



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número:

Referencia: EX-2018-46019115-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-46019115-APN-DGA#ANMAT del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A., solicita la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal de nombre comercial CALQUENCE, ingrediente farmacéutico activo ACALABRUTINIB, a los fines de su importación a la República Argentina, indicada para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) que han recibido por lo menos una terapia previa.

Que el artículo 1° de la Ley 16.463 establece que “quedan sometidos a la presente ley y a los reglamentos que en su consecuencia se dicten, la importación, exportación, producción, elaboración, fraccionamiento, comercialización o depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana y las personas de existencia visible o ideal que intervengan en dichas actividades”.

Que el artículo 2° de la citada ley establece que las actividades mencionadas sólo podrán realizarse previa autorización y bajo el contralor de la autoridad sanitaria, en establecimientos por ella habilitados y bajo la dirección técnica del profesional universitario correspondiente; todo ello en las condiciones y dentro de las normas que establezca la reglamentación, atendiendo a las características particulares de cada actividad y a razonables garantías técnicas en salvaguarda de la salud pública y de la economía del consumidor.

Que la mencionada Ley requiere para la comercialización y uso de los medicamentos/especialidades medicinales que se haya demostrado adecuadamente o en grado suficiente la calidad, seguridad y eficacia del producto farmacéutico para su uso humano.

Que en el procedimiento de registro de los medicamentos en el artículo 9 la Ley N° 16.463 ha previsto que, a tal efecto, se clasificarán los productos “según la naturaleza, composición, actividad, acción farmacológica y procedimientos farmacotécnicos de preparación, estableciendo condiciones para su autorización, acordes con los adelantos científicos reconocidos, los intereses de la salud pública y la

defensa económica del consumidor”.

Que por otra parte, ante la necesidad de establecer un procedimiento operativo uniforme y científicamente respaldado para la tramitación de las solicitudes de registro de especialidades medicinales y/o medicamentos destinados a la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de Enfermedades Poco Frecuentes y/o Enfermedades Serias para las cuales no existan tratamientos disponibles, eficaces y seguros o que los mismos sean inadecuados, se dictó la Disposición ANMAT N° 4622/12 a los efectos de evaluar el registro de las mencionadas especialidades medicinales “Bajo Condiciones Especiales”.

Que la documentación presentada en el expediente referenciado fue evaluada de forma transversal por las diferentes áreas intervinientes.

Que a mayor abundamiento, informan las áreas técnicas que la Food and Drug Administration (FDA según sus siglas en inglés) aprobó el medicamento por el mecanismo de aprobación acelerada el 17 de octubre de 2017.

Que teniendo en cuenta los informes incluidos en el expediente, la Comisión de Asignación y Evaluación de Medicamentos que deban ser Inscriptos Bajo Condiciones Especiales emitió su informe favorable: IF-2019- 60226372- APN DERM#ANMAT, en el que hace saber que luego del análisis de los antecedentes de presentados por el laboratorio AstraZeneca S.A. se puede concluir que presenta un balance beneficio-riesgo favorable, por lo que se sugiere la inscripción en el REM de la especialidad medicinal CALQUENCE “Bajo Condiciones Especiales”.

Que la autorización de estas especialidades medicinales en las condiciones clínicas particulares encuentra su razón en el favorable cociente beneficio / riesgo, estimado en función de los datos disponibles, para aquellos pacientes para los cuales están indicados.

Que teniendo en cuenta todo lo expuesto, las competencias asignadas a esta Administración Nacional por Decreto N° 1490/92, las prescripciones de la Ley N° 16.463 y Disposición ANMAT N° 4622/12, las características especiales del IFA ACALABRUTINIB y los alcances de la autorización conferida por la Food and Drug Administration (FDA), corresponde otorgar el Registro Bajo Condiciones Especiales, de acuerdo a lo previsto por la Disposición ANMAT N° 4622/12, al producto CALQUENCE.

Que en consecuencia, teniendo en miras los beneficios terapéuticos del producto y considerando que es necesario completar la información necesaria para demostrar la eficacia y seguridad del mismo, resulta adecuado otorgar la inscripción del medicamento en el REM con carácter condicional y por el plazo de un año contado a partir de la fecha de la presente Disposición.

Que la firma peticionante presentó el Plan de Monitoreo, Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES) en el IF-2019-60220173-APN-DERM#ANMAT, que fue aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del INAME.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, ha tomado la intervención en el ámbito de su competencia.

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

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°- Autorízase “BAJO CONDICIONES ESPECIALES” la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, de la especialidad medicinal de nombre comercial CALQUENCE, la que será importada a la República Argentina por ASTRAZENECA S.A.

ARTICULO 2° - Acéptanse los textos de los proyectos de rótulo primario, según consta en el GEDO N° IF-2019-60220055-APN-DERM#ANMAT; proyectos de rótulo secundario según consta en el GEDO N° IF-2019-60218197-APN-DERM#ANMAT; proyecto de prospecto para prescribir según consta en el GEDO N° IF-2019-60220114-APN-DERM#ANMAT; Proyecto de Información para pacientes según consta en el GEDO N° IF-2019-60218342-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 3° - Extiéndase, el Certificado de Inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) con los Datos Identificatorios Característicos de la Especialidad Medicinal autorizados en la presente disposición.

ARTICULO 4° - En los rótulos y prospectos autorizados deberán figurar con igual tamaño y realce que la marca comercial y la Denominación Común Argentina (DCA) o en su defecto la Denominación Común Internacional (DCI) las siguientes leyendas a saber: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°” y “AUTORIZADA BAJO CONDICIONES ESPECIALES”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será de un año (1), contado a partir de la fecha de la presente Disposición.

ARTICULO 6° - Para solicitar la reinscripción del Certificado en el REM, el titular del registro deberá presentar los resultados de seguimiento de los pacientes (PMEES), tratados con CALQUENCE, en cuanto a Eficacia, Efectividad y Seguridad, con antelación de tres meses previo al vencimiento del mismo.

ARTICULO 7° - En caso de incumplimiento de la solicitud de reinscripción en tiempo y forma (datos de Eficacia, Efectividad y Seguridad), esta Administración, cuando consideraciones de salud pública así lo amerite, podrá proceder a la cancelación del Certificado, en los términos del art. 8° de la Ley 16.463.

ARTICULO 8° - Establécese que la firma ASTRAZENECA S.A. deberá cumplir con el Plan de monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES), aprobado según la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, según lo señalado en el considerando de la presente, los resultados deberán presentarse a la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos con copia a la Comisión de Asignación y Evaluación de los medicamentos aprobados Bajo Condiciones Especiales.

ARTICULO 9° - Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 10° - Incorpórese el producto CALQUENCE de la firma ASTRAZENECA S.A. al Sistema Nacional de Trazabilidad de Medicamentos.

ARTICULO 11° – Establécese que en caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en la presente disposición, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto cuya autorización se otorga a través de la presente, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 12° - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Dése a publicidad a través de su digitalización y acceso a la página web del organismo; cumplido, archívese.

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: CALQUENCE

Nombre/s genérico/s: ACALABRUTINIB

Nombre o razón social: ASTRAZENECA S.A.

Lugar/es elaborador/es: ASTRAZENECA AB – Gärtunavägen, SE-151 85, Södertälje, Suecia.

País de Origen: SUECIA

País de procedencia: SUECIA

País de Consumo: E.E.U.U.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CÁPSULAS

Nombre comercial: CALQUENCE

Clasificación ATC: L01XE

Indicación/es autorizada/s: PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO (LCM) QUE HAN RECIBIDO POR LO MENOS UNA TERAPIA PREVIA.

Concentración/es: 100 MG.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

IFA: ACALABRUTINIB

Excipientes: ACALABRUTINIB 100 MG, CELULA MICROCRISTALINA SILICIFICADA 66 MG (CÁPSULA), ALMIDÓN PARCIALMENTE PREGELATINIZADO 66 MG (CÁPSULA), GLICOLATO SÓDICO DE ALMIDÓN 6 MG (CÁPSULA), ESTERATO DE MAGNESIO 2 MG (CÁPSULA).

Origen del producto: SINTÉTICO

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLÍSTER ALU/ALU.

Presentación: ENVASE CON 60 CÁPSULAS (6 BLISTER DE 10 CÁPSULAS CADA UNO).

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 60 CÁPSULAS.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15°C A 25°C.

Autorizado BAJO CONDICIONES ESPECIALES.

MEDICAMENTO DESTINADO A SER UTILIZADO UNICAMENTE POR PROFESIONALES EXPERIMENTADOS EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO (LCM) QUE HAN RECIBIDO POR LO MENOS UNA TERAPIA PREVIA.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

EX-2018-46019115-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2019.07.17 16:16:26 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.17 16:16:33 -0300'

PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO

CALQUENCE
ACALABRUTINIB 100 mg
Cápsulas

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES



Vía Oral

Venta bajo receta archivada

Industria Sueca

Certificado N°: XXXXX

Lote N°

Vencimiento:

Contenido del envase: 10 Cápsulas



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: 46019115 Envase Primario

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.04 18:40:42 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.04 18:40:43 -03'00'

PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE SECUNDARIO

CALQUENCE
ACALABRUTINIB 100 mg
Cápsulas

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

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 entre 15°C y 25°C.

Elaborado y acondicionado en: AstraZeneca AB – Gärtunavägen, SE-151 85, 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°: XX.XXX. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

Lote N°

Vencimiento:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: 46019115 Env. Secundario

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.04 18:32:40 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.04 18:32:41 -0300'

**PROYECTO DE PROSPECTO
(Prospecto para prescribir)**

Calquence®
Acalabrutinib 100 mg
Cápsulas

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Venta bajo receta archivada

Industria Sueca

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 protein-kinasa

Código ATC: **L01 XE**

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Calquence es un inhibidor de quinasas indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) que han recibido por lo menos una terapia previa.

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 y supervivencia de las células B maligna.

Propiedades farmacodinámicas:

En pacientes con neoplasias malignas de células B a quienes se les administraron dosis de 100 mg dos veces al día, 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

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:

La farmacocinética (PK) de acalabrutinib se estudió en sujetos sanos y en pacientes con neoplasias malignas de células B. 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. El área bajo la curva diaria de concentración plasmática del medicamento en la curva de tiempo (ABC) fue de 1111 ng•h/ml y la concentración plasmática máxima (C_{máx}) de acalabrutinib fue de 323 ng/ml.

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 0,75 horas.

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%. La proporción media sangre/plasma in vitro fue de 0,7. La media del volumen de distribución en estado estacionario (V_{ee}) fue de aproximadamente 34 l.

Eliminación

Después de una dosis oral única de 100 mg de acalabrutinib, la mediana de la vida media de eliminación terminal (t_{1/2}) de acalabrutinib fue de 0,9 (rango: 0,6 a 2,8) horas. La t_{1/2} del metabolito activo, ACP-5862, fue de 6,9 horas.

La media de la depuración oral aparente (CL/F) de acalabrutinib fue de 159 l/h con una PK similar entre pacientes y sujetos sanos, con base en el análisis de PK poblacional.

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 1% de la dosis excretada como acalabrutinib inalterado.

Poblaciones Específicas

Edad, Raza y Peso Corporal

La edad (42 a 90 años), el sexo, la raza (caucásica, afroamericana) y el peso corporal no tuvieron efectos clínicamente significativos sobre la PK de acalabrutinib, con base en el análisis de PK poblacional.

Insuficiencia Renal

Acalabrutinib se somete a una eliminación renal mínima. Sobre la base del análisis de PK poblacional no se observaron diferencias PK clínicamente relevantes en 368 pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (TFGe \geq 30 ml/min/1,73m², según lo estimado por la MDRD (ecuación de la modificación de la dieta en la enfermedad renal)). 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 (n = 6), la exposición a acalabrutinib (ABC) aumentó en menos de dos veces en sujetos con insuficiencia hepática leve (n = 6) (Child-Pugh A) y moderada (n = 6) (Child-Pugh B), respectivamente. En base a un análisis de PK poblacional, no se observó una diferencia PK clínicamente relevante en sujetos con insuficiencia hepática leve (n = 41) o moderada (n = 3) (bilirrubina total entre 1,5 a 3 veces el límite superior de lo normal [LSN] y cualquier AST) en relación con los sujetos con función hepática normal (n = 527) (bilirrubina total y AST dentro del LSN). La PK de acalabrutinib no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C o bilirrubina total entre 3 y 10 veces el LSN y cualquier AST).

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 Cmáx 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 Cmáx de acalabrutinib y el ABC aumentó de 2 a casi 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 Cmáx 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, al CYP2B6, al CYP2C19 ni al CYP2D6. 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 ni al CYP3A4/5.

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 es un sustrato de la glicoproteína P (P-gp) y de la BCRP. Acalabrutinib no es un sustrato de los transportadores de captación renal OAT1, OAT3 y OCT2, ni de los transportadores hepáticos OATP1B1 y OATP1B3.

Acalabrutinib no inhibe a la P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 y OATP1B3 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.

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 18 veces, o en ratas hembras a exposiciones de 16 veces el ABC observado en pacientes con la dosis recomendada de 100 mg dos veces al día.

ESTUDIOS CLÍNICOS

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 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 dos veces al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La mediana de la intensidad de la dosis fue del 98,5%. La respuesta tumoral se evaluó de acuerdo con la Clasificación de Lugano para el Linfoma No Hodgkin (LNH). El principal resultado de eficacia del Ensayo LY-004 fue la tasa de respuesta global (TRG) y la mediana de seguimiento fue de 15,2 meses.

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 (CRI) N = 124
Tasa de Respuesta Global (TRG)*		
Tasa de Respuesta Global (%) [IC del 95 %]	81 [73, 87]	80 [72, 87]
Respuesta Completa (RC) (%) [IC del 95 %]	40 [31, 49]	40 [31, 49]
Respuesta Parcial (RP) (%) [IC del 95 %]	41 [32, 50]	40 [32, 50]
Duración de la respuesta (DoR)		
Mediana de la DoR en meses [rango]	NR [1+ a 20+]	NR [0+ a 20+]

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.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

La dosis recomendada de **Calquence** es de 100 mg tomados por vía oral aproximadamente cada doce horas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

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.

Método de administración

Para administración oral.

Modificaciones de la Dosis

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 dos veces al día)
Toxicidades 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	Interrumpa 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 dos veces al día.
	Tercera	Interrumpa 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	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.

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*).

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 dos veces al día.

Uso Concomitante con Agentes Reductores del Ácido Gástrico

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

CONTRAINDICACIONES:

Ninguna.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Hemorragia

Sobre la base de los datos de seguridad combinada de 612 pacientes con neoplasias malignas hematológicas tratados con **Calquence** en monoterapia se han producido eventos hemorrágicos serios, incluidos eventos fatales. En el 2% de los pacientes se informaron eventos de sangrado de Grado 3 o superior, incluido gastrointestinal, intracraneal y epistaxis. En general, los eventos de sangrado que incluyen hematomas y petequias de cualquier grado se produjeron en aproximadamente el 50% de los pacientes con neoplasias malignas hematológicas.

El mecanismo de los eventos de sangrado no se entiende bien. **Calquence** puede aumentar aún más el riesgo de hemorragia en pacientes que reciben terapias antiplaquetarias o anticoagulantes y los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos de sangrado. Considere 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.

Infección

Sobre la base de los datos de seguridad combinada de 612 pacientes con neoplasias malignas hematológicas tratados con **Calquence** en monoterapia se han producido infecciones serias (bacterianas, virales o micóticas), incluidos eventos fatales e infecciones oportunistas. Considere la profilaxis en pacientes que tienen un mayor riesgo de infecciones oportunistas.

Las infecciones de Grado 3 o superior se produjeron en el 18% de estos pacientes. La infección de Grado 3 o 4 informada con mayor frecuencia fue neumonía. Se han producido infecciones debidas a la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) y leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección y tratarla como sea médicamente apropiado.

Citopenias

Sobre la base de los datos de seguridad combinada de 612 pacientes con neoplasias malignas hematológicas, los pacientes tratados con **Calquence** en monoterapia experimentaron citopenias de Grado 3 o 4, incluida neutropenia (23%), anemia (11%) y trombocitopenia (8%) según las mediciones de laboratorio. En el ensayo clínico de **Calquence** LY-004, los recuentos sanguíneos completos de los pacientes se evaluaron mensualmente durante el tratamiento.

Segundas Neoplasias Malignas Primarias

Sobre la base de los datos de seguridad combinada de 612 pacientes se produjeron segundas neoplasias malignas primarias, incluidas carcinomas no cutáneos, en el 11% de los pacientes con neoplasias malignas hematológicas tratados con **Calquence** en monoterapia. La segunda neoplasia maligna primaria más frecuente fue el cáncer de piel, informado en el 7% de los pacientes. Aconseje protección contra la exposición al sol.

Fibrilación y Aleteo Auricular

Sobre la base de los datos de seguridad combinada de 612 pacientes con neoplasias malignas hematológicas tratados con **Calquence** en monoterapia, la fibrilación auricular y el aleteo auricular de cualquier grado se produjeron en el 3% de los pacientes y de Grado 3 en el 1% de los pacientes. Monitoree la fibrilación auricular y el aleteo auricular y trate según corresponda.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

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 Tratamiento</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 Tratamiento</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 Tratamiento</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Evite la administración concomitante de inductores fuertes del CYP3A con Calquence. • Si no se puede evitar un inductor fuerte del CYP3A, aumente la dosis de acalabrutinib a 200 mg dos veces al día. 	
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 Tratamiento</i>	Antiácidos	Dosificación por separado durante por lo menos 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 .

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo

Resumen del Riesgo

Sobre la base de los hallazgos en animales, cuando se administra a mujeres embarazadas **Calquence** puede causar daño fetal. No hay datos disponibles en mujeres embarazadas para informar el riesgo asociado con el medicamento. En estudios de reproducción animal, la administración de acalabrutinib a conejas preñadas durante la organogénesis resultó en un crecimiento fetal reducido a exposiciones maternas (ABC) de aproximadamente 4 veces las exposiciones en pacientes a la dosis recomendada de 100 mg dos veces al día (ver *Datos*). Aconsejar a las mujeres embarazadas acerca del riesgo potencial para un feto.

En la población indicada se desconoce el riesgo estimado de antecedentes de defectos de nacimiento importantes y de abortos espontáneos. Todos los embarazos tienen un riesgo previo 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 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 16 veces el ABC en pacientes a la dosis recomendada de 100 mg dos veces al día. 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 4 veces el ABC en pacientes a 100 mg dos veces al día.

Lactancia

Resumen del Riesgo

No hay datos disponibles con respecto a la presencia de acalabrutinib o su metabolito activo en la leche humana, 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 en un niño amamantado de **Calquence**, recomiende a las mujeres que amamantan que no amamenten mientras toman **Calquence** y durante por lo menos 2 semanas después de la dosis final.

Uso Pediátrico

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

Uso Geriátrico

Ochenta (64,5%) de los 124 pacientes con LCM en los ensayos clínicos de **Calquence** tenían 65 años de edad o más y 32 pacientes (25,8%) tenían 75 años de edad o más. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la seguridad o eficacia entre pacientes \geq 65 años y menores.

REACCIONES ADVERSAS:

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

- Hemorragia
- Infección
- Citopenias
- Segundas Neoplasias Malignas
- 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 de seguridad descritos en esta sección reflejan la exposición a **Calquence** (100 mg dos veces al día) en 124 pacientes con LCM tratados 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, cefalea, neutropenia, diarrea, fatiga, mialgia y hematomas. La severidad de Grado 1 para los eventos no hematológicos más frecuentes fue la siguiente: cefalea (25%), diarrea (16%), fatiga (20%), mialgia (15%) y hematomas (19%). La reacción adversa no hematológica de Grado ≥ 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 categoría de frecuencia de las reacciones adversas observada 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 LY-004

Reacciones Adversas por Sistema Corporal	CALQUENCE 100 mg dos veces al día 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/ Hematoma [†]	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/ Hematoma: 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 LY-004

Reacciones Adversas Hematológicas	CALQUENCE 100 mg dos veces al día 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.

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 apoyo 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 entre 15°C y 25°C.

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 60 cápsulas.

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

Elaborado y acondicionado en: AstraZeneca AB – Gärtunavägen, SE-151 85, Södertälje, Suecia

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° XX.XXX. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

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

Fecha de última revisión:
Disposición ANMAT N°



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: 46019115 Prospecto para prescribir

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.04 18:40:54 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.04 18:40:55 -0300'

**PROYECTO DE PROSPECTO
(Información para el paciente)**

Calquence®
Acalabrutinib 100 mg
Cápsulas

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Venta bajo receta archivada

Industria Sueca

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.

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

Para qué se utiliza Calquence®

Calquence es un inhibidor de quinasas indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) que han recibido por lo menos una terapia previa.

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 proveedor de atención médica 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.
- 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**.

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 proveedor de atención médica le indique que lo tome.
- No cambie su dosis ni deje de tomar **Calquence** a menos que su proveedor de atención médica se lo indique.
- Si usted desarrolla ciertos efectos secundarios su proveedor de atención médica 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 H 2), 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 proveedor de atención médica 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
 - vomita 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
- Las **infecciones** se pueden producir durante el tratamiento con **Calquence®**. Estas infecciones pueden ser serias y pueden conducir a la muerte. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene fiebre, escalofríos o síntomas similares a los de la gripe.
 - **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 proveedor de atención médica 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.
 - Los **problemas del ritmo cardíaco (fibrilación auricular y aleteo auricular)** se han producido en personas tratadas con **Calquence®**. Informe a su proveedor de atención médica 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 que se indica en el envase.

Conserve **Calquence®** a temperatura ambiente entre 15 °C a 30 °C).

MANTENGA CALQUENCE 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.

Presentaciones de Calquence®: 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-151 85, Södertälje, Suecia

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° XX.XXX. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

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

Fecha de última revisión:
Disposición ANMAT N°



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: 46019115 Proyecto de Prospecto

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.04 18:33:16 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.04 18:33:17 -03'00'



CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL
REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES
CERTIFICADO Nº **59002**

EX-2018-46019115-APN-DGA#ANMAT

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite REGISTRO BAJO CONDICIONES ESPECIALES, por ASTRAZENECA S.A., se autoriza la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: CALQUENCE

Nombre/s genérico/s: ACALABRUTINIB

Nombre o razón social: ASTRAZENECA S.A.

Lugar/es elaborador/es: ASTRAZENECA AB – Gärtunavägen, SE-151 85, Södertälje, Suecia.

País de Origen: SUECIA

País de procedencia: SUECIA

País de Consumo: E.E.U.U.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km.10,
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

Forma farmacéutica: CÁPSULAS

Nombre comercial: CALQUENCE

Indicación/es autorizada/s: PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO (LCM) QUE HAN RECIBIDO POR LO MENOS UNA TERAPIA PREVIA.

Concentración/es: 100 MG.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

IFA: ACALABRUTINIB

Excipientes: ACALABRUTINIB 100 MG, CELULA MICROCRISTALINA SILICIFICADA 66 MG (CÁPSULA), ALMIDÓN PARCIALMENTE PREGELATINIZADO 66 MG (CÁPSULA), GLICOLATO SÓDICO DE ALMIDÓN 6 MG (CÁPSULA), ESTERATO DE MAGNESIO 2 MG (CÁPSULA).

Origen del producto: SINTÉTICO

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLÍSTER ALU/ALU.

Presentación: ENVASE CON 60 CÁPSULAS (6 BLISTER DE 10 CÁPSULAS CADA UNO).

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 60 CÁPSULAS.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15°C A 25°C.

Autorizado BAJO CONDICIONES ESPECIALES.

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km.10,
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Secretaría de Gobierno de Salud
ANMAT

Ref: Solicitud de troquel

ASTRAZENECA S.A.

Dirección Técnica

Atento lo solicitado, esta Dirección informa que el número de troquel que se otorga para el producto CALQUENCE / ACALABRUTINIB, Certificado N° 59.002, de acuerdo con el siguiente detalle, es:

Forma farmacéutica	Concentración	Número de troquel
Cápsulas	100 mg	657055

DIRECCIÓN DE GESTIÓN DE INFORMACIÓN TÉCNICA

DEPARTAMENTO DE REGISTRO

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 18 de julio de 2019

slm

BIOQ. CLAUDIA A. BARLARO
Jefe del Departamento de Registro
Dirección de Gestión de Información Técnica
A.N.M.A.T.



MEDICAMENTO DESTINADO A SER UTILIZADO ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES EXPERIMENTADOS EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO (LCM) QUE HAN RECIBIDO POR LO MENOS UNA TERAPIA PREVIA.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se Extiende a la firma ASTRAZENECA S.A. el presente Certificado con Vigencia de un (1) año a partir de la fecha de la Disposición Autorizante.

EX-2018-46019115-APN-DGA#ANMAT

5735

17 JUL 2019

Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km.10,
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé