 9 föld útsetning hjá sjúklingum við ráðlagðan 100 mg skammt tvisvar á dag. Í tveimur æxlunarrannsóknum á rottum varð vart við erfiða fæðingu (löng/erfið fæðing) við útsetningu sem var >2-3 föld klínísk útsetning við 100 mg tvisvar á dag. Staðfesting fékkst á acalabrutinibi og virka umbrotsefni þess í plasma rottufóstra. Acalabrutinib og virka umbrotsefni þess greindust í mjólk hjá mjólkandi rottum.

Í fósturvísis-fósturrannsókn hjá ungafullum kanínum kom minnkuð fósturþyngd og seinkuð beinmyndun fram við útsetningu sem olli eiturverkunum hjá móðurdýri sem var 2,4 falt meiri en AUC hjá mönnum við ráðlagðan skammt.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Örkristallaður sellulósi
Vatnsfrí kísilkvoða
Forgelatíneruð(að hluta) maíssterkja
Magnesíumsterat (E470b)
Natríumsterkjuglýkólat

Hylkisskell

Gelatína
Títandíoxíð (E171)
Gult járnóxíð (E172)
Indigótín (E132)

Prentblek

Shellac
Svart járnóxíð (E172)
Própýlenglýkol (E1520)
Ammóníumhýdroxíð

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

Ál/álþynnur með táknum fyrir sól/tungl með 6 eða 8 hörðum hylkjum. Öskjur með 56 eða 60 hylkjum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKADSLEYFISHAFI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

8. MARKADSLEYFISNÚMER

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

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 5. nóvember 2020

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM ÁYTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Calquence 100 mg hörð hylki
acalabrutinib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 100 mg acalabrutinib.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hörð hylki
56 hörð hylki
60 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Gleppið í heilu lagi.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/20/1479/001 56 hörð hylki
EU/1/20/1479/002 60 hörð hylki

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

calquence

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNNA**

1. HEITI LYFS

CALQUENCE 100 mg hylki
acalabrutinib

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

AstraZeneca

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNÐ

Tákn fyrir sól/tungl

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Calquence 100 mg hörð hylki acalabrutinib

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Calquence og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Calquence
3. Hvernig nota á Calquence
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Calquence
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Calquence og við hverju það er notað

Upplýsingar um Calquence

Calquence er lyf notað til meðferðar á krabbameini.

- Calquence inniheldur virka efnið acalabrutinib.
- Það er í flokki lyfja sem kallast Bruton tyrosin kinasasa (BTK) hemlar.

Notkun Calquence

Calquence er notað hjá fullorðnum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði.

Langvinnt eitilfrumuhvítblæði er krabbamein í hvítum blóðfrumum sem kallast B-eitilfrumur (eða B-frumur). Þessar frumur eru hluti af ónæmiskerfinu (varnarkerfi líkamans).

Verkun Calquence

Calquence blokkar BTK sem er prótein í líkamanum sem hjálpar krabbameinsfrumunum að vaxa og lifa. Með því að blokkja BTK hjálpar Calquence til við að drepa krabbameinsfrumur og getur dregið úr fjölda þeirra sem getur hægt á framgangi sjúkdómsins.

Ef þú ert með spurningar um hvernig verkun Calquence er háttað eða hvers vegna þú hefur fengið lyfið skaltu spyrja lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing.

2. Áður en byrjað er að nota Calquence

Ekki má nota Calquence

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir acalabrutinibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Ef þú ert ekki viss skaltu ræða við lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing áður en þú tekur Calquence.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Calquence er notað ef þú:

- hefur fengið óvenjulegt mar eða blæðingu eða notar lyf sem auka hættu á blæðingu (sjá kafla 4 Hugsanlegar aukaverkanir).
- ert með sýkingu (sjá kafla 4 Hugsanlegar aukaverkanir)
- hefur nýlega gengist undir aðgerð eða aðgerð er fyrirhuguð á næstunni. Hugsanlega stöðvar lækningarnar meðferð með Calquence fyrir og eftir aðgerð, skurðaðgerð eða tannaðgerð.
- hefur verið með lifrabólgu B (lifransýking) – það er vegna þess að Calquence getur valdið því að lifrabólga B verði virk á ný, þannig að lækningarnar verði á varðbergi ef sýkingin kemur aftur (sjá kafla 4 Hugsanlegar aukaverkanir).
- ert með eða hefur verið með óreglulegan hjartslátt (sjá kafla 4 Hugsanlegar aukaverkanir)

Leitið ráða hjá læknum ef þú færð nýjar meinsemdir eða útlitslegar breytingar á húðsvæði vegna þess að þú ert í mikilli hættu á að fá húðkrabbamein, sjá kafla 4. Nota á sólarvörn og fara reglulega í húðskoðun.

Lækningarnar athugar blóðkornafjölda eftir þörfum meðan á meðferðinni stendur.

Börn og unglingar

Lyfið er ekki ætlað börnum og unglungum yngri en 18 ára. Það er vegna þess að það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Calquence

Látið lækning, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einkum ef eftirfarandi lyf eru notuð:

- sýklalyf við bakteríusýkingum – t.d. clarithromycin
- lyf við sveppasýkingum – t.d. posaconazol, itraconazol, voriconazol
- ketoconazol – lyf við Cushing heilkenni (þegar líkaminn framleiðir of mikið af hormóninu cortisol)
- lyf við HIV-sýkingu – t.d. indinavir og ritonavir
- lyf við lifrabólgu C – t.d. telaprevir
- rifampicin – sýklalyf við bakteríusýkingu (berklum)
- lyf við mígreni –ergotamin
- lyf við of lágu natríumgildi í blóði - conivaptan
- lyf við háum blóðsykri – metformin
- lyf til að koma í veg fyrir líffærahöfnun – cyclosporin
- lyf við flogum (krömpum) eða flogaveiki – t.d. carbamazepin og phenytoin
- pimozid – lyf við Tourette (heilkenni sem veldur ósjálfráðum hreyfingum, orðaflaum og hljóðum)
- jóhannesarjurt – jurtalyf við þunglyndi
- theophyllin – lyf notað við hvæsandi öndun, mæði og þregslum fyrir brjósti
- lyf til að draga úr magasýru:
 - sýrubindandi lyf – t.d. calcium carbonat
 - Taktu Calquence 2 klst. fyrir eða 2 klst. eftir að þú tekur þessi lyf
 - histamín-2 viðtakablokkar – t.d. ranitidin og famotidin
 - Taktu Calquence 2 klst. fyrir eða 10 klst. eftir að þú tekur þessi lyf
 - prótónpumpuhamlar – t.d. omeprazol
 - Forðastu notkun þessara lyfja meðan þú tekur Calquence
- metotrexat – lyf við sjúkdómum eins og liðagigt, psoriasis og sáraristilbólgu, sem eru vegna þess að ónæmiskerfið vinnur ekki sem skyldi.
 - Þetta lyf á að taka a.m.k. 6 klst. fyrir eða eftir að Calquence er tekið.

Lyf sem auka hættu á blæðingu

Calquence getur orðið til þess að þér blæði auðveldlegar. Þú skalt ræða við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing ef þú notar einhver önnur lyf sem geta aukið hættu á blæðingu:

- Blóðflöguhemjandi lyf (vinna gegn blóðstorknun) t.d. acetylsalicýlsýra og clopidogrel
- Segavarnarlyf (blóðþynningarlyf) t.d. warfarín eða enoxaparin

Meðganga

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en Calquence er notað. Þetta er vegna þess að Calquence getur skaðað fóstur.

Brjóstgjöf

Þú skalt ekki vera með barn á brjósti meðan á meðferð með Calquence stendur og í 2 daga eftir síðasta skammt af Calquence. Ekki er vitað hvort Calquence skilst út í brjóstamjól.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er Calquence hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkun véla. Ef þú hins vegar finnur fyrir sundli, máttleysi eða þreytu meðan á töku Calquence sendu skaltu hvorki aka né nota vélar.

Calquence inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Calquence

Þú færð Calquence aðeins ávísað af lækni með reynslu í notkun krabbameinslyfja. Notið Calquence alltaf eins og lækningin hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækningu, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi.

Hve mikið á að taka

- Venjulegur skammtur er eitt hylki (100 mg) tvisvar á dag. Skammtana á að taka með u.þ.b. 12 klst. millibili.

Hvernig lyfið er tekið

- Hylkið á að gleypa heilt með vatni u.þ.b. á sama tíma dag hvern.
- Hylkin má ekki tyggja, leysa upp eða opna því það getur haft áhrif á hversu hratt lyfið berst inn í líkamann.
- Calquence má taka með mat eða á milli mála.
- Hægt er að sjá hvenær Calquence hylki var síðast tekið með því að skoða þynnuna. Myndir á þynnunni hjálpa þér að taka skammtinn á réttum tíma — sólin er fyrir morgunskammt og tunglið fyrir kvöldskammt.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um á tafarlaust að hafa samband við lækni eða fara á sjúkrahús. Hafðu hylkin og þennan fylgiseðil meðferðis.

Ef gleymist að nota Calquence

- Ef innan við 3 klst. hafa liðið frá þeim tíma sem taka átti skammtinn á að taka skammtinn strax. Næsti skammtur er tekinn á venjulegum tíma.
- Ef meira en 3 klst. hafa liðið frá því að taka átti skammtinn á að sleppa honum. Næsti skammtur er tekinn á venjulegum tíma.
- Ekki á að tvöfalda skammt Calquence til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hættu að taka Calquence og láttu lækni vita eða farðu á næstu bráðamóttöku tafarlaust ef þú færð einhver eftirfarandi einkenna:

- Blæðingu. Einkenni geta verið svartar hægðir eða blóð í hægðum, bleikt eða brúnt þvag, blóðnasir, mar, óvænt blæðing, uppköst eða blóðhósti, sundl, máttleysi, rugl
- Sýkingu. Einkenni geta verið hiti, hrollur, máttleysi eða rugl, hósti, mæði [lungnabólga, **mjög algeng aukaverkun** (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum) eða Aspergillus sýking, **sjaldgæf aukaverkun** (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)].

Algengar alvarlegar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- hraður hjartsláttur, hjartað sleppir úr slögum, veikur eða óreglulegur púls, sundl, yfiriðstilfinning, óþægindi fyrir brjósti eða mæði (einkenni hjartsláttartruflana sem kallast gáttatif og gáttaflökt).

Sjaldgæfar alvarlegar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- hiti, hrollur, ógleði, uppköst, rugl, mæði, krampar, óreglulegur hjartsláttur, dökkt eða gruggugt þvag, óvenjuleg þreyta, eða vöðva- eða liðverkir. Þetta geta verið einkenni æxlislýsuheilkennis – ástand sem verður vegna hraðs niðurbrots krabbameinsfrumna.

Aðrar aukaverkanir:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- vöðva- eða liðverkir
- höfuðverkur
- útbrot
- þreyta, þröttleysi eða orkuleysi
- ógleði, uppköst, magaverkur, hægðatregða (stopular hægðir eða hægðatregða), niðurgangur (tíðar eða lausar hægðir)
- fækkun rauðra blóðkorna, fækkun daufkyrningar (tegund hvítra blóðkorna) eða fækkun frumna sem hjálpa til við storknun blóðs (blóðflögur).
- sundl
- höfuðverkur, þrýstingur í augum, nef- eða vingasvæði (ennis- og/eða kinnholubólga)
- eymsli í hálsi og nefrennsli (nefkoksbólga)
- sýking í efri öndunarvegi
- þvagfærasýking (verkur eða sviði þegar pissað er).
- ný krabbamein m.a. húðkrabbamein geta komið fram meðan á meðferð með Calquence stendur (sjá kafla 2 Áður en byrjað er að nota Calquence)

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- berkjubólga (þarfnast ekki tafarlausrar meðferðar)
- herpes

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- minnisleysi, erfiðleikar við að hugsa, erfiðleikar við göngu eða sjónleysi – vísbendingar um alvarlega sýkingu í heila eru mögulegar (ágeng fjölhreðra innlyksuheilabólga)
- hiti, hrollur, máttleysi, rugl, ógleði og gul húð og augnhvíta (gula) –þetta getur bent til að lifrabólga B (lifarsýking) sé aftur orðin virk.
- eitilfrumnafjölgun (fleiri eitilfrumur en venjulega, tegund hvítra blóðkorna í blóði).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í

hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Calquence

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Calquence inniheldur

Virka innihaldsefnið er acalabrutinib. Hvert hart hylki inniheldur 100 mg af acalabrutinibi.

Önnur innihaldsefni eru:

- Innihald hylkis: örkristallaður sellulósi, vatnsfrí kísilkvoða, forgelatíneruð (að hluta) sterkja (maís), magnesíumstearat (E470b) og natríumsterkjuglýkólat.
- Hylkisskel: gelatína, títandíoxíð (E171), gult járnnoxíð (E172) og indigótín (E132).
- Prentblek: shellac, svart járnnoxíð (E172), própýlenglýkol (E1520) og ammóníumhýdroxíð.

Lýsing á útliti Calquence og pakkningastærðir

Calquence er hart gelatínuhylki með gulum bol og blárri hettu, 20 mm hart hylki, merkt „ACA 100 mg“ með svörtu bleki.

Calquence er í álþynnum með 6 eða 8 hörðum hylkjum. Hver askja inniheldur annaðhvort 56 eða 60 hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

Framleiðandi

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

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 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Neirge

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>