



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

Disposición

Número: DI-2024-6009-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 8 de Julio de 2024

Referencia: 1-0047-2000-000755-23-8

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000755-23-8 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA, y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIOS JAYOR SRL solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS JAYOR SRL 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 ACALASTATERA y nombre/s genérico/s ACALABRUTINIB, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIOS JAYOR SRL.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 02/11/2023 13:49:32, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION01.PDF - 02/11/2023 13:49:32, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 02/11/2023 13:49:32, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 02/11/2023 13:49:32.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración 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.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma LABORATORIOS JAYOR SRL deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 26/03/2024 11:45:25 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan

de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000755-23-8

rl

Digitally signed by BISIO Nelida Agustina
Date: 2024.07.08 15:47:39 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Nelida Agustina Bisio
Administradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

**ACALASTATERA
ACALABRUTINIB 100 MG
CAPSULAS DURAS
Vía Oral**

**Venta bajo receta archivada
Industria Argentina**

60 cápsulas

Cada cápsula dura contiene: Acalabrutinib 100 mg. Excipientes: celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, almidón glicolato sódico, colorante amarillo de quinolina (D&C N°10) (CI47005), Colorante amarillo FD&C N°6 sunset yellow (CI 45410), Dióxido de titanio y gelatina.

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones: Ver prospecto adjunto.

Conservar a una temperatura ambiente hasta 25 °C, en su envase original.

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

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° _____

Laboratorios Jayor S.R.L

Calle 2 N° 61, Parque Industrial Pilar, Partido de Pilar, Pcia de Buenos Aires

Director Técnico: Luciano Martín, Farmacéutico.

Elaborado y acondicionado en: Eczane Pharma S.A. Laprida 43, Avellaneda, Pcia de Buenos Aires.

Lote:

Vencimiento:

Firmado digitalmente por: BUZZO
Bernardette
Fecha y hora: 02.11.2023
07:24:01



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

Firmado digitalmente por: MARTIN
Luciano
Fecha y hora: 02.11.2023 08:13:00

ACALASTATERA

ACALABRUTINIB 100 mg

CÁPSULAS

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento porque contiene información importante para usted.

- 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 solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. Que es ACALASTATERA y para que se utiliza
2. Que necesita saber antes de utilizar ACALASTATERA
3. Como utilizar ACALASTATERA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de ACALASTATERA
6. Contenidos del envase e información adicional

1. Que es ACALASTATERA y para que se utiliza

ACALASTATERA es un medicamento recetado que se utiliza para tratar:

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 (LLPC)

Como funciona: ACALASTATERA actúa bloqueando la BTK, una proteína del cuerpo que ayuda a estas células cancerosas a crecer y sobrevivir. Al bloquear la BTK, ACALASTATERA ayuda a matar y puede reducir el número de células cancerosas lo que puede frenar el empeoramiento de la enfermedad. Si tiene alguna pregunta sobre cómo actúa ACALASTATERA o por qué se le ha recetado este medicamento, consulte a su médico.

2. Que necesita saber antes de utilizar ACALASTATERA

No tome Acalastatera

Si es alérgico al acalabrutinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento.

Advertencias y precauciones

Antes de tomar ACALASTATERA, 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 ACALASTATERA por cualquier procedimiento médico, quirúrgico o dental planeado.
- ha tenido alguna vez hematomas o hemorragias anormales o está tomando algún medicamento o suplemento que aumente el riesgo de hemorragia
- Tiene o tuvo problemas con el ritmo cardíaco
- Tiene una infección
- Tiene o tuvo infección por el virus de la hepatitis B (VHB)
- Esta embarazada o planea quedar embarazada ACALASTATERA puede dañar a su bebe 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 ACALASTATERA.
- Las mujeres que puedan quedar embarazadas deben usar un método de control de la natalidad efectivo (anticonceptivo) durante el tratamiento con ACALASTATERA y durante por lo menos 1 semana después de la última dosis de ACALASTATERA.
- Si esta amamantando o planea amamantar, No se sabe si ACALASTATERA pasa a la leche materna. No amamante durante el tratamiento con ACALASTATERA y durante 2 semanas después de su dosis final de ACALASTATERA.

Consulte a su médico si desarrolla una nueva lesión o cualquier cambio en la apariencia de un área de la piel, ya que tiene un alto riesgo de desarrollar cáncer de piel. Use protección solar y realice examen regular de la piel.

Durante el tratamiento, su médico le hará análisis de sangre para comprobar el recuento de células sanguíneas cuando sea necesario.

Niños y adolescentes No administre este medicamento a niños o adolescentes menores de 18 años. Esto es porque no se ha estudiado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y ACALASTATERA

Informe a su médico, si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, especialmente si está tomando cualquiera de los siguientes:

- antibióticos para infecciones bacterianas, como claritromicina.
- medicamentos para las infecciones por hongos, como posaconazol, itraconazol o voriconazol
- ketoconazol, un medicamento para cuando el organismo produce demasiado cortisol (síndrome de Cushing).
- medicamentos para la infección por el VIH - como indinavir y ritonavir
- medicamentos para la hepatitis C - como telaprevir
- rifampicina - un antibiótico para las infecciones bacterianas (Tuberculosis).
- medicamento para las migrañas -ergotamina
- medicamento para los niveles bajos de sodio en sangre – conivaptán
- medicamento para los niveles elevados de azúcar en la sangre – metformina
- medicamento para prevenir el rechazo de órganos - ciclosporina
- medicamentos para las convulsiones o la epilepsia- como carbamazepina o fenitoína imozida - un medicamento utilizado para el síndrome de Tourette (afección que causa movimientos incontrolados y emisiones repentinas de palabras y sonidos)
- hipérico (hierba de San Juan) - un medicamento a base de plantas que se utiliza para la depresión.
- teofilina - medicamento utilizado para los pitidos en la respiración, la dificultad para respirar y la opresión en el pecho.
- agentes que disminuyen la acidez del estómago:
 - metotrexato – un medicamento para enfermedades como la artritis reumatoide, psoriasis y colitis ulcerosa, que son causadas cuando hay problemas en el sistema inmune. Este medicamento se debe tomar al menos 6 horas antes o después de ACALASTATERA.

Medicamentos que aumentan el riesgo de hemorragia

ACALASTATERA puede hacer que sangre más fácilmente. Informe a su médico si toma otros medicamentos que aumentan el riesgo de hemorragia:

- Antiplaquetarios (que impiden la formación de coágulos) como el ácido acetilsalicílico y el clopidogrel
- Anticoagulantes (diluyentes de la sangre) como la warfarina o la enoxaparina

Embarazo: si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Esto es porque este medicamento puede dañar al feto.

Lactancia: No dé el pecho durante el tratamiento con ACALASTATERA y hasta 2 días después de que haya recibido la última dosis de ACALASTATERA. No se sabe si ACALASTATERA se excreta en la leche materna

3. Como tomar ACALASTATERA

ACALASTATERA solo se lo recetará un médico con experiencia en el uso de medicamentos para el cáncer. Siga exactamente las instrucciones de administración de ACALASTATERA indicadas por su médico.

Qué cantidad debe tomar

- La dosis habitual es de una cápsula (100 mg) dos veces al día. Tome las dosis con unas 12 horas de diferencia.

Cómo tomar ACALASTATERA

- Trague la cápsula entera con agua, aproximadamente a la misma hora todos los días.
- No mastique, disuelva ni abra las cápsulas, ya que esto puede cambiar la velocidad a la que entra el medicamento en su organismo.
- Puede tomar ACALASTATERA con alimentos o entre las comidas.

Si olvidó tomar ACALASTATERA

- Si han pasado menos de 3 horas de la hora habitual de la toma, tome la dosis olvidada inmediatamente. Tome la dosis siguiente a la hora habitual.
- Si han pasado más de 3 horas de la hora habitual de la toma, sátese la dosis olvidada. Tome la dosis siguiente a la hora habitual.
- No tome una dosis doble de ACALASTATERA para compensar la dosis olvidada. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico

Si toma más ACALASTATERA del que debe Si ha tomado más ACALASTATERA del que debiera, consulte a un médico o acuda inmediatamente al hospital más cercano. Lleve consigo las cápsulas y este prospecto.

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) 4952-6666/2247

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

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

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Deje de tomar ACALASTATERA y contacte con su médico o acuda a urgencias inmediatamente si nota cualquiera de los siguientes efectos adversos:

- Hemorragia. Los signos pueden ser deposiciones negras o con sangre, orina de color rosa o marrón, hemorragias nasales, hematomas, hemorragias inesperadas, vómitos o tos con sangre, mareo, debilidad, confusión.
- Infecciones: Los signos pueden incluir fiebre, escalofríos, sensación de debilidad o confusión, tos, dificultad para respirar [Neumonía, un efecto adverso muy frecuente (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas) o infecciones por Aspergillus, un efecto adverso poco frecuente (puede afectar hasta a 1 de cada 100 personas)].

Efectos adversos graves frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- frecuencia cardíaca rápida, latidos cardíacos perdidos, pulso débil o irregular, mareo, sensación de desmayo, molestias en el pecho o dificultad para respirar (signos de problemas del ritmo cardíaco, conocidos como fibrilación o aleteo auricular).

Efectos adversos graves poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas) fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos, confusión, dificultad para respirar, convulsiones, latidos cardíacos irregulares, orina oscura o turbia, cansancio inusual o dolor muscular o articular. Esto puede ser signo de un síndrome de lisis tumoral (SLT) - una afección causada por la rápida descomposición de las células cancerosas.

Otros efectos adversos

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- dolor muscular o articular
- dolor de cabeza
- erupción cutánea
- sensación de cansancio (fatiga), debilidad o falta de energía
- sensación de malestar en el estómago (náuseas), vómitos, dolor de estómago, estreñimiento (heces poco frecuentes o difíciles de evacuar), diarrea (heces frecuentes o sueltas)
- disminución del número de glóbulos rojos en sangre, disminución del número de neutrófilos (un tipo de glóbulos blancos de la sangre) o disminución del número de células que ayudan a coagular la sangre (plaquetas)

- mareo
- dolor de cabeza, presión en los ojos, nariz o zona de las mejillas (sinusitis)
- dolor de garganta y moqueo nasal (nasofaringitis)
- infección del tracto respiratorio superior
- infección del tracto urinario (dolor o sensación de ardor al orinar)
- nuevos cánceres, incluido cánceres de la piel, pueden aparecer durante el tratamiento con ACALASTATERA.

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- bronquitis (no requiere acción inmediata)
- herpes

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas)

- pérdida de memoria, problemas para pensar, dificultad para caminar o pérdida de la vista - estos pueden ser signos de una muy rara y grave infección cerebral, (Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva o LMP)
- fiebre, escalofríos, debilidad, confusión, malestar y coloración amarillenta de la piel o los ojos (ictericia) - estos pueden ser signos de que la hepatitis B (una infección hepática) se ha vuelto a activar
- linfocitosis (aumento del nivel normal de los linfocitos, un tipo de glóbulos blancos de la sangre)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

El producto ACALASTATERA cuenta con Plan de Gestión de Riesgos cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los pacientes.

5. Conservación de ACALASTATERA

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C, en su envase original.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de ACALASTATERA: El principio activo es acalabrutinib. Los demás componentes son: celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, almidón glicolato sódico, colorante amarillo de quinolina (D&C N°10) (CI47005); colorante amarillo FD&C N°6 sunset yellow (CI 45410), dióxido de titanio y gelatina

Las cápsulas son de color blanco y amarillo

Presentación: Envases conteniendo 60 cápsulas

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

“ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA”.

“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”

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N°

Laboratorios Jayor S.R.L

Calle 2 N° 61, Parque Industrial Pilar, Partido de Pilar, Pcia de Buenos Aires.

Teléfono: 11-5353-2130

Dirección Técnica: Luciano Martín, Farmacéutico.

Elaborado y acondicionado en: Eczane Pharm S.A. Laprida 43, Avellaneda, Pcia de Buenos Aires.

Última revisión: Septiembre 2023.

Firmado digitalmente por:
BUZZO Bernardette.
Fecha y hora: 02.11.2023
07:27:56

Firmado digitalmente por: MARTIN
Luciano
Fecha y hora: 02.11.2023 08:12:47

PROYECTO DE PROSPECTO

ACALASTATERA

ACALABRUTINIB 100 MG

Cápsulas

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

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

Cada cápsula contiene: Acalabrutinib 100 mg. Excipientes: celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, almidón glicolato sódico, colorante amarillo de quinolina (D&C N°10) (CI47005); colorante amarillo FD&C N°6 sunset yellow (CI 45410), dióxido de titanio y gelatina

ACCION TERAPEUTICA:

Grupo farmacoterapéutico: Otros Agentes Antineoplásicos. Inhibidor de tirosina quinasa de Bruton. Código ATC: L01 XE

INDICACIONES TERAPEUTICAS:

Acalabrutinib 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)

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

Dosis recomendada

Acalabrutinib como monoterapia

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

Acalabrutinib en combinación con Obinutuzumab

Para pacientes con LLC/LLCP no tratados previamente, la dosis recomendada de Acalabrutinib es de 100 mg por vía oral aproximadamente cada 12 horas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Iniciar Acalabrutinib 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 Acalabrutinib antes de Obinutuzumab cuando se administren en el mismo día.

Método de administración: Para administración oral

Aconseje a los pacientes que traguen la cápsula entera con agua. Aconseje a los pacientes que no abran, rompan ni mastiquen las cápsulas. Acalabrutinib se puede tomar con o sin alimentos.

Dosis Omitida: Si se omite una dosis de Acalabrutinib 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 Acalabrutinib para compensar la dosis omitida.

Modificaciones de la dosis por reacciones adversas

Las modificaciones de la dosis recomendada de Acalabrutinib para reacciones adversas de Grado 3 o superior se proporcionan en la Tabla 1

Tabla 1: Modificaciones de la Dosis Recomendadas por Reacciones Adversas*

Reacción adversa	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 la administración de Acalabrutinib. Una vez que la toxicidad se haya resuelto a Grado 1 o al nivel basal, la terapia con Acalabrutinib se puede reanudar a 100 mg aproximadamente cada 12 hs.
	Tercera	Interrumpa la administración de Acalabrutinib. Una vez que la toxicidad se haya resuelto a Grado 1 o al nivel basal, la terapia con Acalabrutinib se puede reanudar a dosis reducida a 100 mg una vez al día.
	Cuarta	Suspender el tratamiento con Acalabrutinib.

--	--	--

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

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

Dosis recomendadas por interacciones medicamentosas

Modificaciones de la Dosis para su Uso con inhibidores o Inductores del CYP3A4 y con reductores del ácido gástrico. Las modificaciones de la dosis recomendada se describen a continuación

Tabla 2: Modificaciones de la Dosis Recomendadas para su uso con inhibidores o Inductores de CYP3A4 y con reductores del ácido gástrico

	Medicamento Administrado de Forma Concomitante	Uso recomendado de Acabrutinib
Inhibidores de la CYP3A	Inhibidor fuerte de la CYP3A	Evitar el uso concomitante. Si estos inhibidores se administrarán a corto plazo (tales como antiinfecciosos por hasta siete días) Interrumpa Acabrutinib.
	Inhibidor moderado de la CYP3A	No es necesario ajustar la dosis. Vigilar estrechamente a los pacientes si toman inhibidores moderados de la CYP3A por si surgieran reacciones adversas
	Inhibidor débil de la CYP3A	No es necesario ajustar la dosis.
Inductores de la CYP3A	Inductor fuerte del CYP3A	Evitar el uso concomitante.
Reductores del ácido gástrico	Inhibidores de la bomba de protones	Evitar el uso concomitante.
	Antagonista del receptor H2	Tomar Acabrutinib 2 horas antes (o 10 horas después) de tomar el antagonista del receptor H2
	Antiácidos	Separar la toma de ambos medicamentos al menos 2 horas.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años): no es necesario ajustar la dosis.

Insuficiencia renal:

No se han realizado ensayos clínicos específicos en pacientes con insuficiencia renal. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina mayor de 30 ml/min). Se debe mantener la hidratación y vigilar periódicamente la concentración sérica de creatinina. Se debe administrar Acalabrutinib a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min) únicamente si el beneficio es mayor que el riesgo y se debe vigilar estrechamente a los pacientes por si presentaran signos de toxicidad. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave ni en pacientes en diálisis.

Dosis recomendada en insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clase A o B de Child-Pugh o bilirrubina total entre 1,5 y 3 veces el límite superior de la normalidad [LSN] y cualquier valor de AST). Sin embargo, se deben vigilar a los pacientes con insuficiencia hepática moderada por si presentaran signos de toxicidad. No se recomienda el uso de Acalabrutinib en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh o bilirrubina total mayor de 3 veces el LSN y cualquier valor de AST).

Población pediátrica: No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Acalabrutinib en niños y adolescentes de 0 a 18 años. No se dispone de datos.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS:

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 neoplasia 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 activación 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 msec).

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 2,5 veces la dosis en pacientes con neoplasia de células B. El área bajo la curva de la concentración plasmática (ABC) y la concentración plasmática máxima (cmax) 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 (Tmax) fue de 0,9 [0.5, 1.9] horas, y 1.6 [0.9, 2.7] horas para ACP-5862

Efectos 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 cmax resultante disminuyó en un 73% y el Tmax se retrasó en 1 – 2 horas.

Distribución

La unión reversible del 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 (Vee) 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 (t1/2) fue de 1 (59%) hora para acalabrutinib y 0,7 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 del 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 (21 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 a moderada (TFGe ≥ 30 mL/min/1.73m², estimada por MDRD). La PK de acalabrutinib no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia renal severa (TFGe <29 ml/min/1,73m², MDRD) o insuficiencia renal que requiere diálisis.

Insuficiencia Hepática

Acalabrutinib se metaboliza en el hígado. En un estudio de insuficiencia hepática, en comparación con sujetos con función hepática normal, la exposición a acalabrutinib (ABC) aumentó 1,9 veces en sujetos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A), 1, 5 veces en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) y 5,3 veces en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C). En base a un análisis de PK poblacional, no se observó una diferencia PK clínicamente relevante del metabolito ACP-5862, en sujetos con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C) comparado con sujeto con función hepática normal. No se observaron diferencias clínicamente relevantes de PK en acalabrutinib y ACP-5862 en pacientes con insuficiencia hepática leve a 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

Efectos 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_{max} 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, dilitiazem) mostraron que la administración concomitante aumento la c_{max} y el ABC de acalabrutinib aproximadamente 2-3 veces (Ver Interacciones farmacológicas)

Efectos 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_{max} 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) induce débilmente al CYP3A4.

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

Sistema de transporte del medicamento

Acalabrutinib y su metabolito activo ACO-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, AOT3 y OCT2, ni de los transportadores hepáticos OATP1B1 y OATP1B3. ACP-5862, sustrato de OATP1B1 ni de OATP1B3.

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

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

Acalabrutinib no inhibe a MATE1, mientras que ACP-5862 puede incrementar la exposición a sustratos de MATE1 (por ejemplo, metformina) administrados en forma concomitante, por inhibición de MATE1.

DATOS PRECLINICOS SOBRE SEGURIDAD

Carcinogenicidad:

Con acalabrutinib no se han realizado estudios de carcinogénesis.

Genotoxicidad, mutagenicidad y fototoxicidad:

Acalabrutinib no fue mutagénico en un ensayo de mutación bacteriana inversa (AMES), un ensayo In vitro de aberración cromosómica y un ensayo in vitro de micronúcleos de medula ósea de ratón.

Según los ensayos de fototoxicidad utilizando la línea celular 3T3 in vitro, se considera que acalabrutinib tiene un bajo riesgo de fototoxicidad en humanos

Toxicidad para la reproducción

En un estudio de fertilidad en ratas, no hubo efectos de acalabrutinib sobre 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.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Hemorragias

Se han producido acontecimientos hemorrágicos graves incluyendo hemorragias digestivas y del sistema nervioso central, algunos con desenlace mortal, en pacientes con neoplasias hematológicas malignas tratados con Acalabrutinib en monoterapia o en combinación con obinutuzumab. Estos acontecimientos se notificaron en pacientes con y sin trombocitopenia. En general, los acontecimientos hemorrágicos fueron menos graves, incluidos hematomas y petequias. No se conoce bien el mecanismo de los acontecimientos hemorrágicos. Los pacientes tratados con antitrombóticos pueden presentar un mayor riesgo de hemorragia. Hay que tener precaución con los antitrombóticos e intensificar la vigilancia de los signos de hemorragia cuando el uso

concomitante sea médicamente necesario. No se debe administrar warfarina u otros antagonistas de la vitamina K de manera concomitante con Acalabrutinib

Considerar los riesgos y beneficios de coadministrar Acalabrutinib junto a agentes antitrombóticos.

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

Considerar los riesgos y beneficios de suspender Acalabrutinib por 3-7 días antes y después de una cirugía, dependiendo de tipo de cirugía y del riesgo de sangrado.

Infecciones

Se han producido infecciones graves (bacterianas, víricas o fúngicas), incluyendo acontecimientos mortales, en pacientes con neoplasias hematológicas malignas tratados con Acalabrutinib en monoterapia o en combinación con obinutuzumab. Estas infecciones se produjeron mayoritariamente en ausencia de neutropenia de Grado 3 o 4, con infección neutropénica en el 1,9% de todos los pacientes. Se han notificado infecciones por reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) y del virus del herpes zóster (VHZ), aspergilosis y leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Reactivación vírica

Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes en tratamiento con Acalabrutinib. Antes de iniciar el tratamiento con Acalabrutinib debe comprobarse si existe infección por el virus de la hepatitis B (VHB). Si el paciente presenta serología positiva para la hepatitis B, se debe consultar a un hepatólogo antes de iniciar el tratamiento y se supervisará y atenderá al paciente siguiendo las directrices médicas locales para evitar la reactivación de la hepatitis B. Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), incluyendo acontecimientos mortales, tras el uso de Acalabrutinib en el contexto de un tratamiento inmunodepresor previo o concomitante. Los médicos deben tener en cuenta la LMP en el diagnóstico diferencial de los pacientes con signos o síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales nuevos o que hayan empeorado. Ante una sospecha de LMP se deben realizar las evaluaciones diagnósticas oportunas y suspender el tratamiento con Acalabrutinib hasta descartar LMP. En caso de duda, se considerará la derivación a un neurólogo y la realización de las pruebas diagnósticas adecuadas para la LMP, incluyendo resonancia magnética preferiblemente con contraste, análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) para detectar ADN del virus JC y evaluaciones neurológicas repetidas. En los pacientes con mayor riesgo de infecciones oportunistas se considerará la profilaxis conforme a las normas asistenciales. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección e instaurar tratamiento según indicación médica.

Citopenias

Se han producido citopenias de Grado 3 o 4 aparecidas durante el tratamiento, como neutropenia, anemia y trombocitopenia, en pacientes con neoplasias hematológicas malignas tratados con Acalabrutinib en monoterapia o en combinación con obinutuzumab. La vigilancia con hemograma completo se hará según indicación médica

Segundas Neoplasias primarias

Se han producido segundas neoplasias malignas primarias, incluidos cánceres cutáneos y extracutáneos, en pacientes con neoplasias hematológicas malignas tratados con Acalabrutinib en monoterapia o en combinación con obinutuzumab. Se han notificado frecuentemente cánceres de piel. Hay que vigilar a los pacientes para detectar la aparición de cáncer de piel y aconsejar medidas de protección frente a la exposición solar

Fibrilación y Aleteo Auricular

Se han producido casos de fibrilación o aleteo auricular en pacientes con neoplasias hematológicas malignas tratados con Acalabrutinib en monoterapia o en combinación con obinutuzumab. Se debe vigilar la aparición de síntomas de fibrilación o aleteo auricular (p. ej., palpitaciones, mareo, síncope, dolor torácico, disnea) y obtener un ECG según indicación médica. A los pacientes que presenten fibrilación auricular durante el tratamiento con Acalabrutinib, se les debe realizar una evaluación minuciosa del riesgo de enfermedad tromboembólica. En pacientes con alto riesgo de enfermedad tromboembólica, se debe considerar un tratamiento estrictamente controlado con anticoagulantes y opciones de tratamiento alternativas a Acalabrutinib.

INTERACCIONES FARMACOLOGICAS

Las principales interacciones farmacológicas y su manejo se describe en la Tabla 3.

Tabla 3. Interacciones Farmacológicas

Inhibidores fuertes del CYP3A	
Impacto clínico	<ul style="list-style-type: none"> - La administración concomitante de Acalabrutinib con un inhibidor fuerte del CYP3A (itraconazol) aumentó las concentraciones plasmáticas de acalabrutinib. - El aumento de las concentraciones de acalabrutinib puede provocar un aumento de la toxicidad.
Prevención o Manejo	<ul style="list-style-type: none"> - Evite la administración concomitante de inhibidores fuertes del CYP3A con Acalabrutinib. - Alternativamente si el inhibidor se utilizara a corto plazo, interrumpa Acalabrutinib (ver Posología y Administración)
Inhibidores Moderados del CYP3A	
Impacto Clínico	<ul style="list-style-type: none"> - La administración concomitante de Acalabrutinib con un inhibidor moderado del CYP3A (ej fluconazol) puede

	<p>aumentar las concentraciones plasmáticas de acalabrutinib.</p> <ul style="list-style-type: none"> - El aumento de las concentraciones de acalabrutinib puede provocar un aumento de la toxicidad. 	
Prevencción o Manejo	<ul style="list-style-type: none"> - Cuando Acalabrutinib 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		
Impacto Clínico	<ul style="list-style-type: none"> - La administración concomitante de Acalabrutinib con un inductor fuerte del CYP3A (rifampicina, fenitoína) disminuye las concentraciones plasmáticas de acalabrutinib. - La disminución de las concentraciones de acalabrutinib puede reducir la actividad de Acalabrutinib. 	
Prevencción o Manejo	<ul style="list-style-type: none"> - Evite la administración concomitante de inductores fuertes del CYP3A con Acalabrutinib. - Se debe evitar el tratamiento Concomitante con la Hierba de San Juan, que puede reducir en forma impredecible la concentración plasmática de acalabrutinib. 	
Agentes Reductores del Acido Gástrico		
Impacto Clínico	<ul style="list-style-type: none"> - La administración concomitante del Acalabrutinib con un inhibidor de la bomba de protones, un antagonista de los receptores H2 o un antiácido puede disminuir las concentraciones plasmáticas de acalabrutinib. - La disminución de las concentraciones de acalabrutinib puede reducir la actividad de Acalabrutinib. - Si se requiere el tratamiento con un agente reductor del ácido gástrico, considere el uso de un antagonista del receptor H2 (por ejemplo, carbonato de calcio). 	
Prevencción o Manejo	Antiácidos	Evitar el uso concomitante.
	Antagonistas del receptor H2	Tomar Acalabrutinib 2 horas antes (o 10 horas después) de tomar el antagonista del receptor H2
	Inhibidores de la bomba de protones	Separar la toma de ambos medicamentos al menos 2 horas.

Uso en Poblaciones especiales

Mujeres y Hombres en edad fértil

Se debe indicar a la mujer en edad fértil que no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento con Acalabrutinib.

Embarazo

No existen datos o son limitados sobre el uso de acalabrutinib en mujeres embarazadas. Según los resultados de estudios en animales, la exposición a acalabrutinib durante el embarazo puede suponer un riesgo para el feto. Se observó distocia (parto difícil o prolongado) en la rata y la administración a conejas embarazadas se asoció con crecimiento fetal reducido. No se debe usar Acalabrutinib durante el embarazo a menos que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con acalabrutinib.

Si se encuentra en edad fértil, se recomienda realizar una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con Acalabrutinib.

Lactancia

Se desconoce si acalabrutinib se excreta en la leche materna. No existen datos sobre el efecto de acalabrutinib en el lactante ni en la producción de leche. Acalabrutinib y su metabolito activo estaban presentes en la leche de ratas lactantes. No se puede excluir un riesgo para el lactante. Se aconseja a las madres evitar la lactancia durante el tratamiento con Acalabrutinib y hasta 2 días después de recibir la última dosis.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre el efecto de Acalabrutinib en la fertilidad humana. En un estudio preclínico con acalabrutinib en ratas de ambos sexos no se observaron efectos adversos sobre los parámetros de fertilidad

Anticoncepción

Mujeres

Acalabrutinib 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 Acalabrutinib y durante por lo menos 1 semana después de la última dosis de Acalabrutinib.

Uso Pediátrico

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

Uso Geriátrico

De 929 pacientes con LLC o LCM en ensayos clínicos de Acalabrutinib. El 68% tenían ≥ 65 años de edad y 24% tenían ≥ 75 años. Entre los pacientes ≥ 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 ≥ 65 años y menores.

REACCIONES ADVERSAS

En ensayos clínicos publicados con pacientes que recibieron Acalabrutinib como tratamiento para una neoplasia hematológica maligna se han identificado las siguientes reacciones adversas al medicamento (RAMs) que se indican más adelante. La mediana de la duración del tratamiento con Acalabrutinib en el conjunto de datos agrupados fue de 26,2 meses.

Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas (COS) de MedDRA. Dentro de cada clase de órganos y sistemas, las reacciones adversas al medicamento se presentan en orden decreciente de frecuencia. Además, la categoría de frecuencia de cada RAM se define como sigue: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 4. Reacciones adversas* en pacientes con neoplasias hematológicas tratados con acalabrutinib en monoterapia (n=1040)

Tabla 4. Reacciones adversas* en pacientes con neoplasias hematológicas tratados con acalabrutinib en monoterapia (n=1040)

COS de Medra	Término de Medra	Frecuencia global (todos los grados CTCAE)	Frecuencia de los grados CTCAE ≥ 3
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior	Muy Frecuentes (22%)	0,8%
	Sinusitis	Muy Frecuentes (10,7%)	0,3%
	Neumonía	Frecuentes (8,7%)	5,1%
	Infección del tracto urinario	Frecuentes (8,5%)	1,5%
	Nasofaringitis	Frecuentes (7,4%)	0 %
	Bronquitis	Frecuentes (7,6%)	0,3%
	Infecciones virales por herpes	Frecuentes (5,9%)	0,7%
	Infecciones por Aspergillus	Poco Frecuentes (0,5%)	0,4%
	Reactivación de la hepatitis B	Poco Frecuentes (0,1%)	0,1%

Neoplasias benignas, malignas y no benignas	Segunda neoplasia maligna primaria	Muy Frecuentes (12,2%)	4,1%
	Cáncer de piel distinto al melanoma	Frecuentes (6,6%)	0,5%
	SNM excepto cáncer de piel distinto del melanoma	Frecuentes (6,5%)	3,8%
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia	Muy Frecuentes (15,7%)	14,2%
	Anemia	Muy Frecuentes (13,8%)	7,8%
	Trombocitopenia	Frecuentes (8,9%)	4,8%
	Linfocitosis	Poco Frecuentes (0,3%)	0,2%
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Síndrome de lisis tumoral	Poco Frecuentes (0,5%)	0,4%
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Muy Frecuentes (37,8%)	1,1%
	Mareo	Muy Frecuentes (13,4%)	0,2%
Trastornos cardíacos	Fibrilación auricular/aleteo auricular	Frecuentes (4,4%)	1,3%
Trastornos vasculares	Hematomas	Muy Frecuentes (34,1%)	0%
	Contusión	Muy Frecuentes (21,7%)	0%
	Petequias	Muy Frecuentes (10,7%)	0%
	Equimosis	Frecuentes (6,3%)	0%
	Hemorragia/hematoma	Muy Frecuentes (12,6%)	1,8%
	Hemorragia gastrointestinal	Frecuentes (2,3%)	0,6%
	Hemorragia intracraneal	Frecuentes (1%)	0,5%
Epistaxis	Frecuentes (7%)	0,3%	

Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy Frecuentes (36,7%)	2,6%
	Náuseas	Muy Frecuentes (21,7%)	1,2%
	Estreñimiento	Muy Frecuentes (14,5%)	0,1%
	Vómitos	Muy Frecuentes (13,3%)	0,9%
	Dolor abdominal	Muy Frecuentes (12,5%)	1%
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción	Muy Frecuentes (20,3%)	0,6%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético	Muy Frecuentes (33,1%)	1,5%
	Artralgia	Muy Frecuentes (19,1%)	1,5%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Muy Frecuentes (21,3%)	1,7%
	Astenia	Frecuentes (5,3%)	0,8%
Exploraciones complementarias	Disminución de la hemoglobina	Muy Frecuentes (42,6%)	10,1%
	Disminución del recuento absoluto de neutrófilos	Muy Frecuentes (41,8%)	20,7%
	Disminución de plaquetas	Muy Frecuentes (31,1%)	6,9%

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

Tabla 5. Reacciones adversas* en pacientes con neoplasias hematológicas tratados con acalabrutinib en combinación (n=223)

COS de Medra	Término de Medra	Frecuencia global (todos los grados CTCAE)	Frecuencia de los grados CTCAE ≥ 3
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior	Muy Frecuentes (31,4%)	1,8%
	Sinusitis	Muy Frecuentes (15,2%)	0,4%
	Nasofaringitis	Muy Frecuentes (13,5%)	0,4%

	Infección del tracto urinario	Muy Frecuentes (13%)	0,9%
	Neumonía	Muy Frecuentes (10,8%)	5,4 %
	Bronquitis	Frecuentes (9,9%)	0%
	Infecciones virales por herpes	Frecuentes (6,7%)	1,3%
	Leuco encefalopatía multifocal progresiva	Poco Frecuentes (0,4%)	0,4%
	Reactivación de la hepatitis B	Poco Frecuentes (0,9%)	0,1%
	Infecciones por Aspergillus	Muy raras (0%)	0%
Neoplasias benignas, malignas y no benignas	Segunda neoplasia maligna primaria	Muy Frecuentes (13%)	4%
	Cáncer de piel distinto al melanoma	Frecuentes (7,6%)	0,4%
	SNM excepto cáncer de piel distinto del melanoma	Frecuentes (6,3%)	3,6%
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia	Muy Frecuentes (31,8%)	30%
	Trombocitopenia	Muy Frecuentes (13,9%)	9%
	Anemia	Muy Frecuentes (11,7%)	5,8%
	Linfocitosis	Poco Frecuentes (0,4%)	0,4%
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Síndrome de lisis tumoral	Poco Frecuentes (1,8%)	1,3%
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Muy Frecuentes (43%)	0,9%
	Mareo	Muy Frecuentes (23,8%)	0%
Trastornos cardíacos	Fibrilación auricular/aleteo auricular	Frecuentes (3,1%)	0,9%
Trastornos vasculares	Hematomas	Muy Frecuentes (38,6%)	0%

	Contusión	Muy Frecuentes (27,4%)	0%
	Petequias	Muy Frecuentes (11,2%)	0%
	Equimosis	Frecuentes (3,1%)	0%
	Hemorragia/hematoma	Muy Frecuentes (17,5%)	1,3%
	Hemorragia gastrointestinal	Frecuentes (3,6%)	0,9%
	Hemorragia intracaneal	Frecuentes (0,9%)	0%
	Epistaxis	Frecuentes (8,5%)	0%
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy Frecuentes (43,9%)	4,5%
	Náuseas	Muy Frecuentes (26,9%)	0%
	Estreñimiento	Muy Frecuentes (20,2%)	0%
	Vómitos	Muy Frecuentes (19,3%)	0,9%
	Dolor abdominal	Muy Frecuentes (14,8%)	1,3%
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción	Muy Frecuentes (30,9%)	1,8%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético	Muy Frecuentes (44,8%)	2,2%
	Artralgia	Muy Frecuentes (26,9%)	1,3%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Muy Frecuentes (30,5%)	1,8%
	Astenia	Frecuentes (7,6%)	0,4%
Exploraciones complementarias	Disminución del recuento absoluto de neutrófilos	Muy Frecuentes (57,4%)	35%
	Disminución de plaquetas	Muy Frecuentes (46,2%)	10,8%
	Disminución de la hemoglobina	Muy Frecuentes (43,9%)	9%

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

SOBREDOSIS:

No existe ningún tratamiento específico para la sobredosis de acalabrutinib y no se han establecido síntomas de sobredosis. En caso de sobredosis, se debe vigilar estrechamente al paciente para detectar signos o síntomas de reacciones adversas e instaurar el tratamiento sintomático adecuado.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría “Dr. Ricardo GUTIERREZ” Tel: (011) 4962-6666/2247,

Hospital “Dr. A. Posadas” Tel: (011) 4654-6648/4658-7777

Centro Nacional de Intoxicaciones Tel: 0800-333-0160

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

CONSERVACION:

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C, en su envase original.

PRESENTACION:

Envases conteniendo 60 cápsulas.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

“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”

El producto Acalastatera cuenta con Plan de Gestión de Riesgos cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los pacientes.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Laboratorios Jayor S.R.L

Calle 2 N° 61, Parque Industrial Pilar, Partido de Pilar, Pcia de Buenos Aires.

Teléfono: 11-5353-2130

Dirección Técnica: Luciano Martín, Farmacéutico.

Elaborado y acondicionado en: Eczane Pharma S.A. Laprida 43, Avellaneda, Pcia de Buenos Aires.

Revisión: Septiembre 2023

Firmado digitalmente por: BUZZO
Bernardette
Fecha y hora: 02.11.2023
07:24:00



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

ROTULO PRIMARIO – FOIL DE ALUMINIO IMPRESO

**ACALASTATERA
ACALABRUTINIB 100 MG
LABORATORIO JAYOR S.R.L**

Lote:

Vencimiento:

Firmado digitalmente por: BUZZO
Bernardette
Fecha y hora: 02.11.2023
07:24:00



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

Firmado digitalmente por: MARTIN
Luciano

Buenos Aires, 12 DE JULIO DE 2024.-

DISPOSICIÓN N° 6009

ANEXO

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 60191

La Administradora Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIOS JAYOR SRL

N° de Legajo de la empresa: 7459

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: ACALASTATERA

Nombre Genérico (IFA/s): ACALABRUTINIB

Concentración: 100 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
ACALABRUTINIB 100 mg

Excipiente (s)
COLORANTE AMARILLO FD&C N°6 SUNSET YELLOW (CI 45410) 0,0009 mg CAPSULA DURA
DIOXIDO DE TITANIO 0,4775 mg CAPSULA DURA
ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 6 mg GRANULADO
COLORANTE AMARILLO DE QUINOLINA (CI 47005) 0,0365 mg CAPSULA DURA
GELATINA 75,485 mg CAPSULA DURA
ESTEARATO DE MAGNESIO 2 mg GRANULADO
CELULOSA MICROCRISTALINA 62,13 mg GRANULADO
ALMIDON PREGELATINIZADO 62,13 mg GRANULADO
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 7,2 mg GRANULADO

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-ALU-OPA

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 6 CAPSULAS DURAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 10 BLISTERS X 6 CAPSULAS DURAS

Presentaciones: 60

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 25°C, EN SU ENVASE ORIGINAL.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01EL02

Acción terapéutica: Grupo farmacoterapéutico: Otros Agentes Antineoplásicos.
Inhibidor de tirosina quinasa de Bruton.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Acalabrutinib 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)

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A	9084/22	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A	9084/22	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A	9084/22	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
----------------------------------	---------	------------	---------------------------------	------------------------

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2000-000755-23-8



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA