



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-137372901-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-137372901-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CALQUENCE / ACALABRUTINIB, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS / ACALABRUTINIB 100 mg; aprobada por Certificado N° 59.002.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorias.

Por ello:

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma ASTRAZENECA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal

denominada CALQUENCE / ACALABRUTINIB, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS / ACALABRUTINIB 100 mg; los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos IF-2024-10908602-APN-DERM#ANMAT; IF-2024-10908572-APN-DERM#ANMAT; IF-2024-10908529-APN-DERM#ANMAT e IF-2024-10908495-APN-DERM#ANMAT; los nuevos proyectos de prospecto obrantes en los documentos IF-2024-10908339-APN-DERM#ANMAT e IF-2024-10908307-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrantes en los documentos IF-2024-10908465-APN-DERM#ANMAT e IF-2024-10908402-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.002, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos.

Cumplido, archívese.

EX-2023-137372901-APN-DGA#ANMAT

Js

ae

ROTULO DE ENVASE SECUNDARIO

CALQUENCE®
ACALABRUTINIB 100 mg
Comprimidos recubiertos

Vía Oral

Contenido del envase: 60 comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Sueca

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médicas y no puede repetirse sin nueva receta médica.

COMPOSICIÓN:

Cada comprimidos contiene: acalabrutinib 100 mg (Acalabrutinib como maleato 129 mg).
Excipientes: Manitol, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, celulosa microcristalina, estearil fumarato de sodio. Recubrimiento: Hipromelosa, copovidona, dióxido de titanio, polietilenglicol 3350, triglicéridos de cadena mediana. Óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, agua purificada.

INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO:

Ver prospecto adjunto

Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C, en su envase original.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado y acondicionado en: AstraZeneca AB – Gärtunavägen, SE-152 57, Södertälje, Suecia

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Avda. Sargento Mayor Cayetano Beliera N° 3025, B1629, Pilar, Pcia de Buenos Aires, Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 59.002. Director Técnico: Juan Martín Sauné – Farmacéutico.

CALQUENCE® es una marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Lote N°

Vencimiento:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-137372901 ROT SEC COMP REC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.30 22:28:54 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.30 22:28:54 -03:00

ROTULO DE ENVASE PRIMARIO

CALQUENCE®
ACALABRUTINIB 100 mg
Comprimidos recubiertos



Vía Oral

Industria Sueca

Lote N°
Vencimiento:

Contenido del envase: 10 comprimidos recubiertos



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-137372901 ROT PRIM COMP REC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.30 22:28:42 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.30 22:28:42 -03:00

ROTULO DE ENVASE SECUNDARIO

CALQUENCE **ACALABRUTINIB 100 mg** Cápsulas

Vía Oral

Contenido del envase: 60 cápsulas

Venta bajo receta archivada

Industria Sueca

COMPOSICIÓN:

Cada cápsula contiene: acalabrutinib 100 mg. Excipientes: celulosa microcristalina silicificada, almidón parcialmente pregelatinizado, estearato de magnesio y almidón glicolato sódico.

INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO:

Ver prospecto adjunto

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médicas y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Conservar a temperatura ambiente menos a 30 °C, en su envase original.

Elaborado y acondicionado en: AstraZeneca AB – Gärtunavägen, SE-152 57, Södertälje, Suecia

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536, B176EQL, Haedo, Buenos Aires.- Tel.: 0800-333-1247. Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 59.002. Director Técnico: Juan Martin Saunè – Farmacéutico.

Lote N°

Vencimiento:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-137372901 ROT SEC CAP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.30 22:28:28 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.30 22:28:29 -03:00

ROTULO DE ENVASE PRIMARIO

CALQUENCE
ACALABRUTINIB 100 mg
Cápsulas



Vía Oral

Venta bajo receta archivada

Industria Sueca

Certificado N°: 59.002

Lote N°

Vencimiento:

Contenido del envase: 10 Cápsulas



SORANNA SANTIAGO Matías Horacio
CUIL 20345159798



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-137372901 ROT PRIM CAP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.30 22:28:18 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.30 22:27:54 -03:00

PROSPECTO
(Información para el paciente)

Calquence®
Acalabrutinib 100 mg
Cápsulas

Venta bajo receta archivada

Industria Sueca

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médicas y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted. No se lo dé a otras personas. Puede perjudicarles, incluso si presentan los mismos síntomas que los suyos.
- Si considera que alguno de los efectos adversos se torna grave o si experimenta algún efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es **Calquence®** y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de utilizar **Calquence®**
3. Cómo utilizar **Calquence®**
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo conservar **Calquence®**
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Calquence® y para qué se utiliza

Calquence® es un medicamento recetado que se utiliza para tratar a los adultos con:

- Linfoma de células del Manto (LCM) que han recibido por lo menos un tratamiento previo para su cáncer.
- Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) o Linfoma Linfocítico de Células Pequeñas (LLCP).

No se sabe si **Calquence®** es seguro y eficaz en niños.

Para qué se utiliza Calquence®

Calquence® es un inhibidor de tirosina quinasa de Bruton indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:

- Linfoma de células del Manto (LCM) que han recibido por lo menos una terapia previa
- Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) o Linfoma Linfocítico de Células Pequeñas (LLCP).

2. Qué necesita saber antes de utilizar Calquence®

Advertencias y precauciones

Consulte con su médico antes de tomar **Calquence®**

Antes de tomar **Calquence®**, informe a su médico sobre todas sus afecciones médicas, incluso si usted:

- Se ha sometido a una cirugía reciente o planea someterse a una cirugía. Su médico puede detener **Calquence®** por cualquier procedimiento médico, quirúrgico o dental planeado.
- Tiene problemas de sangrado.
- Tiene o tuvo problemas con el ritmo cardíaco.
- Tiene una infección.
- Tiene o tuvo infección por el virus de la hepatitis B (VHB).
- Está embarazada o planea quedar embarazada. **Calquence®** puede dañar a su bebé por nacer y causar problemas durante el parto.
- Si se encuentra en edad fértil, su médico puede indicarle realizar un test de embarazo antes de empezar el tratamiento con **Calquence®**
- Las mujeres que pueden quedar embarazadas deben usar un método de control de la natalidad efectivo (anticonceptivo) durante el tratamiento con **Calquence®** y durante por lo menos 1 semana después de la última dosis de **Calquence®**.
- Si está amamantando o planea amamantar. No se sabe si **Calquence®** pasa a la leche materna. No amamante durante el tratamiento con **Calquence®** y durante 2 semanas después de su dosis final de **Calquence®**.

Calquence® no debe utilizarse durante el embarazo. Se recomienda evitar quedar embarazada durante el tratamiento con **Calquence®**.

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos con receta, de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas. Tomar **Calquence®** con otros medicamentos determinados puede afectar el funcionamiento de **Calquence®** y puede causar efectos secundarios. Especialmente, informe a su médico si toma un medicamento anticoagulante.

3. Cómo tomar Calquence®

- Tome **Calquence®** exactamente como su médico le indique que lo tome.
- No cambie su dosis ni deje de tomar **Calquence®** a menos que su médico se lo indique.
- Si usted desarrolla ciertos efectos secundarios, su médico le puede indicar que disminuya su dosis, que interrumpa temporalmente o que deje de tomar completamente **Calquence®**.
- Tome **Calquence®** 2 veces al día (con aproximadamente 12 horas de diferencia).
- Tome **Calquence®** con o sin alimentos.
- Trague las cápsulas de **Calquence®** enteras con un vaso de agua. No abra, rompa ni mastique las cápsulas.
- Si necesita tomar un medicamento antiácido, tómelo 2 horas antes o 2 horas después de tomar **Calquence®**.
- Si necesita tomar otros medicamentos determinados llamados reductores de ácido (bloqueadores del receptor H2), tome **Calquence®** 2 horas antes del medicamento reductor de ácido.
- Si olvida una dosis de **Calquence®**, tómela tan pronto como lo recuerde. Si pasaron más de 3 horas de su hora de dosificación habitual, saltee la dosis omitida y tome su siguiente dosis de **Calquence®** a la hora programada. No tome una dosis adicional para compensar la dosis olvidada.

Si utiliza más Calquence® del que debe

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247

Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.

Si tiene alguna otra pregunta relacionada con el uso de este medicamento, consulte con su médico.

4. Posibles efectos adversos

Calquence® puede causar efectos secundarios serios, que incluyen:

- Durante el tratamiento con **Calquence®** se pueden producir **problemas de sangrado (hemorragia)**, y pueden ser serios. Su riesgo de sangrado puede aumentar si usted también está tomando un medicamento anticoagulante. Informe a su médico si tiene signos o síntomas de sangrado, que incluyen:
 - sangre en sus heces o heces negras (parece alquitrán)
 - orina rosa o marrón
 - sangrado inesperado
 - sangrado que es severo o que no puede controlar
 - vómito con sangre o vómito que parece café molido
 - expectoración con sangre o con coágulos de sangre
 - mareos
 - debilidad
 - confusión
 - cambios en su habla
 - dolor de cabeza que dure mucho tiempo
 - hematomas de color rojo púrpura en la piel
- Las **infecciones** graves se pueden producir durante el tratamiento con **Calquence®** y pueden conducir a la muerte. Informe a su médico de inmediato si tiene fiebre, escalofríos o síntomas similares a los de la gripe. Su médico puede recetarle algún medicamento si experimenta un riesgo elevado de infección.
- **Disminución de los recuentos de células sanguíneas.** La disminución de los recuentos sanguíneos (glóbulos blancos, plaquetas y glóbulos rojos) es común con **Calquence®**, pero también puede ser severa. Su médico debe hacer análisis de sangre mensuales para controlar sus recuentos sanguíneos.
- **Segundos cánceres primarios.** Se han producido nuevos cánceres en personas durante el tratamiento con **Calquence®**, incluido cánceres de piel. Use protección solar cuando esté afuera a la luz del sol.
- **Problemas del ritmo cardíaco (fibrilación auricular y aleteo auricular)** se han producido en personas tratadas con **Calquence®**. Informe a su médico si tiene alguno de los siguientes signos o síntomas:
 - su latido cardíaco es rápido o irregular
 - se siente aturdido o mareado
 - vahídos (se desmaya)
 - dificultad para respirar
 - molestias en el pecho

Los efectos secundarios más frecuentes de Calquence® incluyen:

- dolor de cabeza
- diarrea
- cansancio
- dolores musculares
- hematomas

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de **Calquence**[®].

Informe a su médico inmediatamente si nota los efectos secundarios mencionados anteriormente.

Si observa algún efecto adverso no mencionado en este folleto, informe a su médico.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

5. Cómo conservar Calquence[®]

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento (VENCE) que se indica en el envase.

Conserve **Calquence**[®] a temperatura ambiente inferior a 30°C, en su envase original

MANTENGA ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservar en el envase original para proteger de la luz.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Calquence[®]

- El principio activo es acalabrutinib.

Los demás ingredientes son: celulosa microcristalina silicificada, almidón parcialmente pregelatinizado, estearato de magnesio y almidón glicolato sódico.

Presentación: Envases conteniendo 60 cápsulas.

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

Elaborado y acondicionado en: AstraZeneca AB – Gärtunavägen, SE-152 57, Södertälje, Suecia

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Sargento Mayor Cayetano Beliera N° 3025, B1629, Pilar, Pcia. Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 59.002. Director Técnico: Juan Martín Sauné – Farmacéutico.

Calquence[®] es una marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:
Disposición ANMAT N°



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-137372901 INF PTE CAP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.30 22:27:43 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.30 22:28:08 -03:00

PROSPECTO
(Información para el paciente)

Calquence®
Acalabrutinib 100 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Sueca

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médicas y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted. No se lo de a otras personas. Puede perjudicarles, incluso si presentan los mismos síntomas que los suyos.
- Si considera que alguno de los efectos adversos se torna grave o si experimenta algún efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es **Calquence®** y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de tomar **Calquence®**
3. Cómo tomar **Calquence®**
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo conservar **Calquence®**
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Calquence® y para qué se utiliza

Calquence® es un medicamento recetado que se utiliza para tratar a los adultos con:

- Linfoma de células del manto (LCM) que han recibido por lo menos un tratamiento previo para su cáncer.
- Leucemia linfocítica crónica (LLC) o linfoma linfocítico de células pequeñas (LCP)

Se desconoce si **Calquence®** es seguro y eficaz en niños.

2. Qué necesita saber antes de tomar Calquence®

Antes de tomar **Calquence®**, informe a su médico sobre todas sus condiciones médicas, incluso si usted:

- ha sido sometido a una cirugía reciente o planea someterse a una cirugía. Su médico puede interrumpir **Calquence®** por cualquier procedimiento médico, quirúrgico o dental planeado.
- tiene problemas de sangrado.
- tiene o tuvo problemas con el ritmo cardíaco.
- tiene una infección.

- tiene o tuvo problemas hepáticos, incluyendo infección por el virus de la hepatitis B (VHB).
- está embarazada o planea quedar embarazada. **Calquence**[®] puede dañar a su bebé por nacer y causar problemas durante el parto (distocia).
 - Si puede quedar embarazada, su m puede tener que hacer un test de embarazo antes de que comience el tratamiento con **Calquence**[®]
 - Las mujeres que pueden quedar embarazadas deben usar un método de control de la natalidad efectivo (anticonceptivo) durante el tratamiento con **Calquence**[®] y durante por lo menos 1 semana después de la última dosis de **Calquence**[®].
- está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si **Calquence**[®] pasa a la leche materna. No amamante durante el tratamiento con **Calquence**[®] y durante 2 semanas después de su dosis final de **Calquence**[®].

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos con receta, de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas. Tomar **Calquence**[®] con otros medicamentos determinados puede afectar el funcionamiento de **Calquence**[®] y puede causar efectos secundarios. Especialmente, informe a su médico si toma un medicamento anticoagulante.

3. Cómo tomar **Calquence**[®]

- Tome **Calquence**[®] exactamente como su médico le indique que lo tome.
- No cambie su dosis ni deje de tomar **Calquence**[®] a menos que su médico se lo indique.
- Su médico puede indicarle reducir la dosis, interrumpirla temporariamente o discontinuar completamente la toma de **Calquence**[®] si desarrolla ciertos efectos adversos.
- No cambie (intercambie) sus comprimidos de **Calquence**[®] con **Calquence**[®] cápsulas.
- Tome **Calquence**[®] 2 veces al día (con 12 horas de diferencia, aproximadamente).
- Tome **Calquence**[®] con o sin alimentos.
- Puede comprobar cuándo tomó por última vez un comprimido de **Calquence**[®] mirando el blíster. Las imágenes en el blíster le ayudarán a tomar su dosis en el momento adecuado - el sol para la dosis de la mañana y la luna para la dosis de la noche.
Trague los comprimidos de **Calquence**[®] enteras con un vaso de agua. No mastique, triture, disuelva o corte los comprimidos.
- Si olvida una dosis de **Calquence**[®], tómela tan pronto como lo recuerde. Si pasaron más de 3 horas de su hora de dosificación habitual, saltee la dosis omitida y tome su siguiente dosis de **Calquence**[®] a la hora programada. No tome una dosis adicional para compensar la dosis olvidada.

Si toma más **Calquence[®] del que debe:**

Ante la eventualidad de una sobredosificación concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

4. Posibles efectos adversos

Calquence® puede causar efectos secundarios serios, que incluyen:

- Durante el tratamiento con **Calquence®** se pueden producir infecciones graves. Su médico puede recetarle ciertos medicamentos si experimenta un riesgo elevado de infecciones. Informe a su médico de inmediato si presenta signos o síntomas de una infección, incluyendo fiebre, escalofríos o síntomas como los de la gripe.

- Durante el tratamiento con **Calquence®** se pueden producir problemas de sangrado (hemorragia), y pueden ser graves. Su riesgo de sangrado puede aumentar si usted también está tomando un medicamento anticoagulante. Informe a su médico si tiene signos o síntomas de sangrado, que incluyen:

- sangre en sus heces o heces negras (parece alquitrán)
- orina rosa o marrón
- sangrado inesperado o sangrado que es severo o que no puede controlar
- vómito sangre o vómito que parece café molido
- expectora sangre o coágulos de sangre
- mareos
- debilidad
- confusión
- cambios en su habla
- dolor de cabeza que dura mucho tiempo
- hematoma o marcas de color rojo o púrpura en la piel

- Disminución de los recuentos de células sanguíneas. La disminución de los recuentos sanguíneos (glóbulos blancos, plaquetas y glóbulos rojos) es común con **Calquence®**, pero también puede ser severa. Su médico debe hacer análisis de sangre mensuales para controlar sus recuentos sanguíneos.

- Segundos cánceres primarios. Se han producido nuevos cánceres en personas durante el tratamiento con **Calquence®**, incluido cánceres de piel u otros órganos. Use protección solar cuando esté afuera a la luz del sol.

- Los problemas del ritmo cardíaco (fibrilación auricular y aleteo auricular) se han producido en personas tratadas con **Calquence®**. Informe a su médico si tiene alguno de los siguientes signos o síntomas:

- su latido cardíaco es rápido o irregular
- mareos
- sensación de desmayo
- malestar en el pecho
- dificultad para respirar

Los efectos secundarios más frecuentes de **Calquence®** incluyen:

- dolor de cabeza
- diarrea
- cansancio
- dolores musculares
- hematomas

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de **Calquence®**.

Llame a su médico para obtener asesoramiento médico sobre los efectos secundarios.

Informe a su médico inmediatamente si nota los efectos secundarios mencionados anteriormente.

Si observa algún efecto adverso no mencionado en este folleto, informe a su médico.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

5. Cómo conservar Calquence®

Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C, en su envase original.

MANTENGA ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Calquence®

Ingrediente activo: Acalabrutinib

Excipientes: Manitol, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, celulosa microcristalina, estearil fumarato de sodio. Recubrimiento: Hipromelosa, copovidona, dióxido de titanio, polietilenglicol 3350, triglicéridos de cadena mediana. Óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, agua purificada.

Presentaciones de Calquence®

Envase conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

Elaborado y Acondicionado en: AstraZeneca AB, Gärtunavägen, 152 57 Södertälje, Suecia

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Avda. Sargento Mayor Cayetano Beliera N° 3025, B1629, Pilar, Pcia. de Buenos Aires, Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 59.002. Director Técnico: Juan Martín Sauné – Farmacéutico.

Calquence® es una marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:

Disposición ANMAT N°



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-137372901 INF PTE COMP REC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.30 22:27:47 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.30 22:27:47 -03:00

PROSPECTO
(Prospecto para prescribir)

Calquence®
Acalabrutinib 100 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Sueca

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médicas y no puede repetirse sin nueva receta médica.

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto contiene: acalabrutinib 100 mg (acalabrutinib como maleato 129 mg). Excipientes: Manitol, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, celulosa microcristalina, estearil fumarato de sodio. Recubrimiento: Hipromelosa, copovidona, dióxido de titanio, polietilenglicol 3350, triglicéridos de cadena mediana. Óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, agua purificada csp.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Grupo farmacoterapéutico: Otros Agentes Antineoplásicos. Inhibidor de tirosina quinasa de Bruton
Código ATC: L01EL02

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Linfoma de Células del Manto

Calquence® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) que hayan recibido por lo menos una terapia previa.

Leucemia Linfocítica Crónica o Linfoma Linfocítico de Células Pequeñas

Calquence® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) o linfoma linfocítico de células pequeñas (LLCP).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Mecanismo de acción:

Acalabrutinib es un inhibidor de la BTK (Tirosina quinasa de Bruton) de molécula pequeña. Acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862, forman un enlace covalente con un residuo de cisteína en el sitio activo de la BTK, lo cual conduce a la inhibición de la actividad enzimática de la BTK. La BTK es una molécula de señalización del receptor del antígeno de las células B (BCR) y de las vías del receptor de citoquinas. En las células B, la señalización de la BTK da como resultado la activación de las vías necesarias para la proliferación, el tráfico, la quimiotaxis y la adhesión de las células B. En estudios no clínicos, acalabrutinib inhibió la activación mediada por las BTK de las proteínas de señalización en cascada CD86 y CD69 e inhibió la proliferación de las neoplasias malignas de células B y crecimiento tumoral en modelos xenoinjerto en ratones.

Propiedades farmacodinámicas:

En pacientes con neoplasias malignas de células B a quienes se les administraron dosis de 100 mg de acalabrutinib aproximadamente cada 12 horas, la mediana de ocupación de las BTK en estado estacionario de $\geq 95\%$ en sangre periférica se mantuvo durante 12

horas, lo cual provocó la inactivación de las BTK durante todo el intervalo de dosificación recomendado.

Electrofisiología Cardíaca

A una dosis de 4 veces la dosis recomendada, **Calquence**[®] no prolonga el intervalo QTc en ningún grado clínicamente relevante.

Propiedades farmacocinéticas:

Acalabrutinib y su metabolito activo, el ACP-5862, aumentan la exposición con la dosis en un rango de dosis de 75 a 250 mg (0,75 a 2,5 veces la dosis única recomendada aprobada) en pacientes con neoplasias malignas de células B. A la dosis recomendada de 100 mg dos veces al día, la mediana geométrica (coeficiente % de variación [CV] del área diaria bajo la curva de concentración plasmática del medicamento en el tiempo (AUC_{24H}) y la concentración plasmática máxima (C_{max}) para acalabrutinib fue de 1843 (38%) ng h/ml y 563 (29%) ng/ml, respectivamente y para ACP-5862 fueron 3947 (43%) ng h/ml y 451 (52%) ng/ml, respectivamente.

Absorción

La mediana geométrica de la biodisponibilidad absoluta de acalabrutinib fue del 25%. La mediana de tiempo hasta el pico (min, máx) de las concentraciones plasmáticas de acalabrutinib y sus metabolitos, ACP-5862 fue de 0,5 (0,2, 3,0) horas y 0,75 (0,5, 4,0) horas, respectivamente.

Efecto de los Alimentos

En sujetos sanos, la administración de una dosis única de 100 mg de acalabrutinib con una comida con alto contenido graso y rica en calorías (aproximadamente 918 calorías, 59 gramos de carbohidratos, 59 gramos de grasa y 39 gramos de proteínas) no afectó la media del AUC en comparación con la dosificación en condiciones de ayuno. La C_{máx} resultante disminuyó en un 54% y el T_{máx} se retrasó en 1-2 horas.

Distribución

La media geométrica (% CV) del volumen de distribución en estado estacionario (VSS) de acalabrutinib y su metabolito activo, fue de aproximadamente 101 (52%) L y 67 (32%) L para ACP-5862, respectivamente. La proteína plasmática humana de acalabrutinib y su metabolito activo fue del 97,5% y 98,6%, respectivamente. La proporción media sangre/plasma de acalabrutinib y su metabolito activo, fue de 0,8 y 0,7 para ACP-5862, respectivamente.

Eliminación

La media geométrica (% CV) de la vida media de eliminación terminal (t_{1/2}) para acalabrutinib fue de 1,4 (50%) hora y 6,4 (37%) hora, respectivamente para ACP-5862. La media geométrica (% CV) de depuración oral aparente (CL/F) y su metabolito fue de 71 (35%) l/h para acalabrutinib y de 13 (42%) l/h para ACP-5862.

Metabolismo

Acalabrutinib es metabolizado predominantemente por las enzimas del CYP3A y, en menor medida, por la conjugación de glutatión y la hidrólisis de amida, según estudios in vitro. ACP-5862 se identificó como el principal metabolito activo en plasma con una mediana geométrica de exposición (AUC) que fue de aproximadamente 2 a 3 veces mayor que la exposición de acalabrutinib. ACP-5862 es aproximadamente un 50% menos potente que acalabrutinib con respecto a la inhibición de la BTK.

Excreción

Después de la administración de una dosis única radiomarcada de 100 mg de acalabrutinib en sujetos sanos, el 84% de la dosis se recuperó en las heces (<2% inalterado) y el 12% de la dosis se recuperó en la orina (<2% inalterado).

Poblaciones Específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862 basado en la edad (32 a 90 años), el sexo, la raza (caucásica, afroamericana) y el peso corporal (40 a 149 kg), o insuficiencia renal leve a moderada (eGFR <30 ml/min/1,73 m² y eGFR <89 ml/min/1,73 m² según lo estimado por MDRD (ecuación de la modificación de la dieta en la enfermedad renal)). Se desconoce el efecto de la insuficiencia renal severa (eGFR <29 ml/min/1,73 m², MDRD) o insuficiencia renal que requiere diálisis sobre la farmacocinética de acalabrutinib.

Pacientes con Insuficiencia Hepática

El AUC de acalabrutinib aumentó 1,9 veces en sujetos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A), 1,5 veces en sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) y 5,3 veces en sujetos con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C) comparado con sujetos con función hepática normal. No se observaron diferencias clínicamente relevantes de PK en ACP-5862 en sujetos con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) comparado con sujetos con función hepática normal. No se observaron diferencias clínicamente relevantes de PK en acalabrutinib y ACP-5862 en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (bilirrubina total menos e igual que el límite superior de lo normal [ULN] y AST mayor a ULN, o bilirrubina total mayor a ULN y cualquier AST) en relación con pacientes con función hepática normal (bilirrubina total y AST dentro de ULN).

Estudios de Interacción Farmacológica

Estudios Clínicos y Enfoques Basado en Modelos

Inhibidores potentes del CYP3A: La administración concomitante de acalabrutinib con itraconazol (inhibidor potente del CYP3A) aumentó el C_{máx} en 3,9 veces y el AUC en 5,1 veces en sujetos sanos.

Inhibidores Moderados del CYP3A: La administración concomitante de acalabrutinib con eritromicina (inhibidor moderado del CYP3A), fluconazol (inhibidor moderado del CYP3A), diltiazem (inhibidor moderado del CYP3A) se prevé que aumente el C_{máx} de acalabrutinib y el AUC en aproximadamente 2 a 3 veces.

Inductores Potentes del CYP3A: La administración concomitante de acalabrutinib con rifampicina (inductor potente del CYP3A) disminuyó la C_{máx} en un 68% y el AUC en un 77% en sujetos sanos.

Agentes Reductores del Ácido: No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de acalabrutinib cuando se administra de forma concomitante con rabeprazol (inhibidor de la bomba de protones).

Estudios in vitro

Enzimas del Citocromo P450: Acalabrutinib es un inhibidor del CYP3A4/5, del CYP2C8 y del CYP2C9, pero no inhibe al CYP1A2, al CYP2B6, al CYP2C19 o al CYP2D6. EL metabolito activo de acalabrutinib, ACP-5862, es un inhibidor del CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19 pero no del CYP1A2, CYP2B6, CYP2D6 o CYP3A4/5. Acalabrutinib es un inductor del CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4. El metabolito activo de acalabrutinib, ACP-5862, es un inductor del CYP3A4.

Enzimas de Uridina difosfato (UDP) glucuronil transferasa (UGT): Acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862, no son inhibidores de UGT1A1 o UGT2B7.

Sistemas de Transporte: Acalabrutinib es un inhibidor de la proteína de resistencia (BCRP) al cáncer de mama, pero no una proteína de extrusión de múltiples fármacos y toxinas 1 (MATE1). El metabolito activo de acalabrutinib, ACP-5862, es un inhibidor de MATE1, pero no de BCRP. Acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862 no son inhibidores de la glicoproteína P (P-gp), transportador de aniones orgánicos (OAT) 1, OAT3, transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2), aniones orgánicos polipéptidos (OATP) 1B1, OATP1B3 o MATE2-K.

Acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862, son sustratos de P-gp y BCRP. Acalabrutinib no es un sustrato de OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 o OATP1B3. El metabolito activo de acalabrutinib, ACP-5862, no es un sustrato de OATP1B1 o OATP1B3.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con acalabrutinib.

Acalabrutinib no fue mutagénico en un ensayo de mutación bacteriana inversa (AMES) in vitro o clastogénico en un ensayo de aberración cromosómica de linfocitos humanos in vitro o en un ensayo de micronúcleos de médula ósea de ratas in vivo.

En un estudio de fertilidad en ratas, no hubo efectos de acalabrutinib sobre la fertilidad en ratas macho a exposiciones de 11 veces, o en ratas hembra a exposiciones de 9 veces el AUC observado en pacientes con la dosis recomendada de 100 mg dos veces al día.

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Posología Recomendada

Calquence® como monoterapia

La dosis recomendada de **Calquence®** comprimidos recubiertos es de 100 mg tomados por vía oral aproximadamente cada 12 horas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable para pacientes con LCM, LLC o LLCP.

Calquence® en combinación con obinutuzumab

Para pacientes con LLC o LLCP no tratadas previamente, la dosis recomendada de **Calquence®** comprimidos recubiertos es de 100 mg por vía oral aproximadamente cada 12 horas hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable. Iniciar **Calquence®** comprimidos recubiertos en el Ciclo 1 (cada ciclo es de 28 días). Comenzar con obinutuzumab en el Ciclo 2 durante un total de 6 ciclos y consultar la información de prescripción de obinutuzumab en cuanto a la dosis recomendada. Administrar **Calquence®** comprimidos recubiertos antes de obinutuzumab cuando se administre el mismo día.

Aconsejar a los pacientes que traguen la cápsula entera con agua. Aconsejar a los pacientes que no mastiquen, triturén, disuelvan o corten los comprimidos. **Calquence®** comprimidos recubiertos se puede tomar con o sin alimentos. Si se omite una dosis de **Calquence®** comprimidos recubiertos por más de 3 horas, la misma se debe saltar y la siguiente dosis se debe tomar a la hora programada habitualmente. No se deben tomar comprimidos adicionales de **Calquence®** comprimidos recubiertos compensar la dosis omitida.

Dosis Recomendada para Interacciones Farmacológicas

Modificaciones de la Dosis para su Uso con Inhibidores o Inductores del CYP3A

Se describen en la Tabla 1 (ver *“Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción”*).

Tabla 1: Modificaciones de la Dosis recomendadas para su Uso con Inhibidores o Inductores del CYP3A

CYP3A	Medicamento Administrado de Forma Concomitante	Uso recomendado de Calquence®
Inhibición	Inhibidor potente del CYP3A	Evitar el uso concomitante. Si estos inhibidores se administrarán a corto plazo (tales como anti-infecciosos por hasta siete días), interrumpir Calquence® . Tras la discontinuación de inhibidores potentes del CYP3A durante por lo menos 24 horas, reanudar la dosificación previa de Calquence® .
	Inhibidor moderado del CYP3A	Reducir la dosificación de Calquence® 100 mg cada 12 horas una vez al día.
Inducción	Inductor potente del CYP3A	Evitar el uso concomitante. Si la administración concomitante es inevitable, aumentar la dosis de Calquence® hasta 200 mg aproximadamente cada 12 horas.

Modificaciones de Posología para Reacciones Adversas

Las modificaciones de la dosis recomendada de **Calquence®** por reacciones adversas de Grado 3 o superior se proporcionan en la Tabla 2.

Tabla 2: Modificaciones de la Dosis Recomendadas por Reacciones Adversas

Evento	Aparición de Reacciones Adversas	Modificación de la Dosis (Dosis inicial = 100 mg cada 12 horas)
Toxicidades no hematológicas de Grado 3 o superior, Trombocitopenia con sangrado de Grado 3, Trombocitopenia de Grado 4 o Neutropenia de Grado 4 que dura más de 7 días	Primera y segunda	Interrumpir Calquence® . Una vez que la toxicidad se ha resuelto a Grado 1 o al nivel basal, la terapia con Calquence® se puede reanudar a 100 mg cada 12 horas.
	Tercera	Interrumpir Calquence® . Una vez que la toxicidad se ha resuelto a Grado 1 o al nivel basal, la terapia con Calquence® se puede reanudar a 100 mg al día.
	Cuarta	Discontinuar Calquence® .

Reacciones adversas clasificadas en grados por los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (CTCAE del NCI CTCAE).

Consultar la información de prescripción de obinutuzumab para el tratamiento de toxicidades de obinutuzumab.

CONTRAINDICACIONES:

Ninguna.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Infecciones Graves y Oportunistas

Se han producido infecciones fatales y serias, incluidas infecciones oportunistas, en pacientes con neoplasias malignas hematológicas tratados con **Calquence**[®].

Se produjeron infecciones serias o de Grado 3 o superiores (bacterianas, virales o micóticas) en el 19% de 1029 pacientes expuestos a **Calquence**[®] en ensayos clínicos, la mayoría de las veces debido a infecciones del tracto respiratorio (11% de todos los pacientes, incluida neumonía en el 6%). (ver "*Reacciones Adversas*"). Estas infecciones se produjeron predominantemente en ausencia de neutropenia de Grado 3 o 4, con infección neutropénica reportada en 1,9% de todos los pacientes. Las infecciones oportunistas en receptores de **Calquence**[®] incluyeron, pero no están limitadas por, la reactivación del virus de la hepatitis B, la neumonía micótica, neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, la reactivación del virus de Epstein-Barr, el citomegalovirus y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML). Considerar la profilaxis en pacientes que tienen un mayor riesgo de infecciones oportunistas. Controlar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección y tratarlos de inmediato.

Hemorragia

Se han producido eventos fatales y serios, en pacientes con neoplasias malignas hematológicas tratados con **Calquence**[®]. Se produjo una hemorragia mayor (hemorragia grave o de Grado 3 o cualquier hemorragia del sistema nervioso central) en 3,0% de los pacientes, con hemorragia fatal en 0,1% de los 1029 pacientes expuestos a **Calquence**[®] en ensayos clínicos. Los eventos de sangrado de cualquier grado, excluyendo hematomas y petequia, producidos en 22% de los pacientes (ver "*Reacciones Adversas*").

El uso concomitante de agentes antitrombóticos con **Calquence**[®] puede aumentar aún más el riesgo de hemorragia. En ensayos clínicos, la hemorragia mayor se produjo en el 2,7% de los pacientes que tomaron **Calquence**[®] sin agentes antitrombóticos y el 3,6% de los pacientes que tomaron **Calquence**[®] con agentes antitrombóticos. Considerar los riesgos y beneficios de los agentes antitrombóticos cuando se co-administra con **Calquence**[®]. Controlar a los pacientes para detectar signos de sangrado.

Considerar el beneficio-riesgo de suspender **Calquence**[®] durante 3-7 días antes y después de la cirugía, dependiendo del tipo de cirugía y el riesgo de sangrado.

Citopenias

Se produjeron citopenias de Grados 3 o 4, incluyendo neutropenia (23%), anemia (8%), trombocitopenia (7%) y linfopenia (7%) en pacientes con neoplasias hematológicas tratados con **Calquence**[®]. Se produjo neutropenia de Grado 4 en el 12% de los pacientes (ver "*Reacciones Adversas*"). Controlar los recuentos sanguíneos en forma regular durante el tratamiento. Interrumpir el tratamiento, reducir la dosis o discontinuar el tratamiento según sea necesario (ver "*Posología y modo de administración*").

Segundas Neoplasias Malignas Primarias

Se produjeron segundas neoplasias malignas primarias, incluyendo carcinomas cutáneos y otros tumores sólidos, en el 12% de los 1029 pacientes expuestos a **Calquence**[®] en ensayos clínicos (ver "*Reacciones Adversas*"). La segunda neoplasia maligna primaria más frecuente fue cáncer de piel reportado en el 6% de los pacientes. Controlar a los pacientes para detectar carcinomas cutáneos y aconsejar sobre la utilización de protección contra la exposición solar.

Fibrilación y Aleteo Auricular

Se produjeron fibrilación y aleteo auricular de Grado 3 en el 1,1% de los 1029 pacientes tratados con **Calquence**[®], habiéndose informado todos los grados de fibrilación y aleteo auricular en el 4,1% del total de pacientes (ver “*Reacciones Adversas*”). El riesgo puede verse aumentado en pacientes con factores de riesgo cardíaco, hipertensión, arritmias previas e infección aguda. Controlar para detectar síntomas de arritmia (por ejemplo, palpitaciones, mareos, síncope, disnea) y tratar según corresponda.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

Efecto de otras drogas sobre **Calquence**[®]

Inhibidores Potentes del CYP3A	
Impacto Clínico	La administración concomitante de Calquence [®] con un inhibidor potente del CYP3A puede aumentar las concentraciones plasmáticas de acalabrutinib (ver “ <i>Características farmacológicas</i> ”). El aumento de las concentraciones de acalabrutinib puede provocar un aumento de la toxicidad.
Prevención o Tratamiento	Evitar la administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A con Calquence [®] . Alternativamente, si el inhibidor se utilizará a corto plazo, interrumpir Calquence [®] (ver “ <i>Posología y modo de administración</i> ”).
Inhibidores Moderados del CYP3A	
Impacto Clínico	La administración concomitante de Calquence [®] con un inhibidor moderado del CYP3A puede aumentar las concentraciones plasmáticas de acalabrutinib (ver “ <i>Características farmacológicas</i> ”). El aumento de las concentraciones de acalabrutinib puede provocar un aumento de la toxicidad.
Prevención o Tratamiento	Reducir la dosis de Calquence [®] cuando se administra de forma concomitante con un inhibidor moderado del CYP3A (ver “ <i>Posología y modo de administración</i> ”).
Inductores Potentes del CYP3A	
Impacto Clínico	La administración concomitante de Calquence [®] con un inductor potente del CYP3A disminuyó las concentraciones plasmáticas de acalabrutinib (ver “ <i>Características farmacológicas</i> ”). La disminución de las concentraciones de acalabrutinib puede reducir la actividad de Calquence [®] .
Prevención o Tratamiento	Evitar la administración concomitante de inductores potentes del CYP3A con Calquence [®] . Si la administración concomitante no se puede evitar, aumentar la dosis de Calquence [®] (ver “ <i>Posología y modo de administración</i> ”).

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo

Resumen del Riesgo

Basado en los hallazgos en animales, cuando se administra **Calquence**[®] a mujeres embarazadas puede causar daño fetal y distocia. No se dispone de datos en mujeres embarazadas para informar el riesgo asociado con el medicamento. En estudios de reproducción animal, la administración de acalabrutinib a animales durante la organogénesis resultó en distocia en ratas y redujo el crecimiento fetal en conejos a exposiciones maternas (AUC) de 2 veces las exposiciones en pacientes a la dosis recomendada de 100 mg aproximadamente cada 12 horas (ver “*Datos*”). Aconsejar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para un feto.

Se desconoce el riesgo estimado de antecedentes de defectos de nacimiento importantes y de abortos espontáneos para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de antecedente de defectos de nacimiento, pérdida u otros desenlaces adversos. En la población general de los EE.UU., el riesgo estimado de antecedentes de defectos de nacimiento importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2-4% y del 15-20%, respectivamente.

Datos

Datos en Animales

En un estudio combinado de fertilidad y desarrollo embrionario y fetal en ratas hembra, acalabrutinib se administró por vía oral a dosis de hasta 200 mg/kg/día comenzando 14 días antes del apareamiento hasta el día gestacional [GD] 17. No se observaron efectos sobre el desarrollo embrionario y fetal ni sobre la supervivencia. El AUC a 200 mg/kg/día en ratas preñadas fue de aproximadamente 9 veces el AUC en pacientes a la dosis recomendada de 100 mg aproximadamente cada 12 horas. La presencia de acalabrutinib y su metabolito activo se confirmaron en el plasma fetal de las ratas.

En un estudio de desarrollo embrionario y fetal en conejos, a los animales preñados se les administró acalabrutinib por vía oral a dosis de hasta 200 mg/kg/día durante el período de organogénesis (desde el GD 6-18). La administración de acalabrutinib a dosis ≥ 100 mg/kg/día produjo toxicidad materna y a 100 mg/kg/día produjo una disminución de los pesos corporales fetales y retraso de la osificación esquelética. El AUC a 100 mg/kg/día en conejas preñadas fue de aproximadamente 2 veces el AUC en pacientes a 100 mg aproximadamente cada 12 horas.

En un estudio de desarrollo pre- y postnatal en ratas, se administró acalabrutinib por vía oral a animales preñados durante la organogénesis, el parto y la lactancia a dosis de 50, 100 y 150 mg/kg/día. Se observó distocia (parto prolongado o difícil) y mortalidad de la cría a dosis de ≥ 100 mg/kg/día. La AUC a 100 mg/kg/día en ratas preñadas fue de aproximadamente 2 veces el AUC en pacientes a 100 mg |aproximadamente cada 12 horas. También se observó papila renal subdesarrollada en crías de la generación F1 a 150 mg/kg/día con un AUC de aproximadamente 5 veces el AUC en pacientes a 100 mg aproximadamente cada 12 horas.

Lactancia

Resumen del Riesgo

No se dispone de datos con respecto a la presencia de acalabrutinib o su metabolito activo en la leche humana, su efecto sobre el niño amamantado o sobre la producción de leche. Acalabrutinib y su metabolito activo estuvieron presentes en la leche de ratas lactantes. Debido al potencial de reacciones adversas en un niño amamantado de **Calquence**[®], recomendar a las mujeres en período de lactancia que no amamenten mientras toman **Calquence**[®] y durante por lo menos 2 semanas después de la dosis final.

Mujeres y Hombres en edad fértil

Calquence[®] puede provocar daños embrionario y fetal y distocia cuando se administra a mujeres embarazadas (ver “*Poblaciones Específicas*”).

Prueba de embarazo

Se recomienda el test de embarazo para mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con **Calquence**[®].

Anticoncepción

Mujeres

Aconsejar a las pacientes en edad fértil a utilizar anticonceptivos durante el tratamiento con **Calquence**[®] y durante por lo menos 1 semana después de la última dosis de **Calquence**[®]. Si este medicamento se utiliza durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras está tomando este medicamento, la paciente debe ser informada de los riesgos potenciales para los fetos.

Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de **Calquence**[®] en pacientes pediátricos.

Uso Geriátrico

De los 929 pacientes con LLC o LCM en ensayos clínicos con **Calquence**[®], el 68% tenían 65 años de edad o más y el 24% tenían 75 años de edad o más. Entre los pacientes de 65 años de edad o más, el 59% presentaron reacciones adversas de Grado 3 o mayor y el 39%, reacciones adversas graves. Entre los pacientes menores de 65 años de edad, el 45% presentaron reacciones adversas de Grado 3 o mayor y el 25%, reacciones adversas graves. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la eficacia entre pacientes ≥ 65 años y menores.

Insuficiencia Hepática

Evitar la administración de **Calquence**[®] en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Plugh C). No se recomienda un ajuste de dosis de **Calquence**[®] en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Plugh A) o moderada (Child-Plugh B). No se ha evaluado la seguridad de **Calquence**[®] en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa (ver “*Características farmacológicas*”).

REACCIONES ADVERSAS:

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se tratan en mayor detalle en otras secciones de la etiqueta:

- Infecciones graves y oportunistas (ver “*Advertencias y Precauciones*”)
- Hemorragia (ver “*Advertencias y Precauciones*”)
- Citopenias (ver “*Advertencias y Precauciones*”)
- Segundas neoplasias malignas primarias (ver “*Advertencias y Precauciones*”)
- Fibrilación y aleteo auricular (ver “*Advertencias y Precauciones*”)

Experiencia en Ensayos Clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos en Advertencias y Precauciones reflejan la exposición a **Calquence**[®] 100 mg aproximadamente cada 12 horas en 1029 pacientes con neoplasias malignas hematológicas. El tratamiento incluye **Calquence**[®] como monoterapia en 820 pacientes en 6 ensayos, y **Calquence**[®] con obinutuzumab en 209 pacientes en 2 ensayos. Entre estos receptores de **Calquence**[®], el 88% fueron expuestos durante por lo menos 6 meses y el 79% durante por lo menos 1 año. En esta población agrupada de seguridad, las reacciones adversas en $\geq 30\%$ de los 1029 pacientes fueron anemia, neutropenia, infección del tracto respiratorio superior, trombocitopenia, dolor de cabeza, diarrea y dolor musculoesquelético.

Linfoma de células del manto

Los datos de seguridad que se describen en esta sección reflejan la exposición a **Calquence®** (100 mg aproximadamente cada 12 horas) en 124 pacientes con LCM tratada previamente en el Ensayo LY-004 (ver “Estudios Clínicos”). La mediana de la duración del tratamiento con **Calquence®** fue de 16,6 (rango de 0,1 a 26,6) meses. Un total de 91 (73,4%) pacientes fueron tratados con **Calquence®** durante ≥ 6 meses y 74 (59,7%) pacientes fueron tratados durante ≥ 1 año.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) de cualquier grado fueron anemia, trombocitopenia, dolor de cabeza, neutropenia, diarrea, fatiga, mialgia y hematomas. La severidad de Grado 1 para los eventos no hematológicos más frecuentes fue la siguiente: dolor de cabeza (25%), diarrea (16%), fatiga (20%), mialgia (15%) y hematomas (19%). La reacción adversa no hematológica de Grado ≥ 3 más frecuente (reportada en por lo menos el 2% de los pacientes) fue diarrea.

Se reportaron reducciones de la dosis y discontinuación debidas a cualquier reacción adversa en el 1,6% y 6,5% de los pacientes, respectivamente.

En las Tablas 3 y 4 se presenta la categoría de frecuencia de las reacciones adversas observada en pacientes con LCM tratados con **Calquence®**.

Tabla 3: Reacciones Adversas No Hematológicas en $\geq 5\%$ (Todos los Grados) de los Pacientes con LCM en el Ensayo LY-004

Reacciones Adversas por Sistema Corporal*	Calquence® en Monoterapia N=124	
	Todos los Grados (%)	Grado ≥ 3 (%)
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	39	1,6
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	31	3,2
Náuseas	19	0,8
Dolor abdominal	15	1,6
Estreñimiento	15	-
Vómitos	13	1,6
Trastornos Generales		
Fatiga	28	0,8
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Mialgia	21	0,8
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Hematomas ^a	21	-
Erupción cutánea ^b	18	0,8
Trastornos vasculares		
Hemorragia ^c	8	0,8
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		
Epistaxis	6	-

* De acuerdo con NCI CTCAE versión 4.03

^a Hematomas: Incluye todos los términos que contienen “hematoma”, “contusión”, “petequias” o “equimosis”

^b Erupción cutánea: Incluye todos los términos que contienen “erupción cutánea”

^c Hemorragia: Incluye todos los términos que contienen “hemorragia” o “hematoma”

Tabla 4: Reacciones Adversas Hematológicas Reportadas en $\geq 20\%$ de los Pacientes con LCM en el Ensayo LY-004

Reacciones Adversas Hematológicas*	Calquence® en Monoterapia N=124	
	Todos los Grados (%)	Grado ≥ 3 (%)
Disminución de la hemoglobina	46	10
Disminución de las plaquetas	44	12
Disminución de los neutrófilos	36	15

* De acuerdo con NCI CTCAE versión 4.03; basados en las mediciones de laboratorio y las reacciones adversas.

Los aumentos de la creatinina de 1,5 a 3 veces el límite superior de lo normal se produjeron en el 4,8% de los pacientes.

Leucemia Linfocítica Crónica

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a **Calquence®** (100 mg aproximadamente cada 12 horas, con o sin obinutuzumab) en 511 pacientes con LLC de dos ensayos clínicos aleatorizados controlados (ver "*Estudios Clínicos*"). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 30\%$) de cualquier grado en pacientes con LLC fueron anemia, neutropenia, trombocitopenia, cefalea, infección del tracto respiratorio superior y diarrea.

ELEVATE-TN

La seguridad de **Calquence®** más obinutuzumab (**Calquence®+G**), **Calquence®** en monoterapia y obinutuzumab más clorambucilo (GC1b) se evaluó en un ensayo aleatorizado, multicéntrico, abierto, controlado activamente, en 526 pacientes con LLC no tratada previamente (ver "*Estudios Clínicos*").

Los pacientes randomizados al brazo **Calquence®+G** fueron tratados con **Calquence®** y obinutuzumab en combinación durante 6 ciclos, luego con **Calquence®** como monoterapia hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes iniciaron con obinutuzumab el Día 1 del Ciclo 2, continuando durante un total de 6 ciclos. El paciente randomizado a **Calquence®** en monoterapia recibió **Calquence®** aproximadamente cada 12 horas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El ensayo requirió una edad de ≥ 65 años o 18 a < 65 años con una Escala de Puntuación Acumulativa de Enfermedad (CIRS) total de > 6 o aclaramiento de creatinina de 30 a 69 ml/min, transaminasas hepáticas ≤ 3 veces el límite superior normal (ULN) y bilirrubina total $\leq 1,5$ veces ULN y permitió que los pacientes reciban agentes antitrombóticos que no fuera Warfarina o antagonistas equivalentes de la vitamina K. Durante el tratamiento randomizado, la duración mediana de la exposición a **Calquence®** en las ramas de **Calquence®+G** y **Calquence®** en monoterapia fue de 27,7 meses (rango 0,3 a 40 meses), con el 95% y 92% y 89% y 86% de los pacientes con por lo menos 6 meses y 12 meses de exposición, respectivamente. En la rama de obinutuzumab y clorambucilo la mediana del número de ciclos fue de 6 con el 84% de los pacientes que recibieron por lo menos 6 ciclos de obinutuzumab, el 70% de los pacientes recibieron por lo menos 6 ciclos de clorambucilo. El ochenta y cinco por ciento de los pacientes en la rama de **Calquence®+G** recibieron por lo menos 6 ciclos de obinutuzumab.

En las ramas de tratamiento con **Calquence®+G** y **Calquence®** en monoterapia, las reacciones adversas fatales que se produjeron en ausencia de progresión de la enfermedad y con el inicio dentro de los 30 días del tratamiento del último estudio se

reportaron en un 2% para cada brazo de tratamiento, más frecuentemente por infección. Se reportaron reacciones adversas graves en el 39% de los pacientes en la rama de **Calquence**[®]+G y 32% en la rama de **Calquence**[®] en monoterapia, con mayor frecuencia debido a eventos de neumonía (2,8% a 7%).

En la rama de **Calquence**[®]+G, las reacciones adversas dieron lugar a la discontinuación del tratamiento en el 11% de los pacientes y una reducción de la dosis de **Calquence**[®] en el 7% de los pacientes. En la rama de **Calquence**[®] en monoterapia, las reacciones adversas dieron lugar a la discontinuación en el 10% y la reducción de la dosis en el 4% de los pacientes.

Las Tablas 5 y 6 presentan las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio identificados en el ensayo ELEVATE-TN.

Tabla 5: Reacciones Adversas Frecuentes (≥15% cualquier Grado) con Calquence[®] en Pacientes con LLC (ELEVATE-TN)

Reacciones Adversas por Sistema Corporal [*]	Calquence [®] más Obinutuzumab N=178		Calquence [®] en Monoterapia N=179		Obinutuzumab más Clorambucilo N=169	
	Todos los Grados (%)	Grado ≥3(%)	Todos los Grados (%)	Grado ≥3(%)	Todos los Grados (%)	Grado ≥3(%)
Infecciones						
Infección [†]	69	22‡	65	14‡	46	13‡
Tracto respiratorio superior ^a	39	2,8	35	0	17	1,2
Infección del tracto respiratorio inferior ^b	24	8	18	4,5	7	1,8
Infección del tracto urinario	15	1,7	15	2,8	5	0,6
Trastornos de la sangre y del sistema linfático[§]						
Neutropenia ^c	53	37	23	13	78	50
Anemia ^d	52	12	53	10	54	14
Trombocitopenia ^c	51	12	32	3,4	61	16
Linfocitosis ^f	12	11	16	15	0,6	0,6
Trastornos del sistema nervioso						
Cefalea	40	1,1	39	1,1	12	0
Mareos	20	0	12	0	7	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	39	4,5	35	0,6	21	1,8
Náuseas	20	0	22	0	31	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Dolor musculoesquelético ^g	37	2,2	32	1,1	16	2,4
Artralgia	22	1,1	16	0,6	4,7	1,2
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración						
Fatiga ^h	34	3,3	23	1,1	24	1,2
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						
Hematoma ⁱ	31	0	21	0	5	0
Erupción cutánea ^j	26	2,2	25	0,6	9	0,6
Trastornos vasculares						
Hemorragia ^k	20	1,7	20	1,7	6	0

^{*} De acuerdo con NCI CTCAE versión 4.03

[†] Incluye cualquier reacción adversa que supone una infección o neutropenia febril

* Incluye 3 casos fatales en la rama de **Calquence**[®] más obinutuzumab, 3 casos fatales en la rama de **Calquence**[®] en monoterapia y 1 caso fatal en la rama de obinutuzumab más clorambucilo

§ Incluye Infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis y sinusitis

^a Incluye neumonía, infección del tracto respiratorio inferior, bronquitis, bronquiolitis, traqueítis e infección pulmonar

^b Derivado de reacciones adversas y datos de laboratorio

^c Incluye neutropenia, disminución del recuento de neutrófilos y datos de laboratorios relacionados

^d Incluye anemia, disminución del recuento de glóbulos rojos y datos de laboratorios relacionados

^e Incluye trombocitopenia, disminución del recuento plaquetas y datos de laboratorios relacionados

^f Incluye linfocitosis, aumento del recuento de linfocitos y datos de laboratorios relacionados

^g Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, dolor musculoesquelético, molestias musculoesqueléticas, mialgia, dolor de cuello, dolor en las extremidades y dolor espinal

^h Incluye astenia, fatiga y letargo

ⁱ Incluye hematoma, contusión y equimosis

^j Incluye erupción cutánea, dermatitis y otros términos relacionados

^k Incluye hemorragia, hematoma, hemoptisis, hematuria, hemartrosis y epistaxis

Otras reacciones adversas clínicamente relevantes (todos los grados, incidencia <15%) en receptores de **Calquence**[®] (**Calquence**[®] en combinación con obinutuzumab y monoterapia) incluyeron:

- Neoplasias: segunda neoplasia primaria (10%), cáncer de piel no melanoma (5%)
- Trastornos cardíacos: fibrilación y aleteo auricular (3,6%), hipertensión (5%)
- Infección: infección por herpesvirus (6%)

Tabla 6: Selección de Anomalías de Laboratorio no Hematológicas (≥ 15% cualquier grado), Nuevas o que Empeoran desde el Inicio en Pacientes que reciben Calquence[®] (ELEVATE-TN)

Anomalía de Laboratorio ^{*,a}	Calquence [®] más Obinutuzumab N=178		Calquence [®] en Monoterapia N=179		Obinutuzumab más Clorambucilo N=169	
	Todos los Grados (%)	Grado ≥3 (%)	Todos los Grados (%)	Grado ≥3 (%)	Todos los Grados (%)	Grado ≥3 (%)
Aumento ácido úrico	29	29	22	22	37	37
Aumento ALT	30	7	20	1,1	36	6
Aumento AST	38	5	17	0,6	60	8
Aumento bilirrubina	13	0,6	15	0,6	11	0,6

* De acuerdo con NCI CTCAE versión 4.03

^a Excluye electrolitos

Se produjeron aumentos de creatinina 1,5 a 3 veces el límite superior de lo normal en el 3,9% y 2,8% de los pacientes en la rama de **Calquence**[®] en combinación y en la rama de monoterapia, respectivamente.

ASCEND

La seguridad de **Calquence**[®] en pacientes con LLC en recidiva o refractario se evaluó en un estudio randomizado de etiqueta abierta (ASCEND) (ver “Estudios Clínicos”). El ensayo reclutó pacientes con LLC en recidiva o refractaria después de por lo menos una

terapia previa y requirió transaminasas hepáticas ≤ 2 veces el límite superior de lo normal (ULN), bilirrubina total $\leq 1,5$ veces ULN, y un aclaramiento de creatinina estimado ≥ 30 ml/min. El ensayo excluyó pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos $< 500/\mu\text{l}$, recuento de plaquetas $< 30,000/\mu\text{l}$, tiempo de protrombina o tiempo parcial de tromboplastina activada > 2 veces ULN, enfermedad cardiovascular significativa o un requerimiento de inhibidores o inductores potentes de CYP3A. Se permitió a los pacientes recibir agentes antitrombóticos que no fueran warfarina o antagonistas equivalentes de la vitamina K.

En ASCEND, 154 pacientes recibieron **Calquence**[®] (100 mg aproximadamente cada 12 horas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable), 118 recibieron idelalisib (150 mg aproximadamente cada 12 horas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable) con hasta 8 infusiones de un producto de rituximab, y 35 recibieron hasta 6 ciclos de un producto bendamustina y un producto de rituximab. La mediana de edad fue de 68 años (rango: 32-90); el 67% fueron hombres; 92% eran caucásicos y 88% presentaban un estado funcional de ECOG de 0 o 1.

En la rama de **Calquence**[®], se produjeron reacciones adversas graves en el 29% de los pacientes. Las reacciones adversas graves en el $> 5\%$ de los pacientes que recibieron **Calquence**[®] incluyeron infección del tracto respiratorio inferior (6%). En 2,6% de los pacientes se produjeron reacciones adversas fatales dentro de los 30 días de la última dosis de **Calquence**[®] e incluyeron segundas neoplasias primarias e infecciones.

En los receptores de **Calquence**[®], se produjo discontinuación permanente debido a una reacción adversa en el 10% de los pacientes, más frecuentemente debido a segundas neoplasias primarias. Las reacciones adversas dieron lugar a la interrupción de la administración de **Calquence**[®] en el 34% de los pacientes, la mayoría de las veces debido a infecciones del tracto respiratorio seguidas por neutropenia y reducción de dosis en el 3,9% de los pacientes.

En la Tabla 7 se describen reacciones adversas seleccionadas y las anomalías no hematológicas de laboratorio se describen en la Tabla 8. Estas tablas reflejan la exposición a **Calquence**[®] con una duración mediana de 15,7 meses con el 94% de los pacientes en tratamiento durante más de 6 meses y el 86% de los pacientes en tratamiento durante más de 12 meses. La mediana de duración de la exposición a idelalisib fue de 11,5 meses con el 72% de pacientes en tratamiento durante más de 6 meses y el 48% de los pacientes en tratamiento durante más de 12 meses. El ochenta y tres por ciento (83%) de los pacientes completaron 6 ciclos de bendamustina y un producto de rituximab.

Tabla 7: Reacciones Adversas Frecuentes ($\geq 15\%$ cualquier grado) con Calquence[®] en Pacientes con LLC (ASCEND)

Reacciones Adversas por Sistema Corporal*	Calquence [®] más Obinutuzumab N=154		Calquence [®] en Monoterapia N=118		Obinutuzumab más Clorambucilo N=35	
	Todos los Grados (%)	Grado ≥ 3 (%)	Todos los Grados (%)	Grado ≥ 3 (%)	Todos los Grados (%)	Grado ≥ 3 (%)
Infecciones						
Infección [†]	56	15 \ddagger	65	28 \ddagger	49	11
Infección del tracto respiratorio superior ^a	29	1,9	26	3,4	17	2,9
Infección del tracto	23	6	26	15	14	6

respiratorio inferior ^b						
Trastornos de la sangre y del sistema linfático[§]						
Neutropenia ^c	48	23	79	53	80	40
Anemia ^d	47	15	45	8	57	17
Trombocitopenia ^e	33	6	41	13	54	6
Linfocitosis ^f	26	19	23	18	2,9	2,9
Trastornos del sistema nervioso						
Cefalea	22	0,6	6	0	0	0
Mareos	20	0	12	0	7	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	18	1,3	49	25	14	0
Trastornos vasculares						
Hemorragias ^h	16	1,3	5	1,7	6	2,9
Trastornos generales						
Fatiga ⁱ	15	1,9	13	0,8	31	6
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo						
Dolor musculoesquelético	15	1,3	15	1,7	2,9	0

* De acuerdo con NCI CTCAE versión 4.03

† Incluye cualquier reacción adversa que supone una infección o neutropenia febril

‡ Incluye 1 caso fatal en la rama de **Calquence**[®] como monoterapia y 1 caso fatal en la rama de Idelalisib más Rituximab

§ Incluye infección del tracto respiratorio superior, rinitis y nasofaringitis

^a Incluye neumonía, infección del tracto respiratorio inferior, bronquitis, bronquiolitis, traqueítis e infección pulmonar

^b Derivado de reacciones adversas y datos de laboratorio

^c Incluye neutropenia, disminución del recuento de neutrófilos y datos de laboratorios relacionados

^d Anemia, disminución del recuento de glóbulos rojos y datos de laboratorios relacionados

^e Incluye trombocitopenia, disminución del recuento plaquetas y datos de laboratorios relacionados

^f Incluye linfocitosis, aumento del recuento de linfocitos y datos de laboratorios relacionados

^g Incluye colitis, diarrea y enterocolitis

^h Incluye hemorragia, hematoma, hematuria, menorragia, hemartrosis y epistaxis

ⁱ Incluye astenia, fatiga y letargo

^j Incluye dolor de espalda, dolor musculoesquelético de pecho, dolor musculoesquelético, molestia musculoesquelética, dolor en las extremidades, mialgia, dolor espinal y dolor óseo

Otras reacciones adversas clínicamente relevantes (todos los grados <15%) en receptores de **Calquence**[®] incluyeron:

- Trastornos cutáneos: hematoma (10%), erupción cutánea (9%)
- Neoplasias: segunda neoplasia primaria (12%), cáncer de piel no melanoma (6%)
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: artralgia (8%)
- Trastornos cardíacos: fibrilación y aleteo auricular (5%), hipertensión (3,2%)
- Infección: infección por herpesvirus (4,5%)

Tabla 8: Selección de Anomalías de Laboratorio no Hematológicas (≥15% cualquier grado), Nuevas o que Empeoran desde el Inicio en Pacientes que reciben Calquence[®] (ASCEND)

Anomalia de Laboratorio ^a	Calquence [®] N=154	Idelalisib más producto de Rituximab N=118	Bendamustina más producto de Rituximab N=35
--------------------------------------	---------------------------------	---	--

	Todos los Grados (%)	Grado ≥ 3 (%)	Todos los Grados (%)	Grado ≥ 3 (%)	Todos los Grados (%)	Grado ≥ 3 (%)
Aumento ácido úrico	15	15	11	11	23	23
Aumento ALT	15	1,9	59	23	26	2,9
Aumento AST	13	0,6	48	13	31	2,9
Aumento bilirrubina	13	1,3	16	1,7	26	11

De acuerdo con NCI CTCAE versión 5

^a Excluye electrolitos

Los aumentos de creatinina 1,5 a 3 veces ULN se produjeron en el 1,3% de los pacientes que recibieron **Calquence**[®].

ESTUDIOS CLÍNICOS

Linfoma de Células del Manto

La eficacia de **Calquence**[®] se basó en el Ensayo LY-004 titulado “Estudio de Fase 2, Abierto de ACP-196 en Sujetos con Linfoma de Células del Manto” (NCT02213926). El Ensayo LY-004 incluyó un total de 124 pacientes con LCM que habían recibido por lo menos una terapia previa.

La mediana de edad fue de 68 (rango 42 a 90) años, el 80% eran hombres y el 74% eran caucásicos. Al inicio del estudio, el 93% de los pacientes tenían un estado funcional del ECOG de 0 o 1. La mediana de tiempo desde el diagnóstico fue de 46,3 meses y la mediana del número de tratamientos previos fue de 2 (rango de 1 a 5), incluido el 18% con un trasplante de células madre previo. Se excluyeron los pacientes que recibieron tratamiento previo con inhibidores de la BTK. Los regímenes previos más frecuentes se basaron en CHOP (52%) y ARA-C (34%). Al inicio del estudio, el 37% de los pacientes tenían por lo menos un tumor con un diámetro más largo ≥ 5 cm, el 73% tenía compromiso ganglionar adicional, incluido el 51% con afectación de la médula ósea. El puntaje MIPI simplificado (que incluye la edad, el puntaje del ECOG y el lactato deshidrogenasa y el recuento de glóbulos blancos basal) fue intermedio en el 44% y alto en el 17% de los pacientes.

Calquence[®] se administró por vía oral a 100 mg aproximadamente cada 12 horas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La mediana de la intensidad de la dosis fue del 98,5%. El principal resultado de eficacia del Ensayo LY-004 fue la tasa de respuesta global y la mediana de seguimiento fue de 15,2 meses.

Tabla 9: Resultados de Eficacia en Pacientes con LCM en el Ensayo LY-004

	Evaluados por el Investigador N=124	Evaluados por el Comité de Revisión Independiente (IRC) N=124
Tasa de Respuesta Global (ORR)*		
ORR (%) [IC del 95%]	81 [73, 87]	80 [72, 87]
Respuesta Completa (%) [CI del 95%]	40 [31, 49]	40 [31, 49]
Respuesta Parcial (%) [CI del 95%]	41 [32, 50]	40 [32, 50]
Duración de la respuesta (DoR)		
Mediana de la DoR en meses [rango]	NE [1+ a 20+]	NE [0+ a 20+]

CI = Intervalo de Confianza; NE=No Alcanzado; + indica observaciones censuradas

*Según la clasificación de Lugano 2014.

La mediana del tiempo para la mejor respuesta fue de 1,9 meses.

Linfocitosis

Después del inicio de **Calquence**[®] se produjo un aumento temporal del recuento de linfocitos (definido como recuento absoluto de linfocitos (RAL) $\geq 50\%$ desde la basal y después de la evaluación basal $\geq 5 \times 10^9$) en el 31,5% de los pacientes en el Ensayo LY-004. La mediana de tiempo hasta el inicio de la linfocitosis fue de 1,1 semanas y la mediana de la duración de la linfocitosis fue de 6,7 semanas.

Leucemia Linfocítica Crónica

La eficacia de **Calquence**[®] en pacientes con LLC se demostró en dos ensayos randomizados y controlados. La indicación para **Calquence**[®] incluye pacientes con LLCP ya que es la misma enfermedad.

ELEVATE-TN

La eficacia de **Calquence**[®] se evaluó en un ensayo randomizado, multicéntrico, abierto, controlado activamente, un ensayo de 3 ramas de **Calquence**[®] en combinación con obinutuzumab, **Calquence**[®] en monoterapia y obinutuzumab en combinación con clorambucilo en 535 pacientes con leucemia linfocítica crónica no tratada previamente (NCT02475681). Se reclutaron pacientes de 65 años de edad o mayores o entre 18 y 65 años de edad con una Escala de Puntuación Acumulativa de Enfermedad (CIRS) >6 o aclaramiento de creatinina de 30 a 69 ml/min. El ensayo también requirió transaminasas hepáticas ≤ 3 veces el límite superior normal (ULN) y bilirrubina total $\leq 1,5$ veces ULN y excluyó a los pacientes con transformación de Richter.

Los pacientes fueron randomizados en una proporción 1:1:1 en 3 ramas para recibir:

- **Calquence**[®] más obinutuzumab (**Calquence**[®]+G): Se administró **Calquence**[®] 100 mg aproximadamente cada 12 horas comenzando en el Ciclo 1 Día 1 hasta la progresión de la enfermedad o el desarrollo de toxicidad inaceptable. Se administró obinutuzumab 1000 mg en los Días 1 y 2 (100 mg el Día 1 y 900 mg el Día 2), 8 y 15 del Ciclo 2 seguido por 1000 mg el Día 1 de los Ciclos 3 hasta el 7. Cada ciclo fue de 28 días.
- **Calquence**[®] en monoterapia: Se administró **Calquence**[®] 100 mg aproximadamente cada 12 horas hasta la progresión de la enfermedad o el desarrollo de toxicidad inaceptable.
- Obinutuzumab más clorambucilo (GC1b): Se administraron obinutuzumab y clorambucilo durante un máximo de 6 ciclos de tratamiento. Se administró obinutuzumab 1000 mg por vía intravenosa los Días 1 y 2 (100 mg el Día 1 y 900 mg el Día 2), 8 y 15 del Ciclo 1 seguido por 1000 mg el Día 1 del Ciclo 2 al 6. Se administró clorambucilo 0,5 mg/kg por vía oral los Días 1 y 15 del Ciclo 1 al 6. Cada Ciclo fue de 28 días.

La randomización se estratificó por el estado de mutación de la delección 17p, estado funcional de ECOG (0 o 1 versus 2), y región geográfica. Un total de 535 pacientes fueron randomizados, 179 a **Calquence**[®]+G, 179 a **Calquence**[®] en monoterapia y 177 a GC1b. La mediana de edad global fue de 70 años (rango: 41 a 91 años), 47% presentaban enfermedades en estadio III o IV de Rai), 14% presentaban una delección 17p o una mutación TP53, 63% de los pacientes presentaban un IGVH no mutado y 18% presentaban una delección 11q. La demografía y las características de inicio de la enfermedad fueron similares entre las ramas de tratamiento.

La eficacia se basó en la supervivencia libre de progresión (PFS) como fuera evaluado por un Comité Independiente de Revisión (IRC). La mediana de duración del

seguimiento fue de 28,3 meses (rango: 0,0 a 40,8 meses). Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 10. Las curvas de Kaplan-Meier para PFS se presentan en la Figura 1.

Tabla 10: Resultados de Eficacia por IRC en Pacientes con LLC – Población ITT (ELEVATE-TN)

	Calquence® más Obinutuzumab N=179	Obinutuzumab más clorambucilo N=179	Obinutuzumab más Clorambucilo N=177
Supervivencia Libre de Progresión^a			
Número de eventos (%)	14(8)	26(15)	93(53)
PD, n (%)	9(5)	20(11)	82(46)
Eventos de muertes, n (%)	5(3)	6(3)	11(6)
Mediana (IC95%), meses ^b	NE	NE (34, NE)	22,6 (20, 28)
HR ^c (CI 95%)	0,10 (0,06, 0,17)	0,20 (0,13, 0,30)	-
valor p ^d	<0,0001	<0,0001	-
Tasa de Respuesta Global (CR + CRi + nPR + PR)			
ORR, n (%)	168(94)	153(86)	139(79)
(I 95%)	(89,97)	(80,90)	(72,84)
valor p ^e	<0,0001	0,0763	-
CR, n (%)	23(13)	1(1)	8(5)
CRi, n (%)	1(1)	0	0
nPR, n (%)	1(1)	2(1)	3(2)
PR, n (%)	143(80)	150(84)	128(72)

ITT=intención de tratar; IC=intervalo de confianza; HR=cociente de riesgo; NE=no calculable; CR=respuesta completa; CRi=respuesta completa con recuperación incompleta del recuento sanguíneo; nPR=respuesta parcial ganglionar; PR=respuesta parcial

^a De acuerdo con los criterios del International Workshop on CLL (IWCLL) 2008

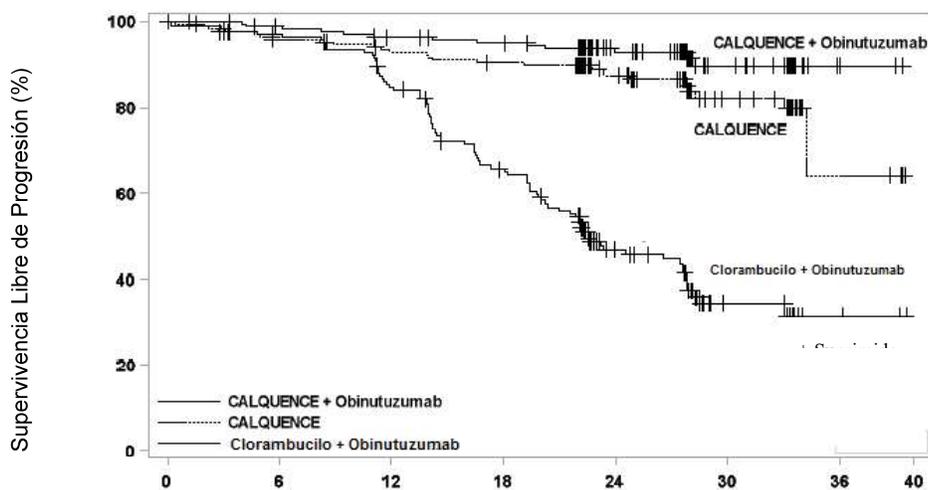
^b Cálculo de Kaplan-Meier

^c Basado en un modelo estratificado de Riesgo Proporcional de Cox. Ambos cocientes están comparados con la rama de obinutuzumab y clorambucilo.

^d Basado en una prueba ordinal logarítmica estratificada, con un nivel alfa de 0,012 derivado de la función de gasto alfa por el método de O'Brien-Fleming.

^e Basado en un test estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel para la comparación con la rama de obinutuzumab y clorambucilo.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier de IRC – PFS evaluada en pacientes con LLC en ELEVATE-TN



		Meses													
Calquence + obinutuzumab	179	176	170	168	163	161	155	148	147	109	104	46	41	4	2
Calquence	179	166	161	157	153	150	148	147	103	94	43	40	4	3	
Clorambucilo + obinutuzumab	177	162	157	151	136	113	102	86	46	41	13	13	3	2	

Numero en riesgo

Con una mediana de seguimiento de 28,3 meses, la mediana de supervivencia no se alcanzó en ninguna rama y menos del 10% de los pacientes experimentaron un evento.

ASCEND

La eficacia de **Calquence**® en pacientes con LLC en recidiva o refractaria se basó en un ensayo randomizado, multicéntrico, abierto (ASCEND; NCT02970318). El ensayo reclutó 310 pacientes con LLC en recidiva o refractaria después de por lo menos 1 terapia sistémica previa. El ensayo excluyó pacientes con enfermedad transformada, leucemia prolinfocítica o tratamiento previo con venetoclax, un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton, o un inhibidor fosfoinositida-3 quinasa.

Los pacientes fueron randomizados en una proporción 1:1 para recibir ya sea:

- **Calquence**® 100 mg aproximadamente cada 12 horas hasta la progresión de la enfermedad o el desarrollo de toxicidad inaceptable; o
- Opción elección del investigador:
 - Idelalisib más un producto de rituximab (IR): Idelalisib 150 mg por vía oral aproximadamente cada 12 horas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, en combinación con 8 infusiones de un producto de rituximab (375 mg/m² por vía intravenosa el Día 1 del Ciclo 1, seguido de 500 mg/m² cada 2 semanas para 4 dosis y luego cada 4 semanas para 3 dosis), con una extensión del ciclo de 28 días.
 - Bendamustina más un producto de rituximab (BR): Bendamustina 70 mg/m² por vía intravenosa (Días 1 y 2 de cada ciclo de 28 días), en combinación con un producto de rituximab (375 mg/m² por vía

intravenosa el Día 1 del Ciclo 1, luego 500 mg/m² el Día 1 de los ciclos siguientes), hasta 6 ciclos.

La randomización se estratificó por el estado de la mutación de delección 17p, el estado funcional de ECOG (0 o 1 versus 2) y la cantidad de terapias previas (1 a 3 o ≥4). De los 310 pacientes en total, 155 fueron asignados a **Calquence**[®] en monoterapia, 199 a IR y 36 a BR. La mediana de edad global fue de 67 años (rango: 32 a 90 años de edad), 42% presentaban enfermedades de estadíos III o IV de Rai, 28% presentaban una delección 17p o mutación TP53, 78% de los pacientes presentaban IGVH no mutado y 27% presentaban delección 11q. La rama de **Calquence**[®] presentaba una mediana de 1 terapia previa (rango 1-8) con 47% presentando por lo menos 2 terapias previas. La rama de la opción del investigador presentaba una mediana de 2 terapias previas (rango 1-10) y 57% presentaban por lo menos 2 terapias previas.

En la rama de **Calquence**[®], la mediana de duración del tratamiento fue de 15,7 meses, con 94% de los pacientes tratados durante por lo menos 6 meses y 86% de los pacientes tratados durante por lo menos 1 año. En la rama de opción del investigador, la mediana de duración del tratamiento fue de 8,4 meses con el 59% de los pacientes tratados durante por lo menos 6 meses y el 37% tratado durante por lo menos 1 año.

La eficacia se basó en la PFS como fuera evaluado por un IRC, con una mediana de seguimiento de 16,1 meses (rango 0,03 a 22,4 meses). Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 11. La curva de Kaplan-Meier para la PFS se presenta la Figura 2. No se observó una diferencia estadísticamente significativa en las tasas de respuesta global entre las dos ramas.

Tabla 11: Resultados de Eficacia según el IRC en Pacientes con LLC en Recidiva o Refractaria – Población ITT (ASCEND)

	Calquence[®] en Monoterapia N=155	Opción del Investigador de Idelalisib + Producto de Rituximab o Bendamustina + Producto de Rituximab N=155
Supervivencia Libre de Progresión^a		
Número de eventos (%)	27(17)	68(44)
Progresión de la enfermedad, n	19	59
Muerte, n	8	9
Mediana (IC 95%), meses ^b	NE (NE, NE)	16,5 (14,0, 17,1)
HR (CI 95%)	0,31 (0,20, 0,49)	
valor p ^d	<0,0001	
Tasa de Respuesta Global (CR + CRi + nPR + PR)^{a,e}		
ORR, n (%)	126(81)	117(75)
(IC 95%)	(74,87)	(68,82)
CR, n (%)	0	2(1)
CRi, n (%)	0	0
nPR, n (%)	0	0
Pr, n (%)	126(81)	115(74)

ITT=intención de tratar; IC=intervalo de confianza; HR=cociente de riesgo; NE=no calculable; CR=respuesta completa; CRi=respuesta completa con recuperación incompleta del recuento sanguíneo; nPR=respuesta parcial ganglionar; PR=respuesta parcial

^a De acuerdo con los criterios del IWCLL 2008

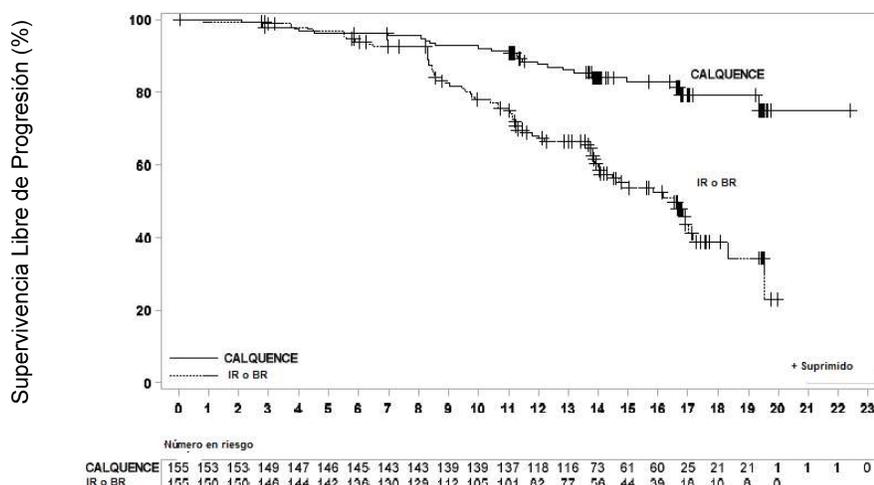
^b Cálculo de Kaplan-Meier

^c Basado en un modelo estratificado de Riesgo Proporcional de Cox.

^d Basado en una prueba ordinal logarítmica estratificada. El índice de error de tipo 1 pre-especificado (α) para este análisis intermedio es de 0,012 derivado de la función de gasto alfa de Lan-DeMets con límite de O'Brien-Fleming.

^e A través de un procedimiento de prueba jerárquico, la diferencia de ORR no fue estadísticamente significativa, basada en la prueba de Cochran-Mantel-Haenzel con ajuste para los factores de estratificación de la randomización.

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier de IRC – PFS evaluada en Pacientes con LLC en ASCEND



Con una mediana de seguimiento de 16,1 meses, la mediana de supervivencia no se alcanzó en ninguna rama y menos del 11% de los pacientes experimentaron un evento.

SOBREDOSIS:

No hay un tratamiento específico en caso de sobredosis con acalabrutinib, y los síntomas de sobredosis no se han establecido. En caso de sobredosis, los médicos deben tomar medidas generales de sostén y deben tratar los síntomas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247

Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIONES:

Envase conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C, en su envase original.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado y Acondicionado en: AstraZeneca AB, Gärtunavägen, 152 57 Södertälje, Suecia

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Avda. Sargento Mayor Cayetano Beliera N° 3025, B1629, Pilar, Pcia. de Buenos Aires, Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 59.002. Director Técnico: Juan Martín Sauné – Farmacéutico.

Calquence® es una marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:
Disposición ANMAT N°





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-137372901 PROSP COMP REC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 22 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.30 22:27:26 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.30 22:27:27 -03:00

PROSPECTO
(Prospecto para prescribir)

Calquence®
Acalabrutinib 100 mg
Cápsulas

Venta bajo receta archivada

Industria Sueca

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médicas y no puede repetirse sin nueva receta médica.

COMPOSICIÓN: Acalabrutinib 100 mg. Excipientes: celulosa microcristalina silicificada, almidón parcialmente pregelatinizado, estearato de magnesio y almidón glicolato sódico.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Grupo farmacoterapéutico: Otros Agentes Antineoplásicos. Inhibidor de tirosina quinasa de Bruton
Código ATC L01EL02

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Calquence® es un inhibidor de tirosina quinasa de Bruton indicado para el tratamiento de pacientes adultos con

- Linfoma de células del manto (LCM) que han recibido por lo menos una terapia previa.
- Leucemia linfocítica crónica (LLC) o linfoma linfocítico de células pequeñas (LLCP)

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Mecanismo de acción:

Acalabrutinib es un inhibidor de la BTK de molécula pequeña. Acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862, forman un enlace covalente con un residuo de cisteína en el sitio activo de la BTK, lo cual conduce a la inhibición de la actividad enzimática de la BTK. La BTK es una molécula de señalización del receptor del antígeno de las células B (BCR) y de las vías del receptor de citoquinas. En las células B, la señalización de la BTK da como resultado la activación de las vías necesarias para la proliferación, el tráfico, la quimiotaxis y la adhesión de las células B. En estudios no clínicos, acalabrutinib inhibió la activación mediada por las BTK de las proteínas de señalización en cascada CD86 y CD69 e inhibió la proliferación de las células B malignas y el crecimiento tumoral en modelos de xenoinjerto en ratón.

Propiedades farmacodinámicas:

En pacientes con neoplasias de células B a quienes se les administraron dosis de 100 mg aproximadamente cada 12 hs, la mediana de ocupación de las BTK en estado estacionario de $\geq 95\%$ en sangre periférica se mantuvo durante 12 horas, resultando en la inactivación de las BTK durante todo el intervalo de dosificación recomendado.

Electrofisiología Cardíaca

El efecto de acalabrutinib sobre el intervalo QTc se evaluó en un estudio aleatorizado doble ciego, de doble simulación, controlado con placebo y con control positivo, de 4 ramas cruzado, del QTc en 48 sujetos adultos sanos. La administración de una dosis única de acalabrutinib la cual es 4 veces la dosis única máxima recomendada, no prolongó el intervalo QTc en ningún grado clínicamente relevante (es decir, ≥ 10 mseg).

Propiedades farmacocinéticas:

Acalabrutinib exhibe una PK casi lineal en un rango de dosis de 75 a 250 mg (0,75 a 2,5 veces la dosis única recomendada aprobada) y exhibe proporcionalidad con la dosis en pacientes con neoplasias de células B. El área bajo la curva de la concentración plasmática (ABC) y la concentración plasmática máxima (C_{máx}) para acalabrutinib fue 1843 (38%) ng•h/ml y 563 ng/ml (29 %) respectivamente, y para ACP-5862 fue 3947 (43%) ng•h/ml y 451 (52%) ng/ml respectivamente.

Absorción

La media geométrica de la biodisponibilidad absoluta de acalabrutinib fue del 25%. La mediana de tiempo hasta el pico de las concentraciones plasmáticas de acalabrutinib (T_{máx}) fue de 0,9 [0.5, 1.9] horas, y 1.6 [0.9, 2.7] horas para ACP-5862

Efecto de los Alimentos

En sujetos sanos, la administración de una dosis única de 75 mg de acalabrutinib (0,75 veces la dosis única recomendada aprobada) con una comida con alto contenido graso y rica en calorías (aproximadamente 918 calorías, 59 gramos de carbohidratos, 59 gramos de grasa y 39 gramos de proteínas) no afectó la media del ABC en comparación con la dosificación en condiciones de ayuno. La C_{máx} resultante disminuyó en un 73% y el T_{máx} se retrasó en 1 - 2 horas.

Distribución

La unión reversible de acalabrutinib a las proteínas plasmáticas humanas fue del 97,5% y del 98,6% para ACP-5862. La proporción media sangre/plasma in vitro fue de 0,8 para acalabrutinib y 0,7 para ACP-5862. La media del volumen de distribución en estado estacionario (V_{ee}) fue de aproximadamente 101 L (52%) para acalabrutinib y 67L (32%) para ACP-5862.

Eliminación

La media geométrica (% CV) de la vida media de eliminación terminal (t_{1/2}) fue de 1 (59%) hora para acalabrutinib y de 3,5 (24%) horas para ACP-5862. La media geométrica (% CV) de depuración oral aparente (CL/F) fue de 71 l/h (35%) para acalabrutinib y de 13 l/h (42%) para ACP-5862.

Metabolismo

Acalabrutinib es metabolizado predominantemente por las enzimas del CYP3A y, en menor medida, por la conjugación de glutatión y la hidrólisis de amida, según estudios in vitro. ACP-5862 se identificó como el principal metabolito activo en plasma con una media geométrica de exposición (ABC) que fue de aproximadamente 2 - 3 veces mayor que la exposición de acalabrutinib. ACP-5862 es aproximadamente un 50% menos potente que acalabrutinib con respecto a la inhibición de la BTK.

Excreción

Después de la administración de una dosis única radiomarcada de 100 mg de acalabrutinib en sujetos sanos, el 84% de la dosis se recuperó en las heces y el 12% de la dosis se recuperó en la orina, con menos del 2% de la dosis excretada como acalabrutinib inalterado.

Poblaciones Específicas

Edad, Raza y Peso Corporal

La edad (32 a 90 años), el sexo, la raza (caucásica, afroamericana) y el peso corporal (40 a 149 kg) no tuvieron efectos clínicamente significativos sobre la PK de acalabrutinib ni de su metabolito activo ACP-5862.

Insuficiencia Renal

No se observaron diferencias clínicamente significativas de PK en pacientes con insuficiencia renal leve y moderada (TFGe ≥ 30 mL/min/1.73m², estimada por MDRD). La PK de acalabrutinib no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia renal severa (TFGe < 29 mL/min/1,73m², MDRD) o insuficiencia renal que requiere diálisis.

Insuficiencia Hepática

Acalabrutinib se metaboliza en el hígado. En un estudio de insuficiencia hepática, en comparación con sujetos con función hepática normal, la exposición a acalabrutinib (ABC) aumentó 1,9 veces en sujetos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A), 1,5 veces en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) y 5,3 veces en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C). En base a un análisis de PK poblacional, no se observó una diferencia PK clínicamente relevante del metabolito ACP-5862, en sujetos con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C) comparado con sujetos con función hepática normal. No se observaron diferencias clínicamente relevantes de PK en acalabrutinib y ACP-5862 en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (bilirrubina total menor o igual al límite superior de lo normal [LSN] y AST mayor a LSN, o bilirrubina total mayor a LSN y cualquier AST) en relación con pacientes con función hepática normal (bilirrubina total y AST dentro de LSN).

Estudios de Interacción Farmacológica

Efecto de los Inhibidores del CYP3A sobre Acalabrutinib

La administración concomitante con un inhibidor fuerte del CYP3A (200 mg de itraconazol una vez al día durante 5 días) aumentó la C_{máx} de acalabrutinib en 3,9 veces y el ABC en 5,1 veces en sujetos sanos.

Las simulaciones farmacocinéticas basadas en la fisiología (PBPK) con acalabrutinib e inhibidores moderados del CYP3A (eritromicina, fluconazol, diltiazem) mostraron que la administración concomitante aumentó la C_{máx} y el ABC de acalabrutinib aproximadamente de 2-3 veces (ver *Interacciones Farmacológicas*).

Efecto de los Inductores del CYP3A sobre Acalabrutinib

La administración concomitante con un inductor potente del CYP3A (600 mg de rifampicina una vez al día durante 9 días) disminuyó la C_{máx} de acalabrutinib en un 68% y el ABC en un 77% en sujetos sanos (ver *Interacciones Farmacológicas*).

Agentes Reductores del Ácido Gástrico

En sujetos sanos, la solubilidad de acalabrutinib disminuye con el aumento del pH. La administración concomitante con un antiácido (1 g de carbonato de calcio) disminuyó el ABC de acalabrutinib en un 53%. La administración concomitante con un inhibidor de la bomba de protones (40 mg de omeprazol durante 5 días) disminuyó el ABC de acalabrutinib en un 43% (ver *Interacciones Farmacológicas*).

Estudios In Vitro

Vías Metabólicas

Acalabrutinib es un inhibidor débil del CYP3A4/5, del CYP2C8 y del CYP2C9, pero no inhibe al CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 y al UGT2B7. El metabolito activo (ACP-5862) es un inhibidor débil del CYP2C8, del CYP2C9 y del CYP2C19, pero no inhibe al CYP1A2, al CYP2B6, al CYP2D6, CYP3A4/5, UGT1A1, y al UGT2B7.

Acalabrutinib es un inductor débil del CYP1A2, del CYP2B6 y del CYP3A4; el metabolito activo (ACP-5862) induce débilmente al CYP3A4.

En base a los datos in vitro y al modelado de PBPK, no se prevé ninguna interacción con los sustratos del CYP a concentraciones clínicamente relevantes.

Sistemas de Transporte del Medicamento

Acalabrutinib, y su metabolito activo ACP-5862, son sustrato de la glicoproteína P (P-gp) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). Acalabrutinib no es un sustrato de los transportadores de captación renal OAT1, OAT3 y OCT2, ni de los transportadores hepáticos OATP1B1 y OATP1B3. ACP-5862 no es sustrato de OATP1B1 ni de OATP1B3.

Acalabrutinib y su metabolito activo ACP-5862 no inhiben a la P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 y de MATE2-K, a concentraciones clínicamente relevantes.

Acalabrutinib puede aumentar la exposición a sustratos de la BCRP administrados de forma concomitante (por ejemplo, metotrexato) mediante la inhibición de la BCRP intestinal. ACP-5862 no inhibe a la BCRP a concentraciones clínicamente relevantes. Acalabrutinib no inhibe a MATE1, mientras que ACP-5862 puede incrementar la exposición a sustratos de MATE1 (por ejemplo, metformina) administrados en forma concomitante, por inhibición de MATE1.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

Con acalabrutinib no se han realizado estudios de carcinogenicidad.

Acalabrutinib no fue mutagénico en un ensayo de mutación bacteriana inversa (AMES) *in vitro* o clastogénico en un ensayo de aberración cromosómica de linfocitos humanos *in vitro* o en un ensayo de micronúcleos de médula ósea de ratas *in vivo*.

En un estudio de fertilidad en ratas, no hubo efectos de acalabrutinib sobre la fertilidad en ratas macho a exposiciones de 11 veces, o en ratas hembras a exposiciones de 9 veces el ABC observado en pacientes con la dosis recomendada de 100 mg dos veces al día.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Linfoma de células del Manto

La eficacia de **Calquence**[®] se basó en el Ensayo ACE-LY-004 titulado “Estudio de Fase 2, Abierto de ACP-196 en Sujetos con Linfoma de Células del Manto” (NCT02213926). El Ensayo ACE-LY-004 incluyó un total de 124 pacientes con Linfoma de células del Manto (LCM) que habían recibido por lo menos una terapia previa.

La mediana de edad fue de 68 (rango 42 a 90) años, el 80% eran hombres y el 74% eran caucásicos. Al inicio del estudio, el 93% de los pacientes tenían un estado funcional por ECOG de 0 o 1. La mediana de tiempo desde el diagnóstico fue de 46,3 meses y la mediana del número de tratamientos previos fue de 2 (rango de 1 a 5), incluido un 18% que recibieron trasplante de médula ósea previo. Se excluyeron los pacientes que recibieron tratamiento previo con inhibidores de la BTK. Los regímenes previos más frecuentes fueron los basados en CHOP (52%) y ARA-C (34%). Al inicio del estudio, el 37% de los pacientes tenían por lo menos un tumor con un diámetro mas largo de ≥ 5 cm, el 73% tenía compromiso extra nodal, incluyendo un 51% de compromiso de médula ósea. El puntaje MIPI simplificado (que incluye la edad, el puntaje por ECOG, la lactato deshidrogenasa y el recuento de glóbulos blancos basal) fue intermedio en el 44% y alto en el 17% de los pacientes.

Calquence[®] se administró por vía oral a 100 mg aproximadamente cada 12 hs hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La mediana de la intensidad de la dosis fue del 98,5%. El principal resultado de eficacia del Ensayo ACE-LY-004 fue la tasa de respuesta global (TRG) y la mediana de seguimiento fue de 15,2 meses.

Tabla 1. Resultados de Eficacia en Pacientes con LCM en el Ensayo ACE-LY-004

	Evaluados por el Investigador N = 124	Evaluados por el Comité de Revisión Independiente (CRI) N = 124
Tasa de Respuesta Global (TRG)*		
TRG (%) [IC del 95 %]	81 [73, 87]	80 [72, 87]
Respuesta Completa (%) [IC del 95 %]	40 [31, 49]	40 [31, 49]

Respuesta Parcial (%) [IC del 95 %]	41 [32, 50]	40 [32, 50]
Duración de la respuesta (DR)		
Mediana de la DR en meses [rango]	NA [1+ a 20+]	NA [0+ a 20+]

*Según la clasificación de Lugano 2014

IC=Intervalo de confianza

La mediana del tiempo para la mejor respuesta fue de 1,9 meses.

Linfocitosis

Después del inicio de **Calquence**[®] se produjo un aumento temporal del recuento de linfocitos (definido como recuento absoluto de linfocitos (RAL) $\geq 50\%$ desde el basal y después de la evaluación basal $\geq 5 \times 10^9$) en el 31,5% de los pacientes en el Ensayo ACE-LY-004. La mediana de tiempo hasta el inicio de la linfocitosis fue de 1,1 semanas y la mediana de la duración de la linfocitosis fue de 6,7 semanas.

Leucemia Linfocítica Crónica

La eficacia de **Calquence**[®] en pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) se demostró en dos ensayos aleatorizados controlados. La indicación para **Calquence**[®] incluye también pacientes con LLCP, ya que es la misma enfermedad.

ELEVATE – TN

La eficacia de **Calquence**[®] se evaluó en el estudio ELEVATE-TN, aleatorizado, multicéntrico, abierto, controlado, con 3 brazos: **Calquence**[®] en combinación con obinutuzumab, **Calquence**[®] en monoterapia, y obinutuzumab en combinación con clorambucilo, en 535 pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica sin tratamiento previo (NCT02475681). Se reclutaron pacientes mayores de 65 años y entre 18 y 65 años con una escala de puntuación acumulativa de enfermedad CIRS >6 o clearance de creatinina de 30 a 69 ml/min. La selección requirió también transaminasas hepáticas ≤ 3 veces el LSN y bilirrubina total $\leq 1,5$ veces el LSN y excluyó a los pacientes con transformación a Síndrome de Richter.

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1:1 entre los 3 brazos para recibir:

- **Calquence**[®] en combinación con obinutuzumab (**Calquence**[®] + **G**): se administró **Calquence**[®] 100 mg cada 12 horas aproximadamente comenzando en el ciclo 1, día 1 hasta progresión de la enfermedad o desarrollo de toxicidad inaceptable. Se administró obinutuzumab comenzando en el ciclo 2, día 1 durante un máximo de 6 ciclos de tratamiento. Se administró obinutuzumab 1000 mg durante los días 1 y día 2 (100 mg en día 1 y 900 mg en día 2), día 8 y 15 del ciclo 2 seguido por 1000 mg el día 1 del ciclo 3 hasta el 7. Cada ciclo fue de 28 días.
- **Calquence**[®] en monoterapia: se administró **Calquence**[®] 100 mg cada 12 horas aproximadamente hasta la progresión de la enfermedad o desarrollo de toxicidad inaceptable.
- Obinutuzumab en combinación con Clorambucilo (**GC1b**): se administró obinutuzumab y clorambucilo durante un máximo de 6 ciclos de tratamiento. Se administró obinutuzumab por vía endovenosa los días 1 y 2 (100 mg día 1 y 900 mg día 2), días 8 y 15 del ciclo 1 seguido de 1000 mg el día 1 del ciclo 2 al 6. Se administró Clorambucilo 0,5 mg/kg por vía oral los días 1 y 15 del ciclo 1 al 6. Cada ciclo fue de 28 días.

La aleatorización se estratificó según la presencia de la del(17p), el estado funcional por ECOG (0 o 1 versus 2), y según la región geográfica. Un total de 535 pacientes fueron aleatorizados, 179 fueron asignados a **Calquence® + G**, 179 pacientes a **Calquence®** monoterapia, y 177 pacientes a **GC1b**. La mediana global de la edad fue 70 años (rango: 41 a 91 años), 47% presentaban enfermedad en estadio III o IV de RAI, 14% presentaban del(17p) o mutación TP53, 63% de los pacientes presentaban IGVH no mutada, y 18% presentaba del(11q). La demografía y las características de inicio de la enfermedad fueron similares entre los brazos de tratamiento.

La eficacia se basó en la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por un Comité Independiente de Revisión (CIR). La mediana de duración del seguimiento fue de 28,3 meses (rango: 0,0 a 40,8 meses). Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 2. Las curvas de Kaplan-Meier para la SLP se presentan en la Figura 1.

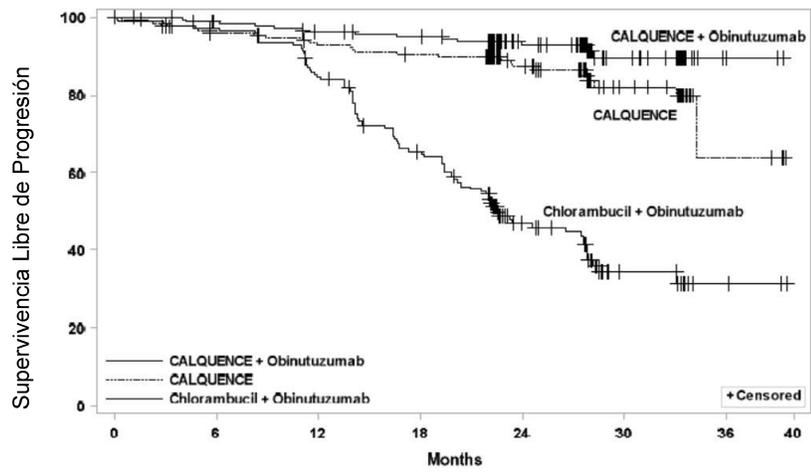
Tabla 2. Resultados de eficacia evaluada por el CIR en pacientes con LLC – población IDT (ELEVATE-TN)

	Calquence® con obinutuzumab N= 179	Calquence® monoterapia N= 179	Obinutuzumab con clorambucilo N= 177
Supervivencia Libre de Progresión^a			
Número de eventos n (%)	14 (8)	26 (15)	93 (53)
EP, n (%)	9 (5)	20 (11)	82 (46)
Muertes n (%)	5 (3)	6 (3)	11 (6)
Mediana (IC 95%), meses ^b	NA	NA (34, NE)	22,6 (20, 28)
HR ^c (IC 95%)	0.10 (0.06, 0.17)	0.20 (0.13, 0.30)	-
Valor p ^d	< 0,0001	< 0,0001	-
Tasa de respuesta global^a (RC + RCi + RPn + RP)			
TRG, n (%)	168 (94)	153 (86)	139 (79)
(95% IC)	(89, 97)	(80, 90)	(72, 84)
Valor p ^e	< 0,0001	0, 0763	-
RC, n (%)	23 (13)	1 (1)	8 (5)
RCi, n (%)	1 (1)	0	0
RPn, n (%)	1 (1)	0	0
RP, n (%)	143 (80)	150 (84)	128 (72)

IDT: Intención de tratar; IC: Intervalo de confianza; HR: Hazard Ratio; NA: No Alcanzada; EP: Enfermedad Progresiva; RC: Respuesta completa; RCi: Respuesta completa con recuperación incompleta del recuento sanguíneo; RPn: Respuesta Parcial nodular; RP: Respuesta parcial.

- Por los criterios del Workshop Internacional de LLC de 2008 (IWCLL)
- Estimación Kaplan-Meier
- Basados en un modelo estratificado de riesgo proporcionales de Cox. Ambos riesgos se comparan con el brazo de obinutuzumab y el brazo de clorambucilo
- Basados en una prueba estratificada de log-rank, con un nivel $\alpha=0.012$, derivado de la función de gasto alfa por el método de O'Brien-Fleming
- Basados en una prueba estratificada de Cochran-Mantel-Henszel, para la comparación con el brazo obinutuzumab y el brazo clorambucilo

Figura 1: Curva Kaplan-Meier de la evaluación de la SLP por el CIR en pacientes con LLC en ELEVATE-TN



4	2
4	3
3	2

Meses

Número de riesgo

Con una mediana de seguimiento de 28,3 meses, la mediana de supervivencia global no fue alcanzada en ningún brazo, y menos del 10% de los pacientes experimentaron un evento.

ASCEND

La eficacia de **Calquence**[®] en pacientes con LLC recaída o refractaria fue evaluada en el estudio multicéntrico, aleatorizado y abierto (ASCEND; NCT02970318). El estudio enroló 310 pacientes con diagnóstico de LLC recaída o refractaria a, por lo menos, una terapia sistémica previa. El estudio excluyó pacientes con transformación a Síndrome de Richter, Leucemia prolinfocítica o tratamiento previo con venetoclax, inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton o inhibidores de la PI3K (fosfatidil-inositol-3-quinasa)

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir:

- **Calquence**[®]: 100 mg aproximadamente cada 12 horas hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, o
- A elección del investigador:
 - Idelalisib más rituximab (**IR**): Idelalisib 150 mg vía oral aproximadamente cada 12 hs hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, en combinación con 8 infusiones de rituximab (375 mg/m² endovenoso el día 1 del ciclo 1, seguido por 500 mg/m² cada dos semanas por cuatro dosis y luego cada 4 semanas por 3 dosis) con una extensión del ciclo de 28 días.
 - Bendamustina más rituximab (**BR**): Bendamustina 70 mg/m² endovenoso (día 1 y día 2 de cada ciclo, ciclos de 28 días), en combinación con rituximab (375 mg/m² endovenoso el día 1 del ciclo 1, seguido de 500 mg/m² en el día 1 de los subsiguientes ciclos), por un total de 6 ciclos.

La aleatorización se estratificó según la presencia de la del(17p), el estado funcional por ECOG (0 o 1 versus 2), número de terapias previas recibidas (1 a 3 versus ≥4). De un total de 310 pacientes, 155 fueron asignados a **Calquence**[®] en monoterapia, 119 pacientes a IR, y 36 pacientes a BR. La mediana de edad fue 67 años (rango: 32 a 90 años), 42% tenían enfermedad en estadio III o IV por RAI, 28% presentaban del(17p) o mutación de TP53, 78% de los pacientes presentaban IGVH no mutada, y 27% presentaba del(11q). El brazo con **Calquence**[®] presentaba una mediana de 1 terapia previa (rango 1-8), con un 47% con al menos 2 terapias previas. El brazo de elección del investigador tenía una mediana de al menos 2 terapias previas (rango 1-10), con un 57% con al menos 2 terapias previas.

En el brazo de **Calquence**[®] monoterapia, la mediana de duración del tratamiento fue 15,7 meses, con un 94% de pacientes tratados al menos por 6 meses, y un 86% de pacientes tratados por al menos 1 año. En la rama de elección del investigador, la mediana de la duración del tratamiento fue de 8,4 meses, con un 59% de los pacientes tratados por al menos 6 meses y 37% tratados por al menos 1 año.

La eficacia se basó en la evaluación de la SLP realizada por el CRI, con una mediana de seguimiento de 16,1 meses (rango 0,03 a 22,4 meses). Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 3. La curva de Kaplan-Meier para la SLP se muestra en la Figura 2. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global entre las dos ramas de tratamiento.

Tabla 3. Resultados de eficacia evaluada por el CRI en pacientes con LLC recaída o refractaria – Población IDT (ASCEND)

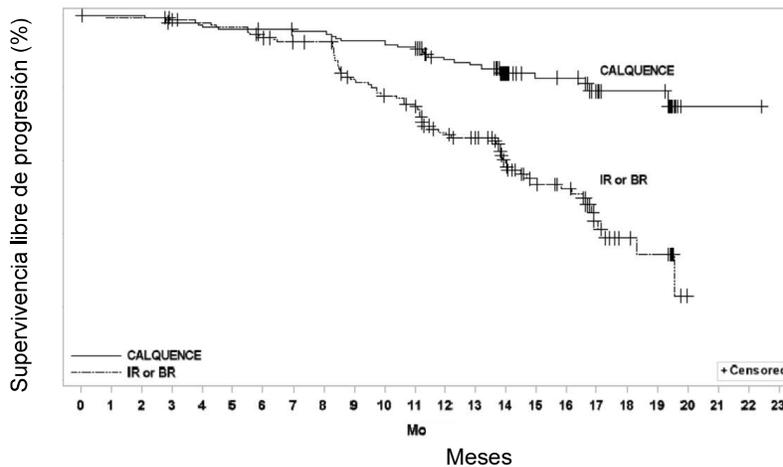
	Calquence [®] monoterapia N= 155	Elección del investigador: Idelalisib +

		Rituximab/Bendamustina + Rituximab N= 155
Supervivencia Libre de Progresión^a		
Número de eventos n (%)	27 (17)	68 (44)
Progresión de la enfermedad, n	19	59
Muertes, n	8	9
Mediana (IC 95%), meses ^b	NA (NA, NA)	16,5 (14,0, 17,1)
HR (IC 95%) ^c	0.31 (0.20, 0.49)	
Valor de p ^d	< 0,0001	
Tasa de respuesta global (RC + RCi + RPn + RP)^{a, e}		
TRG, n (%) ^e	126 (81)	117 (75)
(IC 95%)	(74, 87)	(68, 82)
RC, n (%)	0	2 (1)
RCi, n (%)	0	0
RPn, n (%)	0	0
RP, n (%)	126 (81)	115 (74)

IDT: Intención de tratar; IC: Intervalo de confianza; HR: Hazard Ratio; NA: No Alcanzado; RC: Respuesta completa; RCi: Respuesta completa con recuperación incompleta del recuento sanguíneo; RPn: Respuesta parcial nodular; RP: Respuesta parcial.

- Por los criterios del Workshop Internacional de LLC de 2008 (IWCLL)
- Estimación Kaplan-Meier
- Basados en un modelo estratificado de riesgo proporcionales de Cox.
- Basados en una prueba ordinal logarítmica estratificada log-rank, el índice de error tipo 1 pre-especificado (α) con un nivel $\alpha=0.012$, derivado de la función de gasto alfa de Lan-DeMets con límite de O'Brien-Fleming
- A través de un procedimiento de prueba jerárquico, la diferencia de TRG no fue estadísticamente significativa, basada en la prueba de Cochran-Mantel-Henszel, con ajuste por factores de estratificación de aleatorización

Figura 2: Curva Kaplan-Meier de SLP evaluada por el CRI en pacientes con LLC en el estudio ASCEND



Número de riesgo

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	
IR or BR	155	150	150	146	144	142	136	130	129	112	105	101	82	77	56	44	39	18	10	8	0				

Con una mediana de seguimiento de 16,1 meses, la mediana de supervivencia global no se alcanzó en ninguna rama y menos del 11% de los pacientes experimentaron un evento.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Dosis recomendada

Calquence® como monoterapia

Para pacientes con LCM, LLC/LLCP, la dosis recomendada de **Calquence®** es de 100 mg tomados por vía oral aproximadamente cada 12 horas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable

Calquence® en combinación con Obinutuzumab

Para pacientes con LLC/LLCP no tratados previamente, la dosis recomendada de **Calquence®** es de 100 mg por vía oral aproximadamente cada 12 horas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Iniciar **Calquence®** en el ciclo 1 (cada ciclo es de 28 días). Comenzar con Obinutuzumab en el Ciclo 2 por un total de 6 ciclos y consultar la información de prescripción de Obinutuzumab en cuanto a la dosis recomendada. Administrar **Calquence®** antes de Obinutuzumab cuando se administren en el mismo día.

Aconseje a los pacientes que traguen la cápsula entera con agua. Aconseje a los pacientes que no abran, rompan ni mastiquen las cápsulas. **Calquence®** se puede tomar con o sin alimentos. Si se omite una dosis de **Calquence®** por más de 3 horas, la misma se debe saltar y la siguiente dosis se debe tomar a la hora programada habitualmente. No se deben tomar cápsulas adicionales de **Calquence®** para compensar la dosis omitida.

Dosis recomendada en insuficiencia hepática

Se aconseja no utilizar **Calquence®** en pacientes con insuficiencia hepática severa. (Ver Insuficiencia hepática)

No se requieren modificaciones de las dosis en casos de insuficiencia hepática leve y moderada (Ver Usos en Poblaciones Específicas y Farmacología Clínica)

Método de administración

Para administración oral.

Modificaciones de la dosis por reacciones adversas

Las modificaciones de la dosis recomendada de **Calquence®** para reacciones adversas de Grado 3 o superior se proporcionan en la Tabla 1.

Tabla 1 : Modificaciones de la Dosis Recomendadas por Reacciones Adversas

Evento	Aparición de Reacciones Adversas	Modificación de la Dosis (Dosis inicial = 100 mg aproximadamente cada 12 hs)
Toxicidades no hematológicas de Grado 3 o superior, Trombocitopenia de grado 3 con sangrado, Trombocitopenia de Grado 4 o Neutropenia de Grado 4 que dure más de 7 días	Primera y Segunda	Interrumpa Calquence® . Una vez que la toxicidad se haya resuelto a Grado 1 o al nivel basal, la terapia con Calquence® se puede reanudar a 100 mg aproximadamente cada 12 hs.
	Tercera	Interrumpa Calquence® . Una vez que la toxicidad se haya resuelto a Grado 1 o al nivel basal, la terapia con Calquence® se puede reanudar a dosis reducida de 100 mg una vez al día.
	Cuarta	Discontinúe Calquence® .

Reacciones adversas clasificadas en grados por los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (CTCAE del NCI) versión 4.03.

Referirse a la información para prescribir de obinutuzumab para para el manejo de sus toxicidades.

Dosis recomendadas por interacciones medicamentosas

Modificaciones de la Dosis para su Uso con Inhibidores o Inductores del CYP3A

Las modificaciones de la dosis recomendada se describen a continuación (ver *Propiedades Farmacológicas*).

Tabla 2 : Modificaciones de la Dosis Recomendadas para su uso con Inhibidores o Inductores de CYP3A

CYP3A	Medicamento Administrado de Forma Concomitante	Uso recomendado de Calquence®
Inhibición	Inhibidor fuerte del CYP3A	Evite el uso concomitante. Si estos inhibidores se administrarán a corto plazo (tales como antiinfecciosos por hasta siete días), interrumpa Calquence® .
	Inhibidor moderado del CYP3A	100 mg una vez al día.
Inducción	Inductor fuerte del CYP3A	Evite el uso concomitante. Si estos inductores no se pueden evitar, aumente la dosis de Calquence® a 200 mg aproximadamente cada 12 hs.

Uso Concomitante con Agentes Reductores del Ácido Gástrico

Inhibidores de la Bomba de Protones: Evite el uso concomitante (ver *Interacciones Farmacológicas*).

Antagonistas del receptor H2: Tome **Calquence®** 2 horas antes de tomar un antagonista del receptor H2 (ver *Propiedades Farmacológicas*).

Antiácidos: Dosificación separada por al menos 2 horas (ver *Interacciones Farmacológicas*).

Antiácidos: separar la administración por al menos 2 horas (ver *Interacciones Medicamentosas*)

CONTRAINDICACIONES:

Ninguna.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Infecciones oportunistas y serias

Infecciones serias y fatales, incluyendo infecciones oportunistas, ocurrieron en pacientes con enfermedades oncohematológicas tratadas con **Calquence®**.

Infecciones serias, grado 3 o mayores (bacterianas, virales o fúngicas), ocurrieron en el 19% de 1029 pacientes expuestos a **Calquence®** en ensayos clínicos, mas frecuentemente infecciones del tracto respiratorio (11% de todos los pacientes, incluyendo neumonías en un 6%). Estas infecciones, predominantemente ocurrieron en ausencia de neutropenia grado 3 o 4, con un 1,9% de casos de neutropenia febril reportados en todos los pacientes. Las infecciones oportunistas en los receptores de **Calquence®** incluyeron, pero no se limitaron a, reactivación del virus de la hepatitis B, neumonía fúngica, neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, reactivación del virus Epstein-Barr, citomegalovirus, y Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP). Considerar la profilaxis en pacientes que tengan riesgo aumentado de contraer infecciones oportunistas.

Monitorear a los pacientes sobre la aparición de signos y síntomas de infección y tratarlos inmediatamente.

Hemorragias

Hemorragias serias y fatales ocurrieron en pacientes con enfermedades oncohematológicas tratadas con **Calquence**[®]. Hemorragias mayores (serias, de grado 3 o mas, o cualquier hemorragia del sistema nervioso central), ocurrieron en 3% de los pacientes, con 0,1% de hemorragia fatal en 1029 pacientes expuestos a **Calquence**[®] en ensayos clínicos. Eventos hemorrágicos de cualquier grado, excluyendo hematomas y petequias, ocurrieron en el 22% de los pacientes.

El uso de agentes antitrombóticos en forma concomitante con **Calquence**[®], puede aumentar el riesgo de hemorragias. En ensayos clínicos, hemorragias mayores ocurrieron en el 2,7% de los pacientes tomando **Calquence**[®] sin agentes antitrombóticos y en el 3,6% de los pacientes tomando **Calquence**[®] con agentes antitrombóticos.

Considerar los riesgos y beneficios de coadministrar **Calquence**[®] junto a agentes antitrombóticos.

Monitorear a los pacientes sobre la aparición de signos de sangrado.

Considerar los riesgos y beneficios de suspender **Calquence**[®] por 3-7 días antes y después de una cirugía, dependiendo del tipo de cirugía y del riesgo de sangrado.

Citopenias

Citopenias de grado 3 o 4, incluyendo neutropenia (23%), anemia (8%), trombocitopenia (7%), y linfopenia (7%), se desarrollaron en pacientes con neoplasias hematológicas tratadas con **Calquence**[®]. Neutropenia de grado 4 se desarrolló en el 12% de los pacientes.

Realice un control de los recuentos de células sanguíneas de forma regular durante el tratamiento. Interrumpa el tratamiento, reduzca la dosis, o discontinue el tratamiento según corresponda (ver *Modificaciones de la Dosis por reacciones Adversas*)

Segundas Neoplasias primarias

Segundas neoplasias primarias, incluyendo cáncer de piel y otros tumores sólidos, ocurrieron en el 12% de 1029 pacientes expuestos a **Calquence**[®] en ensayos clínicos. La segunda neoplasia primaria mas frecuente fue el cáncer de piel, reportado en el 6% de los pacientes.

Controle a los pacientes para el cáncer de piel y aconseje el uso de protección ante la exposición solar.

Fibrilación y Aleteo Auricular

Fibrilación auricular o Aleteo Auricular grado 3 ocurrieron en el 1,1% de 1029 pacientes tratados con **Calquence**[®], y un 4,1% de fibrilación auricular o aleteo auricular de cualquier grado. El riesgo puede aumentar en pacientes con factores de riesgo cardiovasculares, hipertensión, arritmias previas e infecciones agudas. Controle la aparición de síntomas de arritmia (por ejemplo, palpitaciones, mareos, síncope, disnea) y manéjelos de forma apropiada.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Inhibidores fuertes del CYP3A	
<i>Impacto Clínico</i>	<ul style="list-style-type: none"> La administración concomitante de Calquence[®] con un inhibidor fuerte del CYP3A (itraconazol) aumentó las concentraciones plasmáticas de acalabrutinib (ver <i>Propiedades Farmacocinéticas</i>) El aumento de las concentraciones de acalabrutinib puede provocar un aumento de la toxicidad.
<i>Prevención o Manejo</i>	<ul style="list-style-type: none"> Evite la administración concomitante de inhibidores fuertes del CYP3A con Calquence[®]. Alternativamente, si el inhibidor se utilizará a corto plazo, interrumpa Calquence[®] (ver <i>Posología y Administración</i>).

Inhibidores Moderados del CYP3A		
<i>Impacto Clínico</i>	<ul style="list-style-type: none"> La administración concomitante de Calquence[®] con un inhibidor moderado del CYP3A puede aumentar las concentraciones plasmáticas de acalabrutinib (ver <i>Propiedades Farmacocinéticas</i>) El aumento de las concentraciones de acalabrutinib puede provocar un aumento de la toxicidad. 	
<i>Prevención o Manejo</i>	<ul style="list-style-type: none"> Cuando Calquence[®] se administra de forma concomitante con inhibidores moderados del CYP3A, reduzca la dosis de acalabrutinib a 100 mg una vez al día. 	
Inductores Fuertes del CYP3A		
<i>Impacto Clínico</i>	<ul style="list-style-type: none"> La administración concomitante de Calquence[®] con un inductor fuerte del CYP3A (rifampicina) disminuyó las concentraciones plasmáticas de acalabrutinib (ver <i>Propiedades Farmacocinéticas</i>). La disminución de las concentraciones de acalabrutinib puede reducir la actividad de Calquence[®]. 	
<i>Prevención o Manejo</i>	<ul style="list-style-type: none"> Evite la administración concomitante de inductores fuertes del CYP3A con Calquence[®]. Si no se puede evitar el uso de un inductor fuerte del CYP3A, aumente la dosis de acalabrutinib a 200 mg aproximadamente cada 12 hs. 	
Agentes Reductores del Ácido Gástrico		
<i>Impacto Clínico</i>	<ul style="list-style-type: none"> La administración concomitante de Calquence[®] con un inhibidor de la bomba de protones, un antagonista de los receptores H2 o un antiácido puede disminuir las concentraciones plasmáticas de acalabrutinib (ver <i>Propiedades Farmacocinéticas</i>) La disminución de las concentraciones de acalabrutinib puede reducir la actividad de Calquence[®]. Si se requiere el tratamiento con un agente reductor del ácido gástrico, considere el uso de un antagonista del receptor H2 (por ejemplo, ranitidina o famotidina) o un antiácido (por ejemplo, carbonato de calcio). 	
<i>Prevención o Manejo</i>	Antiácidos	Separar la dosis por lo menos por 2 horas (ver <i>Posología y Administración</i>).
	Antagonistas del receptor H2	Tome Calquence [®] 2 horas antes de tomar el antagonista del receptor H2 (ver <i>Posología y Administración</i>).
	Inhibidores de la bomba de protones	Evite la administración concomitante. Debido al efecto duradero de los inhibidores de la bomba de protones, la separación de las dosis puede no eliminar la interacción con Calquence [®] .

Uso en Poblaciones especiales
Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo

Resumen del Riesgo

Sobre la base de los hallazgos en animales, **Calquence**[®] puede causar distocia y daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No hay datos disponibles en mujeres embarazadas para informar el riesgo asociado con el medicamento. En estudios de reproducción animal, la administración de acalabrutinib durante la organogénesis resultó en distocia en ratas y en un retraso en el crecimiento fetal en conejos a exposiciones maternas (ABC) de aproximadamente 2 veces las exposiciones en pacientes a la dosis recomendada de 100 mg aproximadamente cada 12 hs (ver *Datos*). Aconsejar a las mujeres embarazadas acerca del riesgo potencial para un feto.

En la población indicada se desconoce el riesgo estimado de defectos de nacimiento importantes y de abortos espontáneos. Todos los embarazos tienen un riesgo de defectos de nacimiento, pérdida u otros desenlaces adversos. En la población general de los EE.UU., el riesgo estimado de defectos de nacimiento importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 - 4% y del 15 - 20%, respectivamente.

Datos

Datos en Animales

En un estudio combinado de fertilidad y desarrollo embrionario y fetal en ratas hembras, acalabrutinib se administró por vía oral a dosis de hasta 200 mg/kg/día comenzando 14 días antes del apareamiento hasta el día gestacional [DG] 17. No se observaron efectos sobre el desarrollo embrionario y fetal ni sobre la supervivencia. El ABC a 200 mg/kg/día en ratas preñadas fue de aproximadamente 9 veces el ABC en pacientes a la dosis recomendada de 100 mg aproximadamente cada 12 hs. La presencia de acalabrutinib y su metabolito activo se confirmaron en el plasma fetal de las ratas.

En un estudio de desarrollo embrionario y fetal en conejos, a los animales preñados se les administró acalabrutinib por vía oral a dosis de hasta 200 mg/kg/día durante el período de organogénesis (desde el DG 6 - 18). La administración de acalabrutinib a dosis \geq 100 mg/kg/día produjo toxicidad materna y a 100 mg/kg/día produjo una disminución de los pesos corporales fetales y retraso de la osificación esquelética. El ABC a 100 mg/kg/día en conejas preñadas fue de aproximadamente 2 veces el ABC en pacientes a 100 mg aproximadamente cada 12 hs.

En un estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas, se administró acalabrutinib por vía oral a embarazadas durante la organogénesis, parto y lactancia, a dosis de 50, 100 y 150 mg/kg/día. Distocia (parto dificultoso o prolongado) y mortalidad de la descendencia se observó a dosis \geq 100 mg/kg/día. El ABC a 100 mg/kg/día en ratas embarazadas fue aproximadamente 2 veces el ABC de pacientes a 100 mg aproximadamente cada 12 hs. El subdesarrollo de la papila renal se observó en la generación F1 a dosis de 150 mg/kg/día con un ABC aproximadamente 5 veces el ABC de pacientes a dosis de 100 mg aproximadamente cada 12 hs.

Lactancia

Resumen del Riesgo

No hay datos disponibles con respecto a la presencia de acalabrutinib o su metabolito activo en la leche materna, sus efectos sobre el niño amamantado o sobre la producción de leche. Acalabrutinib y su metabolito activo estuvieron presentes en la leche de ratas lactantes. Debido al potencial de reacciones adversas que puede tener **Calquence**[®] en un niño amamantado, recomiende a las mujeres que no amamenten mientras toman **Calquence**[®] y durante por lo menos 2 semanas después de la dosis final.

Mujeres y Hombres en edad fértil

Embarazo

Si se encuentra en edad fértil, se recomienda realizar un test de embarazo antes de iniciar el tratamiento con **Calquence**[®].

Anticoncepción

Mujeres

Calquence[®] puede provocar daños embrionario y fetal y distocia cuando se administra a mujeres embarazadas (ver Uso en Poblaciones Específicas). Aconsejar a las pacientes en edad fértil a utilizar anticonceptivos durante el tratamiento con **Calquence**[®] y durante por lo menos 1 semana después de la última dosis de **Calquence**[®]. Si este medicamento se utiliza durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras está tomando este medicamento, la paciente debe ser informada de los riesgos potenciales para el feto.

Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de **Calquence**[®] en pacientes pediátricos.

Uso Geriátrico

De 929 pacientes con LLC o LCM en ensayos clínicos de **Calquence**[®], 68% tenían \geq 65 años de edad y 24% tenían \geq 75 años. Entre los pacientes \geq 65 años, el 59% tuvo eventos adversos grado 3 o más y el 39% tuvo eventos adversos serios. Entre los pacientes menores de 65 años, el 45% tuvo eventos adversos grado 3 o más, y el 25% tuvo eventos adversos serios. No hubo diferencias clínicamente significativas en eficacia entre los pacientes \geq 65 años y menores.

Insuficiencia hepática grave

Evitar la administración de **Calquence**[®] en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se evaluó la seguridad de **Calquence**[®] en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa (ver *Modificación de dosis para Insuficiencia Hepática y Propiedades Farmacológicas*).

REACCIONES ADVERSAS:

Las siguientes reacciones adversas se analizan en mayor detalle en otras secciones (ver *Advertencias y Precauciones*).

- Infecciones graves y oportunistas
- Hemorragias
- Citopenias
- Segundas Neoplasias primarias
- Fibrilación y Aleteo Auricular

Experiencia en Ensayos Clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos en Advertencias y Precauciones reflejan la exposición a **Calquence**[®] 100 mg aproximadamente cada doce horas en 1029 pacientes con neoplasias hematológicas. El tratamiento incluye **Calquence**[®] en monoterapia en 820 pacientes en 6 ensayos, y **Calquence**[®] con obinituzumab en 209 pacientes en 2 ensayos. Entre estos receptores de **Calquence**[®], el 88% fueron expuestos durante por lo menos 6 meses y el 79% durante por lo menos 1 año. En esta población agrupada de seguridad, las reacciones adversas en \geq 30% de los 1029 pacientes fueron anemia, neutropenia, infección del tracto respiratorio superior, trombocitopenia, cefalea, diarrea y dolor musculoesquelético.

Linfoma de células del manto

Los datos de seguridad descriptos en esta sección reflejan la exposición a **Calquence**[®] (100 mg aproximadamente cada 12 hs) en 124 pacientes con LCM tratados previamente en el ensayo ACE-LY-004 (ver *Estudios Clínicos*). La mediana de la duración del tratamiento con **Calquence**[®] fue de 16,6 (rango de 0,1 a 26,6) meses. Un total de 91 (73,4%) pacientes fueron tratados con **Calquence**[®] durante \geq 6 meses y 74 (59,7%) pacientes fueron tratados durante \geq 1 año.

Las reacciones adversas más frecuentes (\geq 20%) de cualquier grado fueron anemia, trombocitopenia, cefalea, neutropenia, diarrea, fatiga, mialgia y hematomas. Las reacciones adversas no hematológicas de grado 1 más frecuentes fueron las siguientes: cefalea (25%), diarrea (16%), fatiga (20%), mialgia (15%) y hematomas (19%). La reacción adversa no hematológica de Grado \geq 3 más frecuente (informada en por lo menos el 2% de los pacientes) fue diarrea.

Se informaron reducciones de la dosis o discontinuaciones debidas a cualquier reacción adversa en el 1,6% y 6,5% de los pacientes, respectivamente.

En las Tablas 2 y 3 se presenta la frecuencia de las reacciones adversas observadas en pacientes con LCM tratados con **Calquence®**.

Tabla 2 : Reacciones Adversas No Hematológicas en $\geq 5\%$ (Todos los Grados) de los Pacientes con LCM en el Ensayo ACE- LY-004

Reacciones Adversas por órgano afectado*	Calquence® monoterapia N = 124	
	Todos los Grados (%)	Grado ≥ 3 (%)
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	39	1,6
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	31	3,2
Náuseas	19	0,8
Dolor abdominal	15	1,6
Estreñimiento	15	-
Vómitos	13	1,6
Trastornos Generales		
Fatiga	28	0,8
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Mialgia	21	0,8
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Hematomas [†]	21	-
Erupción cutánea [†]	18	0,8
Trastornos vasculares		
Hemorragia [†]	8	0,8
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		
Epistaxis	6	-

*Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (CTCAE del NCI) versión 4.03.

[†]Hematomas: Incluye todos los términos preferidos (TP) que contienen "hematoma", "contusión", "petequias" o "equimosis"

Erupción cutánea: Incluye todos los TP que contienen "erupción cutánea"

Hemorragia: Incluye todos los TP que contienen "hemorragia" o "hematoma"

Tabla 3: Reacciones Adversas Hematológicas Informadas en $\geq 20\%$ de los Pacientes con LCM en el Ensayo ACE-LY-004

Reacciones Adversas Hematológicas*	Calquence® monoterapia N = 124	
	Todos los Grados (%)	Grado ≥ 3 (%)
Disminución de la hemoglobina	46	10
Disminución de las plaquetas	44	12
Disminución de los neutrófilos	36	15

*Según los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (CTCAE del NCI) versión 4.03; basados en las mediciones de laboratorio y las reacciones adversas.

Los aumentos de la creatinina de 1,5 a 3 veces el límite superior de lo normal se produjeron en el 4,8% de los pacientes.

Leucemia Linfocítica Crónica

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a **Calquence®** (100 mg aproximadamente cada doce horas, con o sin obinutuzumab) en 511 pacientes con LLC de dos ensayos clínicos aleatorizados, controlados (ver Estudios Clínicos)

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 30\%$) de cualquier grado en pacientes con LLC fueron anemia, neutropenia, trombocitopenia, cefalea, infección del tracto respiratorio superior y diarrea.

ELEVATE-TN

La seguridad de **Calquence**[®] más obinutuzumab (**Calquence**[®] + **G**), **Calquence**[®] en monoterapia y Obinutuzumab más Clorambucilo (**G** + **Clb**) se evaluó en un ensayo aleatorizado, multicéntrico, abierto, controlado activamente, en 526 pacientes con LLC no tratada previamente (ver Estudios Clínicos).

Los pacientes aleatorizados al brazo **Calquence**[®] + **G** fueron tratados con **Calquence**[®] y obinutuzumab en combinación durante 6 ciclos, luego con **Calquence**[®] en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes iniciaron con obinutuzumab el Día 1 del Ciclo 2, continuando durante un total de 6 ciclos.

Los pacientes randomizados a **Calquence**[®] monoterapia recibieron **Calquence**[®] aproximadamente cada 12 horas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El rango etario de los sujetos incluidos en el estudio fue de ≥ 65 años o 18 a < 65 años con una Escala de Puntuación Acumulativa de Enfermedad (CIRS) total de > 6 o aclaramiento de creatinina de 30 a 69 ml/min, transaminasas hepáticas ≤ 3 veces el límite superior normal (LSN) y bilirrubina total $\leq 1,5$ veces LSN y permitió que los pacientes reciban agentes antitrombóticos, pero no warfarina o antagonistas de la vitamina K.

Durante el tratamiento aleatorizado, la mediana de la exposición a **Calquence**[®] en el brazo de **Calquence**[®] + **G** y **Calquence**[®] en monoterapia fue de 27,7 meses (rango 0,3 a 40 meses), con el 95% y 92% y 89% y 86% de los pacientes con por lo menos 6 meses y 12 meses de exposición, respectivamente. En el brazo de Obinutuzumab y Clorambucilo la mediana del número de ciclos fue de 6 con el 84% de los pacientes que recibieron por lo menos 6 ciclos de Obinutuzumab, el 70% de los pacientes recibieron por lo menos 6 ciclos de Clorambucilo. El ochenta y cinco por ciento de los pacientes en el brazo **Calquence**[®] + **G** recibieron por lo menos 6 ciclos de obinutuzumab.

En los brazos de tratamiento de **Calquence**[®] + **G** y **Calquence**[®] en monoterapia, las reacciones adversas fatales que se produjeron en ausencia de progresión de la enfermedad y con el inicio dentro de los 30 días del último tratamiento del estudio, se reportaron en un 2% para cada brazo de tratamiento, más frecuentemente por infección. Se reportaron reacciones adversas serias en el 39% de los pacientes en el brazo de **Calquence**[®] + **G** y 32% en el brazo de **Calquence**[®] en monoterapia, con mayor frecuencia debido a eventos de neumonía (2,8% a 7%).

En el brazo de **Calquence**[®] + **G**, las reacciones adversas dieron lugar a la discontinuación del tratamiento en el 11% de los pacientes y una reducción de la dosis de **Calquence**[®] en el 7% de los pacientes. En el brazo de **Calquence**[®] en monoterapia, las reacciones adversas dieron lugar a la discontinuación en el 10% y la reducción de la dosis en el 4% de los pacientes.

Las Tablas 4 y 5 presentan las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio identificadas en el ensayo ELEVATE-TN.

Tabla 4: Reacciones Adversas Frecuentes ($\geq 15\%$ de cualquier grado) con Calquence® en pacientes con LLC (ELEVATE-TN)

Reacciones adversas por sistema de órganos*	Calquence® + Obinutuzumab N= 178		Calquence® en monoterapia N= 179		Obinutuzumab + Clorambucilo N= 169	
	Todos los Grados (%)	Grado ≥ 3 (%)	Todos los Grados (%)	Grado ≥ 3 (%)	Todos los Grados (%)	Grado ≥ 3 (%)
Infecciones						
Infección†	69	22 [‡]	65	14 [‡]	46	13 [‡]
Infección del tracto respiratorio superior ^a	39	2,8	35	0	17	1,2
Infección del tracto respiratorio inferior ^b	24	8	18	4,5	7	1,8
Infección del tracto urinario	15	1,7	15	2,8	5	0,6
Trastornos de la sangre y del sistema linfático[§]						
Neutropenia ^c	53	37	23	13	78	50
Anemia ^d	52	12	53	10	54	14
Trombocitopenia ^e	51	12	32	3,4	61	16
Linfocitosis ^f	12	11	16	15	0,6	0,6
Trastornos del sistema nervioso						
Cefalea	40	1,1	39	1,1	12	0
Mareos	20	0	12	0	7	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	39	4,5	35	0,6	21	1,8
Náuseas	20	0	22	0	31	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Dolor musculoesquelético ^g	37	2,2	32	1,1	16	2,4
Artralgias	22	1,1	16	0,6	4,7	1,2
Trastornos generales y reacciones en el sitio de aplicación						
Fatiga ^h	34	2,2	23	1,1	24	1,2
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						
Hematoma ⁱ	31	0	21	0	5	0
Erupción cutánea ^j	26	2,2	25	0,6	9	0,6
Trastornos vasculares						
Hemorragia ^k	20	1,7	20	1,7	6	0

* De acuerdo con NCI CTCAE versión 4.03

† Incluye cualquier reacción adversa que supone una infección o neutropenia febril

‡ Incluye 3 casos fatales en la rama de Calquence® más Obinutuzumab, 3 casos fatales en el brazo de Calquence® monoterapia y 1 caso fatal en el brazo de Obinutuzumab más Clorambucilo

§ Derivado de reacciones adversas y datos de laboratorio

a Infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis y sinusitis

b Incluye neumonía, infección del tracto respiratorio inferior, bronquitis, bronquiolitis, traqueítis e infección pulmonar

c Incluye neutropenia, disminución del recuento de neutrófilos y datos de laboratorios relacionados

d Incluye anemia, disminución del recuento de glóbulos rojos y datos de laboratorios relacionados

e Incluye trombocitopenia, disminución del recuento plaquetas y datos de laboratorios relacionados

f Incluye linfocitosis, aumento del recuento de linfocitos y datos de laboratorios relacionados

g Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, dolor musculoesquelético, molestias musculoesqueléticas, mialgia, dolor de cuello, dolor en las extremidades y dolor espinal

h Incluye astenia, fatiga y letargo

i Incluye hematoma, contusión y equimosis

j Incluye erupción cutánea, dermatitis y otros términos relacionados

k Incluye hemorragia, hematoma, hemoptisis, hematuria, menorragia, hemartrosis y epistaxis

Otras reacciones adversas clínicamente relevantes (todos los grados, incidencia <15%) en receptores de Calquence® (Calquence® en combinación con obinutuzumab y en monoterapia) incluyeron:

- *Neoplasias*: segunda neoplasia primaria (10%), cáncer de piel no melanoma (5%)
- *Trastornos cardíacos*: fibrilación y aleteo auricular (3,6%), hipertensión (5%)
- **Infección**: infección por herpesvirus (6%)

Tabla 5: Selección de anomalías de laboratorio no hematológicas (≥ 15% de cualquier grado). Nuevas o que empeoraron desde el inicio en pacientes que recibieron Calquence® (ELEVATE-TN)

Anomalías de laboratorio ^{*,a}	Calquence® + Obinutuzumab N= 178		Calquence® en monoterapia N= 179		Obinutuzumab + Clorambucilo N= 169	
	Todos los Grados (%)	Grado ≥3 (%)	Todos los Grados (%)	Grado ≥3 (%)	Todos los Grados (%)	Grado ≥3 (%)
Aumento del ácido úrico	29	29	22	22	37	37
Aumento de ALT	30	7	20	1,1	36	6
Aumento de AST	38	5	17	0,6	60	8
Aumento de la bilirrubina	13	0,6	15	0,6	11	0,6

- * De acuerdo con NCI CTCAE versión 4.03
- a Excluye electrolitos

Se produjeron aumentos de creatinina 1,5 a 3 veces el límite superior de lo normal en el 3,9% y 2,8% de los pacientes en la rama de **Calquence®** en combinación y en la rama de monoterapia, respectivamente.

ASCEND

La seguridad de **Calquence®** en pacientes con LLC recaída o refractaria fueron evaluados en un estudio randomizado, abierto (ASCEND) (ver Estudios Clínicos). El ensayo reclutó pacientes con LLC recaída o refractaria después de por lo menos una terapia previa y requirió transaminasas hepáticas ≤2 veces el límite superior de lo normal (LNS), bilirrubina total ≤1,5 veces LNS, y un aclaramiento de creatinina estimado ≥30 ml/min. El ensayo excluyó pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos <500/μl, recuento de plaquetas <30,000/μl, tiempo de protrombina o tiempo parcial de tromboplastina activada >2 veces LNS, enfermedad cardiovascular significativa o un requerimiento de inhibidores o inductores potentes de CYP3A. Se permitió a los pacientes recibir agentes antitrombóticos pero no warfarina o antagonistas de la vitamina K.

En ASCEND, 154 pacientes recibieron **Calquence®** (100 mg aproximadamente cada 12 horas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable), 118 recibieron idelalisib (150 mg aproximadamente cada 12 horas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable) con hasta 8 infusiones de rituximab, y 35 recibieron hasta 6 ciclos de Bendamustina y Rituximab. La mediana de edad fue de 68 años (rango: 32-90 años); el 67% fueron hombres; 92% eran caucásicos y 88% presentaban un estado funcional de ECOG de 0 o 1.

En la rama de **Calquence**[®], se produjeron reacciones adversas serias en el 29% de los pacientes. Las reacciones adversas serias en >5% de los pacientes que recibieron **Calquence**[®] incluyeron infección del tracto respiratorio inferior (6%). En 2,6% de los pacientes se produjeron reacciones adversas fatales dentro de los 30 días de la última dosis de **Calquence**[®] e incluyeron segundas neoplasias primarias e infecciones. En los receptores de **Calquence**[®], se produjo discontinuación permanente debido a una reacción adversa en el 10% de los pacientes, más frecuentemente debido a segundas neoplasias primarias, seguido por infecciones. Las reacciones adversas dieron lugar a la interrupción de la administración de **Calquence**[®] en el 34% de los pacientes, la mayoría de las veces debido a infecciones del tracto respiratorio seguidas por neutropenia y reducción de dosis en el 3,9% de los pacientes.

En la Tabla 6 se describen reacciones adversas seleccionadas y las anomalías no hematológicas de laboratorio se describen en la Tabla 7. Estas tablas reflejan la exposición a **Calquence**[®] con una duración mediana de 15,7 meses con el 94% de los pacientes en tratamiento durante más de 6 meses y el 86% de los pacientes en tratamiento durante más de 12 meses. La mediana de duración de la exposición a idelalisib fue de 11,5 meses con el 72% de pacientes en tratamiento durante más de 6 meses y el 48% de los pacientes en tratamiento durante más de 12 meses. El ochenta y tres por ciento de los pacientes completaron 6 ciclos de Bendamustina y Rituximab

Tabla 6: Reacciones adversas frecuentes (≥ 15% de cualquier grado) con Calquence[®] en pacientes con LLC (ASCEND)

Reacciones adversas sistema órganos*	por de	Calquence [®] N= 154		Idelalisib + Rituximab N= 118		Bendamustina + Rituximab N= 35	
		Todos los Grados (%)	Grado ≥3 (%)	Todos los Grados (%)	Grado ≥3 (%)	Todos los Grados (%)	Grado ≥3 (%)
Infecciones							
Infección [†]		56	15 [†]	65	28 [†]	49	11
Infección del tracto respiratorio superior ^a		29	1,9	26	3,4	17	2,9
Infección del tracto respiratorio inferior ^b		23	6	26	15	14	6
Trastornos de la sangre y del sistema linfático[§]							
Neutropenia ^c		48	23	79	53	80	40
Anemia ^d		47	15	45	8	57	17
Trombocitopenia ^e		33	6	41	13	54	6
Linfocitosis ^f		26	19	23	18	2,9	2,9
Trastornos del sistema nervioso							
Cefalea		22	0,6	6	0	0	0
Trastornos gastrointestinales							
Diarrea ^g		18	1,3	49	25	14	0
Trastornos vasculares							
Hemorragia ^h		16	1,3	5	1,7	6	2,9
Trastornos generales							
Fatiga ⁱ		15	1,9	13	0,8	31	6
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo							
Dolor musculoesquelético ^j		15	1,3	15	1,7	2,9	0

* De acuerdo con NCI CTCAE versión 4.03

[†] Incluye cualquier reacción adversa que supone una infección o neutropenia febril

[‡] Incluye 1 caso fatal en el brazo de Calquence[®] monoterapia y 1 caso fatal en el brazo de idelalisib + rituximab

§ Derivado de reacciones adversas y datos de laboratorio

a Infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis y rinitis

b Incluye neumonía, infección del tracto respiratorio inferior, bronquitis, bronquiolitis, traqueitis e infección pulmonar

c Incluye neutropenia, disminución del recuento de neutrófilos y datos de laboratorios relacionados

d Incluye anemia, disminución del recuento de glóbulos rojos y datos de laboratorios relacionados

e Incluye trombocitopenia, disminución del recuento plaquetas y datos de laboratorios relacionados

f Incluye linfocitosis, aumento del recuento de linfocitos y datos de laboratorios relacionados

g Incluye colitis, diarrea y enterocolitis

h Incluye hemorragia, hematoma, hemoptisis, hematuria, menorragia, hemartrosis y epistaxis

i Incluye astenia, fatiga y letargo

j Incluye dolor de espalda, dolor musculoesquelético de pecho, dolor musculoesquelético, molestia musculoesquelética, dolor en las extremidades, mialgia, dolor espinal, dolor óseo

Otras reacciones adversas clínicamente relevantes (todos los grados, incidencia <15%) en receptores de Calquence® incluyeron:

- Trastornos de la piel y del tejido celular subcutáneo: hematoma (10%), erupción cutánea (9%)
- Neoplasias: segunda neoplasia primaria (12%), cáncer de piel no melanoma (6%)
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: artralgias (8%)
- Trastornos cardíacos: fibrilación y aleteo auricular (5%), hipertensión (3,2%)
- Infección: infección por herpesvirus (4,5%)

Tabla 7: Selección de anomalías de laboratorio no hematológicas (≥ 10% de cualquier grado). Nuevas o que empeoraron en pacientes que recibieron Calquence® (ASCEND)

Anomalías de laboratorio ^{*,a}	Calquence® N= 154		Idelalisib + Rituximab N= 118		Bendamustina + Rituximab N= 35	
	Todos los Grados (%)	Grado ≥3 (%)	Todos los Grados (%)	Grado ≥3 (%)	Todos los Grados (%)	Grado ≥3 (%)
Aumento del ácido úrico	15	15	11	11	23	23
Aumento de ALT	15	1,9	59	23	26	2,9
Aumento de AST	13	0,6	48	13	31	2,9
Aumento de la bilirrubina	13	1,3	16	1,7	26	11

* De acuerdo con NCI CTCAE versión 5

a Excluye electrolitos

Los aumentos de creatinina 1,5 a 3 veces LNS se produjeron en el 1,3% de los pacientes que recibieron **Calquence®**.

SOBREDOSIS:

No hay un tratamiento específico en caso de sobredosis con acalabrutinib, y los síntomas de sobredosis no se han establecido. En caso de sobredosis, los médicos deben tomar medidas generales de sostén y deben tratar los síntomas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247

Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C, en su envase original.

PRESENTACION:

Envases conteniendo 60 cápsulas.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado y acondicionado en: AstraZeneca AB – Gärtunavägen, SE-152 57 Södertälje, Suecia

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Sargento Mayor Cayetano Beliera N° 3025, B1629, Pilar, Pcia. de Buenos Aires,. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 59.002. Director Técnico: Juan Martín Sauné – Farmacéutico.

Calquence[®] es una marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:
Disposición ANMAT N°

PROSPECTO
(Información para el paciente)

Calquence®
Acalabrutinib 100 mg
Cápsulas

Venta bajo receta archivada

Industria Sueca

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médicas y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted. No se lo dé a otras personas. Puede perjudicarles, incluso si presentan los mismos síntomas que los suyos.
- Si considera que alguno de los efectos adversos se torna grave o si experimenta algún efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es **Calquence®** y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de utilizar **Calquence®**
3. Cómo utilizar **Calquence®**
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo conservar **Calquence®**
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Calquence® y para qué se utiliza

Calquence® es un medicamento recetado que se utiliza para tratar a los adultos con:

- Linfoma de células del Manto (LCM) que han recibido por lo menos un tratamiento previo para su cáncer.
- Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) o Linfoma Linfocítico de Células Pequeñas (LLCP).

No se sabe si **Calquence®** es seguro y eficaz en niños.

Para qué se utiliza Calquence®

Calquence® es un inhibidor de tirosina quinasa de Bruton indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:

- Linfoma de células del Manto (LCM) que han recibido por lo menos una terapia previa
- Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) o Linfoma Linfocítico de Células Pequeñas (LLCP).

2. Qué necesita saber antes de utilizar Calquence®

Advertencias y precauciones

Consulte con su médico antes de tomar **Calquence®**

Antes de tomar **Calquence®**, informe a su médico sobre todas sus afecciones médicas, incluso si usted:

- Se ha sometido a una cirugía reciente o planea someterse a una cirugía. Su médico puede detener **Calquence®** por cualquier procedimiento médico, quirúrgico o dental planeado.
- Tiene problemas de sangrado.
- Tiene o tuvo problemas con el ritmo cardíaco.
- Tiene una infección.
- Tiene o tuvo infección por el virus de la hepatitis B (VHB).
- Está embarazada o planea quedar embarazada. **Calquence®** puede dañar a su bebé por nacer y causar problemas durante el parto.
- Si se encuentra en edad fértil, su médico puede indicarle realizar un test de embarazo antes de empezar el tratamiento con **Calquence®**
- Las mujeres que pueden quedar embarazadas deben usar un método de control de la natalidad efectivo (anticonceptivo) durante el tratamiento con **Calquence®** y durante por lo menos 1 semana después de la última dosis de **Calquence®**.
- Si está amamantando o planea amamantar. No se sabe si **Calquence®** pasa a la leche materna. No amamante durante el tratamiento con **Calquence®** y durante 2 semanas después de su dosis final de **Calquence®**.

Calquence® no debe utilizarse durante el embarazo. Se recomienda evitar quedar embarazada durante el tratamiento con **Calquence®**.

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos con receta, de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas. Tomar **Calquence®** con otros medicamentos determinados puede afectar el funcionamiento de **Calquence®** y puede causar efectos secundarios. Especialmente, informe a su médico si toma un medicamento anticoagulante.

3. Cómo tomar Calquence®

- Tome **Calquence®** exactamente como su médico le indique que lo tome.
- No cambie su dosis ni deje de tomar **Calquence®** a menos que su médico se lo indique.
- Si usted desarrolla ciertos efectos secundarios, su médico le puede indicar que disminuya su dosis, que interrumpa temporalmente o que deje de tomar completamente **Calquence®**.
- Tome **Calquence®** 2 veces al día (con aproximadamente 12 horas de diferencia).
- Tome **Calquence®** con o sin alimentos.
- Trague las cápsulas de **Calquence®** enteras con un vaso de agua. No abra, rompa ni mastique las cápsulas.
- Si necesita tomar un medicamento antiácido, tómelo 2 horas antes o 2 horas después de tomar **Calquence®**.
- Si necesita tomar otros medicamentos determinados llamados reductores de ácido (bloqueadores del receptor H2), tome **Calquence®** 2 horas antes del medicamento reductor de ácido.
- Si olvida una dosis de **Calquence®**, tómela tan pronto como lo recuerde. Si pasaron más de 3 horas de su hora de dosificación habitual, saltee la dosis omitida y tome su siguiente dosis de **Calquence®** a la hora programada. No tome una dosis adicional para compensar la dosis olvidada.

Si utiliza más Calquence® del que debe

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247

Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.

Si tiene alguna otra pregunta relacionada con el uso de este medicamento, consulte con su médico.

4. Posibles efectos adversos

Calquence® puede causar efectos secundarios serios, que incluyen:

- Durante el tratamiento con **Calquence®** se pueden producir **problemas de sangrado (hemorragia)**, y pueden ser serios. Su riesgo de sangrado puede aumentar si usted también está tomando un medicamento anticoagulante. Informe a su médico si tiene signos o síntomas de sangrado, que incluyen:
 - sangre en sus heces o heces negras (parece alquitrán)
 - orina rosa o marrón
 - sangrado inesperado
 - sangrado que es severo o que no puede controlar
 - vómito con sangre o vómito que parece café molido
 - expectoración con sangre o con coágulos de sangre
 - mareos
 - debilidad
 - confusión
 - cambios en su habla
 - dolor de cabeza que dure mucho tiempo
 - hematomas de color rojo púrpura en la piel
- Las **infecciones** graves se pueden producir durante el tratamiento con **Calquence®** y pueden conducir a la muerte. Informe a su médico de inmediato si tiene fiebre, escalofríos o síntomas similares a los de la gripe. Su médico puede recetarle algún medicamento si experimenta un riesgo elevado de infección.
- **Disminución de los recuentos de células sanguíneas.** La disminución de los recuentos sanguíneos (glóbulos blancos, plaquetas y glóbulos rojos) es común con **Calquence®**, pero también puede ser severa. Su médico debe hacer análisis de sangre mensuales para controlar sus recuentos sanguíneos.
- **Segundos cánceres primarios.** Se han producido nuevos cánceres en personas durante el tratamiento con **Calquence®**, incluido cánceres de piel. Use protección solar cuando esté afuera a la luz del sol.
- **Problemas del ritmo cardíaco (fibrilación auricular y aleteo auricular)** se han producido en personas tratadas con **Calquence®**. Informe a su médico si tiene alguno de los siguientes signos o síntomas:
 - su latido cardíaco es rápido o irregular
 - se siente aturdido o mareado
 - vahídos (se desmaya)
 - dificultad para respirar
 - molestias en el pecho

Los efectos secundarios más frecuentes de Calquence® incluyen:

- dolor de cabeza
- diarrea
- cansancio
- dolores musculares
- hematomas

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de **Calquence**[®].

Informe a su médico inmediatamente si nota los efectos secundarios mencionados anteriormente.

Si observa algún efecto adverso no mencionado en este folleto, informe a su médico.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

5. Cómo conservar Calquence[®]

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento (VENCE) que se indica en el envase.

Conserve **Calquence**[®] a temperatura ambiente inferior a 30°C, en su envase original

MANTENGA ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservar en el envase original para proteger de la luz.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Calquence[®]

- El principio activo es acalabrutinib.

Los demás ingredientes son: celulosa microcristalina silicificada, almidón parcialmente pregelatinizado, estearato de magnesio y almidón glicolato sódico.

Presentación: Envases conteniendo 60 cápsulas.

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

Elaborado y acondicionado en: AstraZeneca AB – Gärtunavägen, SE-152 57, Södertälje, Suecia

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Sargento Mayor Cayetano Beliera N° 3025, B1629, Pilar, Pcia. Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 59.002. Director Técnico: Juan Martín Sauné – Farmacéutico.

Calquence[®] es una marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:
Disposición ANMAT N°

PROSPECTO
(Información para el paciente)

Calquence®
Acalabrutinib 100 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Sueca

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médicas y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted. No se lo de a otras personas. Puede perjudicarles, incluso si presentan los mismos síntomas que los suyos.
- Si considera que alguno de los efectos adversos se torna grave o si experimenta algún efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es **Calquence®** y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de tomar **Calquence®**
3. Cómo tomar **Calquence®**
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo conservar **Calquence®**
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Calquence® y para qué se utiliza

Calquence® es un medicamento recetado que se utiliza para tratar a los adultos con:

- Linfoma de células del manto (LCM) que han recibido por lo menos un tratamiento previo para su cáncer.
- Leucemia linfocítica crónica (LLC) o linfoma linfocítico de células pequeñas (LCP)

Se desconoce si **Calquence®** es seguro y eficaz en niños.

2. Qué necesita saber antes de tomar Calquence®

Antes de tomar **Calquence®**, informe a su médico sobre todas sus condiciones médicas, incluso si usted:

- ha sido sometido a una cirugía reciente o planea someterse a una cirugía. Su médico puede interrumpir **Calquence®** por cualquier procedimiento médico, quirúrgico o dental planeado.
- tiene problemas de sangrado.
- tiene o tuvo problemas con el ritmo cardíaco.
- tiene una infección.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-137372901 PROSP CAP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 27 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.30 22:27:15 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.30 22:26:50 -03:00