



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-35687415- -APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2020-35687415- -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 corrección de errores materiales que se habrían deslizado en la Disposición DI-2020-3549-APN-ANMAT#MS, por la cual se autorizan nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente y nueva indicación para la especialidad medicinal denominada CALQUENCE / ACALABRUTINIB, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS / ACALABRUTINIB 100 mg, Certificado N° 59.002.

Que los errores detectados recaen en el tercer párrafo del considerando, en el prospecto e información para el paciente autorizados.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRÓNICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en la Disposición 4622/12.

Que dichos errores se consideran subsanables, en los términos de lo normado por el Artículo 101 del reglamento aprobado por Decreto N° 1759/72 (T.O. 2017).

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Rectifícase el error material detectado en el tercer párrafo del considerando de la Disposición DI-2020-3549-APN-ANMAT#MS, en donde dice “Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRÓNICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA’S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente”, debe decir: “Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRÓNICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en la Disposición 4622/12”.

ARTÍCULO 2º.- Rectifícanse los errores materiales detectados en la Disposición DI-2020-3529-APN-ANMAT#MS y sustitúyase el prospecto por el obrante en el documento IF-2020-57994508-APN-DERM#ANMAT y la información para el paciente por el obrante en el documento IF-2020-57994612-APN-DERM#ANMAT.

ARTÍCULO 3º. – 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.

ARTÍCULO 4º.- Regístrese; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntamente con el prospecto e información para el paciente. Cumplido, archívese.

EX-2020-35687415- -APN-DGA#ANMAT

**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 tirosina quinasa de Bruton

Código ATC: L01 XE

**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,  $\geq 10$  mseg).

Farm. Andrea Aranguren  
Co-Directora Técnica  
AstraZeneca S.A.  
M.P. 21354

IF-2020-13674906-3-APN-DGA#ANMAT

**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<sub>máx</sub>) 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<sub>máx</sub>) 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<sub>máx</sub> resultante disminuyó en un 73% y el T<sub>máx</sub> 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<sub>ee</sub>) 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<sub>1/2</sub>) 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  $\geq 30$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>, estimada por MDRD). La PK de acalabrutinib no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia renal severa (TFGe  $< 29$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>, 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<sub>máx</sub> 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<sub>máx</sub> 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<sub>máx</sub> 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 es sustrato de ANMAT OATP1B1 ni de OATP1B3.

Revisión interna AZ: 11-feb-2020  
FDA Nov-19



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**<sup>®</sup> 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  $\geq 5$  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**<sup>®</sup> 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
<b>Tasa de Respuesta Global (TRG)*</b>		
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]
<b>Duración de la respuesta (DR)</b>		
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

Revisión interna AZ: 11-feb-2020  
FDA Nov-19

IF-2020-13674906-APN-DGA#ANMAT

Farm. Andrea Aranguren

Co-Directora Técnica

AstraZeneca S.A.

M.N. 17635

M.P. 21354



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

#### Linfocitosis

Después del inicio de **Calquence**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> en pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) se demostró en dos ensayos aleatorizados controlados. La indicación para **Calquence**<sup>®</sup> incluye también pacientes con LLCp, ya que es la misma enfermedad.

#### *ELEVATE – TN*

La eficacia de **Calquence**<sup>®</sup> se evaluó en el estudio ELEVATE-TN, aleatorizado, multicéntrico, abierto, controlado, con 3 brazos: **Calquence**<sup>®</sup> en combinación con obinutuzumab, **Calquence**<sup>®</sup> 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  $\leq$  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**<sup>®</sup> en combinación con obinutuzumab (**Calquence**<sup>®</sup> + **G**): se administró **Calquence**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> en monoterapia: se administró **Calquence**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> + **G**, 179 pacientes a **Calquence**<sup>®</sup> 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.

Farm. Andrea Aranguren  
Co-Directora Técnica  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 17635  
M.P. 21354

IF-2020-13674906-APN/DGA#ANMAT



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.

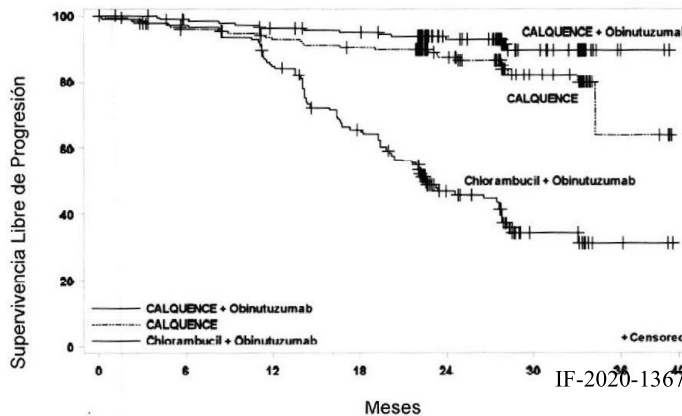
**Tabla 2. Resultados de eficacia evaluada por el CIR en pacientes con LLC – población IDT (ELEVATE-TN)**

	Calquence® con obinutuzumab N= 179	Calquence® monoterapia N= 179	Obinutuzumab con clorambucilo N= 177
<b>Supervivencia Libre de Progresión<sup>a</sup></b>			
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 <sup>b</sup>	NA	NA (34, NE)	22,6 (20, 28)
HR <sup>c</sup> (IC 95%)	0.10 (0.06, 0.17)	0.20 (0.13, 0.30)	-
Valor p <sup>d</sup>	< 0,0001	< 0,0001	-
<b>Tasa de respuesta global<sup>a</sup> (RC + RCi + RPn + RP)</b>			
TRG, n (%)	168 (94)	153 (86)	139 (79)
(95% IC)	(89, 97)	(80, 90)	(72, 84)
Valor p <sup>e</sup>	< 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**



Farm. Andrea Aranguren  
Co-Directora Técnica  
ANMAT S.A.  
M.N. 17635  
M.P. 21354

Número de riesgo

Calquence® + Obinutuzumab	179	176	170	168	163	160	159	155	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

Con una mediana de seguimiento de 28,3 meses, la mediana de sobrevida 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 via oral aproximadamente cada 12 hs hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, en combinación con 8 infusiones de rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> endovenoso el día 1 del ciclo 1, seguido por 500 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> endovenoso (día 1 y día 2 de cada ciclo, ciclos de 28 días), en combinación con rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> endovenoso el día 1 del ciclo 1, seguido de 500 mg/m<sup>2</sup> 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 sobrevida global entre las dos ramas de tratamiento.

IF-2020-13674906-APN-DGA#ANMAT



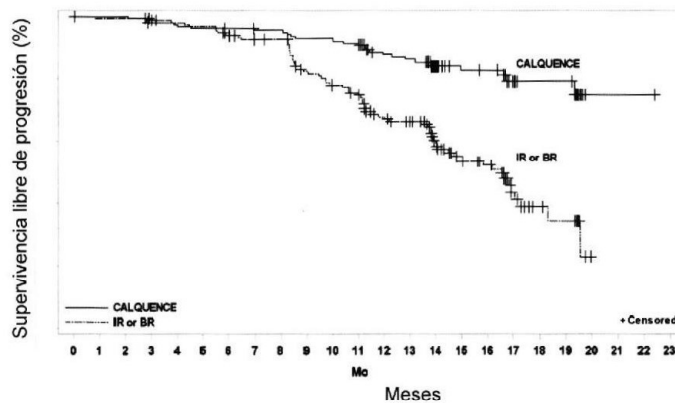
**Tabla 3. Resultados de eficacia evaluada por el CRI en pacientes con LLC recaída o refractaria – Población IDT (ASCEND)**

	<b>Calquence® monoterapia N= 155</b>	<b>Elección del investigador: Idelalisib + Rituximab/Bendamustina + Rituximab N= 155</b>
<b>Supervivencia Libre de Progresión<sup>a</sup></b>		
Número de eventos n (%)	27 (17)	68 (44)
Progresión de la enfermedad, n	19	59
Muertes, n	8	9
Mediana (IC 95%), meses <sup>b</sup>	NA (NA, NA)	16,5 (14,0, 17,1)
HR (IC 95%) <sup>c</sup>	0.31 (0.20, 0.49)	
Valor de p <sup>d</sup>	< 0,0001	
<b>Tasa de respuesta global (RC + RCi + RPn + RP)<sup>a, e</sup></b>		
TRG, n (%) <sup>e</sup>	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 ( $\alpha$ ) 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	0	0	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 <b>Calquence®</b> . Una vez que la toxicidad se haya resuelto a Grado 1 o al nivel basal, la terapia con <b>Calquence®</b> se puede reanudar a 100 mg aproximadamente cada 12 hs.
	Tercera	Interrumpa <b>Calquence®</b> . Una vez que la toxicidad se haya resuelto a Grado 1 o al nivel basal, la terapia con <b>Calquence®</b> se puede reanudar a dosis reducida de 100 mg una vez al día.
	Cuarta	Discontinúe <b>Calquence®</b> .

Reacciones adversas clasificadas en grados por los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (CTCAE del NCI) versión 4.0B-2020-13674906-APN-DGA#ANMAT

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 <b>Calquence®</b> .
	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 <b>Calquence®</b> 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 infecciones oportunistas.

Revisión interna AZ: 11-feb-2020  
 FDA Nov-19





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**<sup>®</sup>. Hemorragias mayores (serias, de grado 3 o más, 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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup>, puede aumentar el riesgo de hemorragias. En ensayos clínicos, hemorragias mayores ocurrieron en el 2,7% de los pacientes tomando **Calquence**<sup>®</sup> sin agentes antitrombóticos y en el 3,6% de los pacientes tomando **Calquence**<sup>®</sup> con agentes antitrombóticos.

Considerar los riesgos y beneficios de coadministrar **Calquence**<sup>®</sup> junto a agentes antitrombóticos.

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

Considerar los riesgos y beneficios de suspender **Calquence**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup>. 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**<sup>®</sup> en ensayos clínicos. La segunda neoplasia primaria más 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**<sup>®</sup>, 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"> <li>La administración concomitante de <b>Calquence</b><sup>®</sup> con un inhibidor fuerte del CYP3A (itraconazol) aumentó las concentraciones plasmáticas de acalabrutinib (ver <i>Propiedades Farmacocinéticas</i>)</li> <li>El aumento de las concentraciones de acalabrutinib puede provocar un aumento de la toxicidad.</li> </ul>
<i>Prevención o Manejo</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evite la administración concomitante de inhibidores fuertes del CYP3A con <b>Calquence</b><sup>®</sup>.</li> <li>Alternativamente, si el inhibidor se utilizará a corto plazo interrumpa <b>Calquence</b><sup>®</sup> (ver <i>Posología y Administración</i>).</li> </ul>

Revisión interna AZ: 11-feb-2020  
FDA Nov-19

Página 11 de 21 / Página 35 de 293

IF-2020-13674906-APN-DGA-ANMAT  
Farm. Andrés Aranguren  
Co-Directora Técnica  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 17635  
M.P. 21354



Inhibidores Moderados del CYP3A		
<i>Impacto Clínico</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>La administración concomitante de <b>Calquence</b><sup>®</sup> con un inhibidor moderado del CYP3A puede aumentar las concentraciones plasmáticas de acalabrutinib (ver <i>Propiedades Farmacocinéticas</i>)</li> <li>El aumento de las concentraciones de acalabrutinib puede provocar un aumento de la toxicidad.</li> </ul>	
<i>Prevención o Manejo</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cuando <b>Calquence</b><sup>®</sup> se administra de forma concomitante con inhibidores moderados del CYP3A, reduzca la dosis de acalabrutinib a 100 mg una vez al día.</li> </ul>	
Inductores Fuertes del CYP3A		
<i>Impacto Clínico</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>La administración concomitante de <b>Calquence</b><sup>®</sup> con un inductor fuerte del CYP3A (rifampicina) disminuyó las concentraciones plasmáticas de acalabrutinib (ver <i>Propiedades Farmacocinéticas</i>).</li> <li>La disminución de las concentraciones de acalabrutinib puede reducir la actividad de <b>Calquence</b><sup>®</sup>.</li> </ul>	
<i>Prevención o Manejo</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evite la administración concomitante de inductores fuertes del CYP3A con <b>Calquence</b><sup>®</sup>.</li> <li>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.</li> </ul>	
Agentes Reductores del Ácido Gástrico		
<i>Impacto Clínico</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>La administración concomitante de <b>Calquence</b><sup>®</sup> 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>)</li> <li>La disminución de las concentraciones de acalabrutinib puede reducir la actividad de <b>Calquence</b><sup>®</sup>.</li> <li>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).</li> </ul>	
<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 <b>Calquence</b> <sup>®</sup> 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 <b>Calquence</b> <sup>®</sup> .

#### Uso en Poblaciones especiales

##### Fertilidad, embarazo y lactancia:

##### Embarazo

##### Resumen del Riesgo

Sobre la base de los hallazgos en animales, **Calquence**<sup>®</sup> 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.

Revisión interna AZ: 11-feb-2020  
FDA Nov-19



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**<sup>®</sup> en un niño amamantado, recomiende a las mujeres que no amamenten mientras toman **Calquence**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup>.

##### Anticoncepción

##### Mujeres

**Calquence**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> y durante por lo menos 1 semana después de la última dosis de **Calquence**<sup>®</sup>. 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.

Revisión interna AZ: 11-feb-2020  
FDA Nov-19

#### Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de **Calquence**<sup>®</sup> en pacientes pediátricos.

#### Uso Geriátrico

De 929 pacientes con LLC o LCM en ensayos clínicos de **Calquence**<sup>®</sup>, 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**<sup>®</sup> en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se evaluó la seguridad de **Calquence**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 100 mg aproximadamente cada doce horas en 1029 pacientes con neoplasias hematológicas. El tratamiento incluye **Calquence**<sup>®</sup> en monoterapia en 820 pacientes en 6 ensayos, y **Calquence**<sup>®</sup> con obinutuzumab en 209 pacientes en 2 ensayos. Entre estos receptores de **Calquence**<sup>®</sup>, 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 descritos en esta sección reflejan la exposición a **Calquence**<sup>®</sup> (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**<sup>®</sup> fue de 16,6 (rango de 0,1 a 26,6) meses. Un total de 91 (73,4%) pacientes fueron tratados con **Calquence**<sup>®</sup> 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.

Revisión interna AZ: 11-feb-2020  
FDA Nov-19

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 $\geq$ 3 (%)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Cefalea	39	1,6
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Diarrea	31	3,2
Náuseas	19	0,8
Dolor abdominal	15	1,6
Estreñimiento	15	-
Vómitos	13	1,6
<b>Trastornos Generales</b>		
Fatiga	28	0,8
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
Mialgia	21	0,8
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
Hematomas†	21	-
Erupción cutánea†	18	0,8
<b>Trastornos vasculares</b>		
Hemorragia†	8	0,8
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>		
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 $\geq$ 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)

IF-2020-13674906-APN-DGA#ANMAT

Farm. Andrea Aranguren  
Co-Directora Técnica  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 17635  
M.P. 21354



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**<sup>®</sup> más obinutuzumab (**Calquence**<sup>®</sup> + **G**), **Calquence**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> + **G** fueron tratados con **Calquence**<sup>®</sup> y obinutuzumab en combinación durante 6 ciclos, luego con **Calquence**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> monoterapia recibieron **Calquence**<sup>®</sup> 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  $\geq 65$  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  $\leq 3$  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**<sup>®</sup> en el brazo de **Calquence**<sup>®</sup> + **G** y **Calquence**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> + **G** recibieron por lo menos 6 ciclos de obinutuzumab.

En los brazos de tratamiento de **Calquence**<sup>®</sup> + **G** y **Calquence**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> + **G** y 32% en el brazo de **Calquence**<sup>®</sup> en monoterapia, con mayor frecuencia debido a eventos de neumonía (2,8% a 7%).

En el brazo de **Calquence**<sup>®</sup> + **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**<sup>®</sup> en el 7% de los pacientes. En el brazo de **Calquence**<sup>®</sup> 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.

  
Farm. Andrea Aranguren  
Co-Directora Técnica  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 17635  
M.P. 21554

IF-2020-13674906-APN-DGA#ANMAT

**Tabla 4: Reacciones Adversas Frecuentes (≥ 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 (%)
<b>Infecciones</b>						
Infección†	69	22‡	65	14‡	46	13‡
Infección del tracto respiratorio superiorª	39	2,8	35	0	17	1,2
Infección del tracto respiratorio inferiorᵇ	24	8	18	4,5	7	1,8
Infección del tracto urinario	15	1,7	15	2,8	5	0,6
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático§</b>						
Neutropeniaᶜ	53	37	23	13	78	50
Anemiaᵈ	52	12	53	10	54	14
Trombocitopeniaᵉ	51	12	32	3,4	61	16
Linfocitosisᶠ	12	11	16	15	0,6	0,6
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>						
Cefalea	40	1,1	39	1,1	12	0
Mareos	20	0	12	0	7	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>						
Diarrea	39	4,5	35	0,6	21	1,8
Náuseas	20	0	22	0	31	0
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>						
Dolor musculoesqueléticoᵍ	37	2,2	32	1,1	16	2,4
Artralgias	22	1,1	16	0,6	4,7	1,2
<b>Trastornos generales y reacciones en el sitio de aplicación</b>						
Fatigaᵃ	34	2,2	23	1,1	24	1,2
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>						
Hematomaᵃ	31	0	21	0	5	0
Erupción cutáneaᵃ	26	2,2	25	0,6	9	0,6
<b>Trastornos vasculares</b>						
Hemorragiaᵃ	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

IF-2020-13674906-APN-DGA-ANMAT  
 Farm. Andrea Aranguren  
 AstraZeneca S.A.  
 M.N. 17635  
 M.P. 21354

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 <sup>*,a</sup>	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.

Farm. Andrea Aranguren  
IF-2020-13674906-APN-DGA#ANMAT  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 17635  
M.P. 21354



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 por sistema órganos*	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 (%)
<b>Infecciones</b>						
Infección <sup>†</sup>	56	15*	65	28*	49	11
Infección del tracto respiratorio superior <sup>‡</sup>	29	1,9	26	3,4	17	2,9
Infección del tracto respiratorio inferior <sup>‡</sup>	23	6	26	15	14	6
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático<sup>§</sup></b>						
Neutropenia <sup>¶</sup>	48	23	79	53	80	40
Anemia <sup>¶</sup>	47	15	45	8	57	17
Trombocitopenia <sup>¶</sup>	33	6	41	13	54	6
Linfocitosis <sup>¶</sup>	26	19	23	18	2,9	2,9
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>						
Cefalea	22	0,6	6	0	0	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>						
Diarrea <sup>¶</sup>	18	1,3	49	25	14	0
<b>Trastornos vasculares</b>						
Hemorragia <sup>¶</sup>	16	1,3	5	1,7	6	2,9
<b>Trastornos generales</b>						
Fatiga <sup>¶</sup>	15	1,9	13	0,8	31	6
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>						
Dolor musculoesquelético <sup>¶</sup>	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 Calquence® + Bendamustina + 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* <sup>a</sup>	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

<sup>a</sup> 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 entre 15°C y 25°C.

Revisión interna AZ: 11-feb-2020

FDA Nov-19

IF-2020-13674906-APN-DGA#ANMAT

Farm. Anál. y Aud. de  
Co-Directora Técnica  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 17635  
M.P. 21354



41

**PRESENTACION:**

Envases conteniendo 60 cápsulas.

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

Elaborado y acondicionado en: AstraZeneca AB – Gärtnavägen, 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° 59.002. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

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

Fecha de última revisión:

Disposición ANMAT N°

  
Farm. Andrea Aranguren  
Co-Directora Técnica  
M.N. 17635  
M.P. 21354

IF-2020-13674906-AR-DGA-ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-35687415- -APN-DGA#ANMAT prospecto prod CALQUENCE

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 21 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.09.01 18:32:58 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.09.01 18:33:03 -03:00

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

**Calquence®  
Acalabrutinib 100 mg  
Cápsulas**

**AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES**

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).

Revisión interna AZ: 11-feb-2020  
FDA Nov-19

Página 1 de 4

IF-2020-33624908-APN-DGJAMANNM-T

  
Farm. Andrea Aranguren  
Co-Directora Técnica  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 17635  
M.P. 21934



**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.

Revisión interna AZ: 11-feb-2020  
FDA Nov-19

Página 2 de 4

IF-2020-33624908-APN-DICAMINMAT  
Fam. And. Anguren  
Co-Directora Técnica  
M.N. 17635  
M.P. 21354

**Si utiliza más Calquence® del que debe**

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.

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 o 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:**

Revisión interna AZ: 11-feb-2020  
FDA Nov-19

Página 3 de 4

IF-2020-33624908-APN-DGIA/ANMAT

  
Fam. Ana María Aranguren  
Co-Directora Técnica  
M. N. 17635  
M. P. 21354



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

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de **Calquence**<sup>®</sup>.

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<sup>®</sup>

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

Conserve **Calquence**<sup>®</sup> a temperatura ambiente entre 15 °C y 25 °C.

**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<sup>®</sup>

- 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 – Gärtnavägen, 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° 59.002. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

**Calquence**<sup>®</sup> es una marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:  
Disposición ANMAT N°

Revisión interna AZ: 11-feb-2020  
FDA Nov-19

Página 4 de 4

IF-2020-33624908-APN-DICIA-ANMAT  
Farm. Andrea Aranguren  
Co-Directora Técnica  
M.N. 17635  
M.P. 21354





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-35687415- -APN-DGA#ANMAT información paciente prod CALQUENCE

---

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.09.01 18:33:22 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.09.01 18:33:23 -03:00