

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****CALQUENCE CÁPSULAS 100 mg****FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****CALQUENCE CÁPSULAS 100 mg****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

CALQUENCE cápsulas de 100 mg

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada cápsula contiene 100 mg de acalabrutinib

Para la lista completa de excipientes, véase la sección 6.1

**3. FORMA FARMACÉUTICA**

Cápsula dura

Cápsula de gelatina dura de tamaño 1=De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario.

**4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS****4.1. Indicaciones terapéuticas**

Calquence (acalabrutinib) está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto (MCL) que han recibido, al menos, una terapia anterior.

La aprobación continua de esta indicación puede estar supeditada a la verificación y descripción del beneficio clínico en un estudio confirmatorio.

**4.2. Posología y método de administración**

El tratamiento con CALQUENCE debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el uso de terapias anticancerosas.

**Posología**

La dosis recomendada de CALQUENCE es de 100 mg dos veces al día (equivalente a una dosis diaria total de 200 mg).

Las dosis se deben administrar aproximadamente cada 12 horas.

El tratamiento con CALQUENCE debe continuar hasta que progrese la enfermedad o hasta que la toxicidad sea inaceptable.

**Dosis omitida**

Si un paciente omite una dosis de CALQUENCE por más de tres horas, indíquele que tome la dosis siguiente en el horario programado habitual. No se debe tomar cápsulas adicionales de CALQUENCE para compensar la dosis omitida.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****CALQUENCE CÁPSULAS 100 mg****Ajustes de las dosis**Reacciones adversas

En la Tabla 1 se indican las modificaciones de las dosis recomendadas de CALQUENCE para reacciones adversas de Grado  $\geq 3$ .

Se debe interrumpir temporalmente CALQUENCE para manejar una reacción adversa relacionada no hematológica de Grado  $\geq 3$ , trombocitopenia de Grado 3 con sangrado importante, trombocitopenia de Grado 4 o neutropenia de Grado 4 con duración más de siete días. Cuando la reacción adversa se resuelva a Grado 1 o a su estado basal (recuperación), se reinicia CALQUENCE como se recomienda en la **Tabla 1**.

**Tabla 1. Ajustes a la dosis recomendada para reacciones adversas\***

Ocurrencia de la reacción adversa	Modificación de dosis (Dosis inicial = 100 mg dos veces al día)
1 <sup>a</sup> y 2 <sup>a</sup>	Reiniciar a 100 mg dos veces al día
3 <sup>a</sup>	Reiniciar a 100 mg al día
4 <sup>a</sup>	Suspender CALQUENCE

\*Reacciones adversas graduadas según los criterios de terminología común para eventos adversos del Instituto Nacional de Oncología (NCI CTCAE) versión 4.03.

**Tabla 2. Uso con inhibidores o inductores de CYP3A y agentes inhibidores de producción de ácido gástrico.**

	Medicamentos Coadministrados	Recomendación para el uso de CALQUENCE
<b>Inhibidores de CYP3A</b>	Potente Inhibidor de CYP3A	Considerar terapias alternativas o vigilar estrechamente a los pacientes por reacciones adversas.
<b>Inductores de CYP3A</b>	Potente Inductor de CYP3A	Considerar terapias alternativas
<b>Agentes inhibidores de producción de ácido gástrico</b>	Inhibidores de la bomba de protones	Evitar el uso concomitante.
	Antagonista de los receptores H <sub>2</sub>	Administrar CALQUENCE dos horas antes de tomar un antagonista de los receptores de H <sub>2</sub> .
	Antiácidos	Espaciar la dosis por lo menos dos horas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****CALQUENCE CÁPSULAS 100 mg****Método de administración**

Las cápsulas de CALQUENCE deben tragarse enteras con abundante agua, su administración debe ser aproximadamente a la misma hora de cada día.

CALQUENCE puede administrarse con o sin alimentos. La cápsula no debe ser masticada, disuelta, ni abierta.

**Poblaciones de pacientes especiales***Edad avanzada (≥ 65 años)*

No es necesario ajustar la dosis por la edad (véase la sección 5.2).

*Insuficiencia renal*

No se recomiendan ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (TFGe mayor o igual a 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> en la estimación con MDRD (ecuación para la modificación de la dieta en enfermedad renal)). No se han estudiado la farmacocinética ni la seguridad de CALQUENCE en pacientes con insuficiencia renal severa (TFGe de menos de 29 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) o enfermedad renal terminal (véase la sección 5.2).

*Insuficiencia hepática*

No se recomiendan ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh A, Child-Pugh B o bilirrubina total entre 1,5 a 3 veces el límite superior de lo normal [ULN] con cualquier AST). No se han estudiado la farmacocinética ni la seguridad de CALQUENCE en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C o bilirrubina total 3-10 veces el ULN y cualquier AST) (véase la sección 5.2).

*Niños y adolescentes*

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de CALQUENCE en niños y adolescentes menores de 18 años.

**4.3. Contraindicaciones**

**Calquence está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida (por ejemplo, reacciones anafilácticas o anafilactoides) a acalabrutinib o a los excipientes contenidos en la formulación**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****CALQUENCE CÁPSULAS 100 mg****4.4. Advertencias y precauciones especiales de uso****Hemorragia**

Se han reportado eventos hemorrágicos serios, incluyendo eventos fatales, en pacientes con malignidades hematológicas (n = 610) tratados con monoterapia de CALQUENCE. Se han reportado eventos hemorrágicos de Grado 3 o mayor, incluyendo gastrointestinales, intracraneanos y epistaxis en 2% de los pacientes. En ACE-LY-004 (n=124), un paciente (0.8%) sufrió un evento hemorrágico de Grado 3.

No se entiende bien el mecanismo de los eventos hemorrágicos. Es posible que los pacientes que siguen terapias antiplaquetarias o anticoagulantes posean más riesgos de sufrir una hemorragia y los signos de sangrado deben ser vigilados. Deben ponderarse los riesgos y beneficios de suspender CALQUENCE por tres **a siete** días antes y después de una cirugía.

**Infecciones**

Se han reportado infecciones serias (bacterianas, virales o micóticas), incluyendo eventos mortales e infecciones por agentes oportunistas, en pacientes con malignidades hematológicas (n = 610) tratados con monoterapia de CALQUENCE. Ocurrieron infecciones de Grado 3 o mayor en 16,2% de estos pacientes.

La infección de Grado 3 o 4 más reportada fue neumonía. Han ocurrido infecciones debidas a reactivación del virus de hepatitis B (HBV) y leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML).

Se debe vigilar a los pacientes por signos y síntomas de infección y tratarlos apropiadamente.

**Citopenias**

Han ocurrido citopenias de Grado 3 o 4 surgidas en el tratamiento, incluyendo neutropenia (22,1%), anemia (10,7%) y trombocitopenia (7,5%), de acuerdo con las mediciones de laboratorio, en pacientes con malignidades hemorrágicas (n = 610) tratados con monoterapia de CALQUENCE. Véase en la Tabla 3 la frecuencia de los eventos en ACE-LY-004.

Se debe vigilar los recuentos sanguíneos según sea apropiado.

**Segundas Malignidades primarias**

Se han reportado segundas malignidades primarias, incluyendo carcinomas no cutáneos, en 9,5% de los pacientes con malignidades hematológicas (n=610) tratados con monoterapia de CALQUENCE. La segunda malignidad primaria más frecuente fue el cáncer de piel, reportado en 5,9% de los pacientes.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**CALQUENCE CÁPSULAS 100 mg**

**Fibrilación auricular**

En pacientes con malignidades hematológicas (n = 610) tratados con monoterapia de CALQUENCE, se ha reportado fibrilación auricular de Grado 1 o 2 en 1,3% de los pacientes y de Grado 3 en 1% de los pacientes.

**4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción****Principios activos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de acalabrutinib***Inhibidores de CYP3A*

La coadministración con un potente inhibidor de CYP3A (200 mg de itraconazol diarios durante cinco días) aumentó la  $C_{máx}$  y el AUC de acalabrutinib 3,7 veces y 5,1 veces en sujetos sanos (N = 17), respectivamente.

Al tener en cuenta acalabrutinib y su metabolito activo, en simulaciones de farmacocinética de base fisiológica (PBPK) con inhibidores potentes, moderados y débiles de CYP3A, no se han observado cambios significativos en el AUC total de los activos.

Considere otras terapias que no inhiban fuertemente la actividad de CYP3A. Los pacientes que toman inhibidores de CYP3A (por ejemplo, ketoconazol, conivaptán, claritromicina, indinavir, itraconazol, ritonavir, telaprevir, posaconazol, voriconazol) con CALQUENCE deben ser vigilados más estrechamente debido a las reacciones adversas.

**Principios activos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de acalabrutinib.***Inductores de CYP3A*

La coadministración con un potente inductor de CYP3A (600 mg de rifampicina diarios durante nueve días) disminuyó la  $C_{máx}$  y el AUC de acalabrutinib 68% y 77% en sujetos sanos (N=24), respectivamente.

Al tener en cuenta acalabrutinib y su metabolito activo, en simulaciones de PBPK con inductores potentes de CYP3A (carbamazepina y rifampicina) se observó una disminución de 21 a 51% en el AUC total de los componentes activos. En simulaciones con un inductor moderado de CYP3A (efavirenz) se observó una disminución de 25% en el AUC total de los componentes activos.

Considere otras terapias a los inductores potentes de la actividad de CYP3A (por ejemplo, fenitoína, rifampicina, carbamazepina). Se debe evitar la administración de la hierba de San Juan, ya que puede disminuir concentraciones plasmáticas de acalabrutinib.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****CALQUENCE CÁPSULAS 100 mg**

*Medicamentos que reducen la producción de ácido gástrico.*

La solubilidad de acalabrutinib disminuye al aumentar el pH. La coadministración de acalabrutinib con un antiácido (1 g de carbonato de calcio) disminuye 53% el AUC de acalabrutinib en sujetos sanos. La coadministración con un inhibidor de la bomba de protones (40 mg de omeprazol durante cinco días), redujo 43% el AUC de acalabrutinib.

Si se requiere un tratamiento con un reductor de producción de ácido gástrico, considere usar un antiácido (por ejemplo, carbonato de calcio) o un antagonista de los receptores de H<sub>2</sub> (por ejemplo, ranitidina o famotidina). Para el uso de CALQUENCE, de manera concomitante con antiácidos, se recomienda separar la administración de ellos por al menos dos horas. En cuanto a los antagonistas de los receptores de H<sub>2</sub>, administre CALQUENCE dos horas antes de tomarlos.

Debido a los efectos prolongados de los inhibidores de la bomba de protones, la separación de las dosis de los inhibidores puede no eliminar la interacción con CALQUENCE.

**Principio activo cuyas concentraciones plasmáticas puede alterar CALQUENCE***Sustratos de CYP3A*

De acuerdo con estudios *in vitro* y modelos PBPK, no se espera que exista una interacción con los sustratos de citocromo en las concentraciones clínicamente relevantes (véase la sección 5.2).

*Efectos de acalabrutinib en los sistemas de transporte de fármacos*

Acalabrutinib puede aumentar la exposición a los sustratos de BCRP coadministrados (por ejemplo, metotrexato) por inhibición del BCRP intestinal (véase la sección 5.2).

**Efecto de los alimentos en acalabrutinib**

En sujetos sanos, la administración de una dosis única de 75 mg de acalabrutinib con una comida alta en grasas y calorías (aproximadamente 918 calorías, 59 gramos de carbohidratos, 59 gramos de grasa y 39 gramos de proteínas) no afectó el AUC media en comparación con la dosis en ayuno. La C<sub>máx</sub> resultante disminuyó 73% y el T<sub>máx</sub> se demoró 1 a 2 horas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****CALQUENCE CÁPSULAS 100 mg****4.6. Embarazo y lactancia****Embarazo**

CALQUENCE no se debe administrar durante el embarazo y se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil no embarazarse mientras tomen CALQUENCE. De acuerdo con los resultados de estudios en animales, puede haber un riesgo para el feto por la exposición a acalabrutinib en el embarazo. No existen suficientes datos clínicos sobre el uso de CALQUENCE en embarazadas, para informar sobre el riesgo de defectos congénitos graves o aborto espontáneo asociado con el fármaco. La administración de acalabrutinib a conejas en exposiciones cuatro veces superiores al AUC de seres humanos a la dosis recomendada se asoció con menor crecimiento fetal (véase la sección 5.3).

**Lactancia**

No existen datos si acalabrutinib se excreta en la leche materna y sobre el efecto de acalabrutinib en lactantes o en la producción de leche. Acalabrutinib y su metabolito se encontraron en leche de ratas durante lactancia. No se puede excluir un riesgo para el niño en alimentación. Se aconseja a las mujeres en periodo de lactancia que no amamenten durante el tratamiento con CALQUENCE hasta dos días después de haber tomado la última dosis.

**Fertilidad**

No hay datos sobre el efecto de CALQUENCE en la fertilidad. En un estudio con animales de acalabrutinib en ratas machos y hembras, no se observó efectos adversos en los parámetros de fertilidad (véase la sección 5.3).

**4.7. Efectos en la capacidad de conducir u operar maquinaria**

CALQUENCE puede tener una influencia insignificante o no tenerla sobre la habilidad de manejar y operar máquinas. Sin embargo, durante el tratamiento con acalabrutinib se han reportado cansancio y mareo, los pacientes que sufran estos síntomas deben tener precauciones al momento de manejar u operar máquinas.

**4.8. Efectos no deseados****Resumen general de las reacciones adversas presentes en el tratamiento con acalabrutinib**

El perfil general de seguridad de acalabrutinib se basa en datos de 610 pacientes con malignidades hematológicas, que siguieron una monoterapia de acalabrutinib en dosis que variaron de 100 mg dos veces al día a 200 mg dos veces al día. Se han estudiado 124 pacientes con MCL con una dosis de 100 mg dos veces al día.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****CALQUENCE CÁPSULAS 100 mg**

Las reacciones adversas (ADR) más comunes ( $\geq 20\%$ ) de cualquier grado reportadas en pacientes que tomaban acalabrutinib fueron: cefalea, hematomas, diarrea, náuseas y erupción. La mayor parte de las reacciones adversas reportadas fueron de Grado 1 o 2.

Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 5\%$ ) de Grado  $\geq 3$  fue neutropenia (9,3%), anemia (7%) neumonía (5,7%).

Se reportaron reducciones e interrupciones de la dosis debido a eventos adversos en 2,5% y 33,4% de los pacientes, respectivamente. Se reportó la suspensión debido a eventos adversos en 6,1% de los pacientes.

**Tabla de reacciones adversas**

Se han identificado las siguientes reacciones adversas (ADR) en los estudios clínicos con pacientes con una monoterapia de CALQUENCE como tratamiento para malignidades hematológicas. La mediana de la duración del tratamiento con acalabrutinib en el conjunto reunido de los datos fue de 14,2 meses.

Las reacciones adversas se anotan por sistema y clase de órganos (SOC; System Organ Class) en el MedDRA. En cada clase, las reacciones adversas están clasificadas por frecuencia, empezando por las más frecuentes. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de mayor a menor gravedad. Además, la categoría de frecuencia correspondiente de cada ADR se basa en la convención de CIOMS III y se define como: muy común ( $\geq 1/10$ ); común ( $>1/100$  a  $<1/10$ ); poco común ( $\geq 1/1,000$  a  $<1/100$ ); rara ( $\geq 1/10,000$  a  $<1/1000$ ); muy rara ( $<1/10,000$ ); no se sabe (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## CALQUENCE CÁPSULAS 100 mg

Tabla 3. Reacciones adversas a medicamentos observados en tratamiento con acalabrutinib

SOC MedDRA (System Organ Class)	Término de MedDRA	Descriptor CIOMS / Frecuencia general (todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE Grado $\geq 3$ <sup>†</sup>
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>	Diarrea	Muy Común (38,4%)	2,1%
	Náusea	Muy Común (23,1%)	1,5%
	Constipación	Muy Común (14,9%)	-
	Vómitos	Muy Común (13,9%)	1,1%
	Dolor Abdominal*	Muy Común (12,0%)	1,5%
<b>Trastorno del Sistema Nervioso</b>	Cefalea	Muy Común (42,3%)	1,3%
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales</b>	Epistaxis	Común (8,0%)	0,5%
<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</b>	Erosiones*	Muy Común (39,3%)	-
	Rash*	Muy Común (21,1%)	0,5%
<b>Trastornos Vasculares</b>	Haemorragia/ Hematoma*	Muy Común (11%)	1,3%
<b><u>Desordenes generales</u></b>	<b><u>Fatiga</u></b>		

Según los criterios de terminología común para eventos adversos del Instituto Nacional de Oncología (NCI CTCAE) versión 4.03.

\*ADR basados en agrupamientos de individual PT individuales

Dolor abdominal: Todo PT que contenga "dolor abdominal"

Erosiones: Todo PT que contenga "magulladuras", "contusión", "petequias" o "equimosis"

Rash: Todo PT que contenga "Rash"

Hemorragia / hematoma: Todo PT que contenga "hemorragia" o "hematoma"

† Todos los eventos fueron de Grado 3, salvo una hemorragia intracraneana de Grado 4 y un hematoma intracraneano de Grado 5.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## CALQUENCE CÁPSULAS 100 mg

Tabla 4. Anomalías hematológicas de laboratorio surgidas durante el tratamiento

SOC MedDRA (System Organ Class)	Término del MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia General (Todos los grados CTCAE)	Frecuencia de CTCAE Grado 3-4
<b>Investigaciones</b> (hallazgos basados en resultados de pruebas que muestran cambios de grado de CTCAE)	Disminución del conteo absoluto de neutrófilos	Muy Común (46,1%)	22,1%
	Disminución de la hemoglobina	Muy Común (40,7%)	10,7%
	Disminución de las plaquetas	Muy Común (31%)	7,5%

Según los criterios de terminología común para eventos adversos del Instituto Nacional de Oncología (NCI CTCAE) Versión 4.03.

**Poblaciones especiales***Personas de edad avanzada*

Alrededor de 80 (64.5%) de los 124 pacientes con MCL en los estudios clínicos de CALQUENCE tenían 65 años o más y 32 pacientes (25.8%) tenían más de 75 años. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la seguridad o la eficacia entre los pacientes  $\geq 65$  y los más jóvenes.

**Informe de efectos secundarios**

Si usted recibe información acerca de eventos adversos, incluyendo posibles efectos secundarios no mencionados en este folleto, favor informar directamente a través del correo electrónico: [farmacovigilanciachile@astrazeneca.com](mailto:farmacovigilanciachile@astrazeneca.com).

**4.9. Sobredosis**

No hay un tratamiento específico para la sobredosis de acalabrutinib y tampoco se han establecido los síntomas. En caso de una sobredosis, los pacientes deben ser vigilados estrechamente por signos o síntomas de reacciones adversas y debe instituirse el tratamiento sintomático apropiado.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****CALQUENCE CÁPSULAS 100 mg****5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS****5.1. Propiedades farmacodinámicas****Mecanismo de acción**

Acalabrutinib es un inhibidor selectivo de molécula pequeña de BTK. BTK es una molécula de señalización de la ruta del receptor de los antígenos de células B (BCR) y del receptor de citocinas. En las células B, la señal de BTK da por resultado su supervivencia y proliferación, y se requiere para la adhesión, tránsito y quimiotaxis celular.

Acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862, forman un enlace covalente con un residuo de cisteína en el sitio activo de BTK, lo que lleva a la inactivación irreversible de BTK ( $IC_{50} \leq 5$  nM) con mínimas interacciones fuera del objetivo. En una selección de 380 cinasas tipo silvestre de mamíferos, las únicas interacciones adicionales en las concentraciones clínicamente relevantes de acalabrutinib y ACP-5862 fueron con BMX y ERBB4, con una potencia tres a cuatro veces menor que BTK.

En los estudios (no clínicos) con acalabrutinib, inhibió la activación mediada por BTK de las proteínas de señalamiento posterior CD86 y CD69, inhibió la proliferación y supervivencia de células B malignas y tuvo una actividad mínima en otras células inmunes (células T y células NK).

**Efectos farmacodinámicos**

En pacientes con malignidades de células B dosificados con 100 mg dos veces al día, la mediana de la ocupación estable de BTK  $\geq 95\%$  en sangre periférica se mantuvo 12 horas, lo que dio por resultado la inactivación de BTK durante el intervalo de dosificación recomendado.

**Electrofisiología cardiaca**

En un estudio enfocado al intervalo QT, con una dosis cuatro veces mayor que la máxima dosis recomendada, CALQUENCE no prolongó el intervalo QT/QTc en ninguna medida clínicamente relevante (es decir, no de más o igual a 10 ms).

**Eficacia y seguridad clínica en pacientes con MCL**

Se evaluó la seguridad y eficacia de CALQUENCE en MCL en un estudio fase 2 de etiqueta abierta, multicéntrico (ACE-LY-004) de 124 pacientes tratados previamente. Los pacientes tomaron CALQUENCE de 100 mg por vía oral dos veces al día hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. En el estudio no se incluyeron pacientes que habían recibido un tratamiento anterior con inhibidores de BTK. El principal criterio de valoración

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## CALQUENCE CÁPSULAS 100 mg

final fue la tasa general de respuesta evaluada por el investigador (ORR) según la clasificación de Lugano de linfoma no de Hodgkin (NHL). La duración de la respuesta (DoR) fue otra medida del resultado. Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 4.

La mediana de edad fue de 68 años (rango de 42 a 90), 79,8% fueron hombres y 74,2% caucásicos. En la evaluación basal, 92,8% de los pacientes tuvieron un estatus de desempeño ECOG de 0 o 1. La mediana del tiempo transcurrido desde el diagnóstico fue de 46,3 meses y la mediana de los tratamientos anteriores fue de 2 (rango de 1 a 5), incluyendo 17,7% con trasplante de células madre previo. Los esquemas previos más comunes fueron el basado en CHOP (51,6%) y ARA-C (33,9%). En la basal de referencia, 37,1% de los pacientes tenían por lo menos un tumor con diámetro mayor  $\geq 5$  cm, 72,6% tenían compromiso extra ganglionar, incluyendo 50,8% con compromiso de médula ósea. La calificación MIPI simplificada (que incluye edad, calificación ECOG, y cifras basales de lactato deshidrogenasa y conteo de leucocitos) fue intermedia en 43,5% y alta en 16,9% de los pacientes.

6. **Tabla 5. Tasa de respuesta general y duración de respuesta en pacientes con MCL (ACE-LY-004)**

	Evaluación del Investigador N=124	Evaluación del Comité de Revisión Independiente (IRC) N=124
	n (%) (95% CI*)	n (%) (95% CI*)
<b>Tasa de respuesta general (ORR)</b>		
Tasa de respuesta global	100 (80.6%) (72.6, 87.2)	99 (79.8%) (71.7, 86.5)
Respuesta Completa	49 (39.5%) (30.9, 48.7)	49 (39.5%) (30.9, 48.7)
Respuesta Parcial	51 (41.1%) (32.4, 50.3)	50 (40.3%) (31.6, 49.5)
Enfermedad Estable	11 (8.9%) (4.5, 15.3)	9 (7.3%) (3.4, 13.3)
Enfermedad Progresiva	10 (8.1%) (3.9, 14.3)	11 (8.9%) (4.9, 15.3)
No Evaluable†	3 (2.4%) (0.5, 6.9)	5 (4.0%) (1.3, 9.2)
<b>Duración de la Respuesta (DoR)</b>		
Mediana (meses)	NR (13.5, NR)	NR (14.8, NR)
<b>DOR de Referencia</b>		
12 meses estimados (%) (95% CI)	72.1 (61.6, 80.2)	72.3 (61.9, 80.2)
18 meses estimados (%) (95% CI)	63.3 (49.4, 74.3)	56.0 (38.2, 70.6)

CI= Intervalo de Confianza; NR = No se alcanzó

\*95% Intervalo de confianza binomial exacto.

† Incluye sujetos sin evaluación adecuada de las enfermedades después de la basal.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****CALQUENCE CÁPSULAS 100 mg**

De acuerdo con la evaluación del investigador, 92% de los que tuvieron una respuesta la alcanzaron al ciclo 2, con una mediana del tiempo a la respuesta documentada de 1,9 meses. La mediana de la DoR no se había alcanzado en la mediana del seguimiento de 15,2 meses desde el inicio del tratamiento. Setenta y dos por ciento de los pacientes (72%) tenían una respuesta continua a los 12 meses, según la estimación de Kaplan-Meier. El ORR fue uniforme entre todos los grupos especificados con antelación de edad, estatus de funcionamiento, etapa de la enfermedad y número de terapias anteriores.

**5.2. Propiedades farmacocinéticas**

Se estudió la farmacocinética de acalabrutinib en sujetos sanos y en pacientes con malignidades de células B. Acalabrutinib exhibe una farmacocinética casi lineal en el rango de dosificación de 75 a 250 mg y exhibe proporcionalidad respecto de la dosis. En la dosis recomendada de 100 mg dos veces al día, el área bajo de la curva de la concentración plasmática del fármaco y el tiempo (AUC) fue de 1111 ng•h/mL y la concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de acalabrutinib fue de 323 ng/mL.

**Absorción**

La media del tiempo hasta las concentraciones plasmáticas máximas de acalabrutinib ( $T_{m\acute{a}x}$ ) fue de 0,75 horas. La biodisponibilidad absoluta de CALQUENCE fue de 25%.

**Distribución**

El enlace reversible de acalabrutinib con proteínas de plasma humano fue de 97,5%. La razón media *in vitro* de sangre a plasma fue de 0,7. La media del volumen de distribución estable ( $V_{ss}$ ) fue de aproximadamente 34 L.

**Biotransformación y Metabolismo**

En estudios *In vitro*, acalabrutinib es metabolizado predominantemente por enzimas de CYP3A y en menor medida por conjugación de glutatión e hidrólisis de amidas. Se identificó ACP-5862 como el principal metabolito en plasma, con una exposición promedio (AUC) que fue aproximadamente dos a tres veces mayor que la exposición de acalabrutinib. ACP-5862 es alrededor de 50% menos potente que acalabrutinib para la inhibición de BTK.

En estudios *In vitro*, acalabrutinib es un inhibidor débil de CYP3A4/5, CYP2C8 y CYP2C9, mientras que no inhibe CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19 ni CYP2D6. El metabolito activo (ACP-5862) es un inhibidor débil de CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19, mientras que no inhibe CYP1A2, CYP2B6, CYP2D6 ni CYP3A4/5 *in vitro*. Acalabrutinib es un inductor débil del ADNm de CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4; el metabolito activo (ACP-5862) induce débilmente CYP3A4.

**Interacciones con proteínas de transporte**

*In vitro*, acalabrutinib no es sustrato de los sustratos de recaptación renal OAT1, OAT3 ni OCT2, ni tampoco de los transportadores hepáticos OATP1B1 y OATP1B3. Acalabrutinib no

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****CALQUENCE CÁPSULAS 100 mg**

inhibe OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 ni OATP1B3 en las concentraciones clínicamente relevantes.

**Efectos de acalabrutinib en P-gp y BCRP**

In vitro, acalabrutinib es sustrato de la glicoproteína P (P-gp) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama BCRP, pero no inhibe P-gp. Acalabrutinib puede inhibir los sustratos intestinales de BCRP (véase la sección 4.5).

**Eliminación**

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

La eliminación media oral aparente de acalabrutinib mean aparente oral (CL/F) fue de 159 L/h, con FC (farmacocinética) semejante entre pacientes y sujetos sanos, de acuerdo con el análisis de la FC de la población.

Después de la administración de una dosis única radiomarcada de 100 mg de [14C]-acalabrutinib a sujetos sanos, se recuperó 84% de la dosis en heces y 12% en orina, con menos de 1% de la dosis excretada como acalabrutinib intacto.

**Farmacocinética en poblaciones especiales**

De acuerdo con el análisis de FC de la población, la edad, el sexo, raza (caucásico, afroamericano) y el peso no tuvieron efectos clínicamente significativos en la FC de acalabrutinib.

*Insuficiencia renal*

Acalabrutinib experimenta una eliminación renal mínima. No se ha realizado un estudio de farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal. De acuerdo con el análisis de PK de la población, no se observó ninguna diferencia relevante de PK en 282 pacientes con insuficiencia renal leve (eGFR entre 60 y 89 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, estimada por MDRD), 86 pacientes con insuficiencia renal moderada (TFGe entre 30 y 59 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) en relación con 226 pacientes con función renal normal (TFGe mayor o igual a 90 mL/min/1,73m<sup>2</sup>). No se conoce la farmacocinética de acalabrutinib en pacientes con insuficiencia renal severa (TFGe menos de 29 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) ni con insuficiencia renal que requiera diálisis. No se incluyeron en los estudios clínicos pacientes con niveles de creatinina de más de 2,5 veces el ULN institucional (véase la sección 4.2).

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### CALQUENCE CÁPSULAS 100 mg

#### *Insuficiencia hepática*

Acalabrutinib se metaboliza en el hígado. En un estudio de insuficiencia hepática, en comparación con sujetos de función hepática normal (n = 6), la exposición a acalabrutinib (AUC) aumentó 1,9 y 1,5 veces en sujetos con insuficiencia leve (n=6) (Child-Pugh A) y moderada (n = 6) (Child-Pugh B). De acuerdo con un análisis de PK de la población, no se observó una diferencia clínicamente relevante entre sujetos con insuficiencia hepática leve (n=41) o moderada (n=3) (bilirrubina total entre 1,5 y 3 veces el ULN y cualquier AST) en relación con sujetos con función hepática, normal (n=527) (bilirrubina total y AST dentro del ULN). No se ha evaluado la FC de acalabrutinib en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C o bilirrubina total entre 3 y 10 veces el ULN y cualquier AST) (véase la sección 4.2).

### 5.3. Datos preclínicos de seguridad

#### **Carcinogenicidad**

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con acalabrutinib.

#### **Genotoxicidad y mutagenicidad**

Acalabrutinib no fue mutagénico en un ensayo de mutación bacteriana inversa, en un ensayo *in vitro* de aberración cromosómica ni en un estudio *in vivo* de micronúcleo en médula de ratón.

#### **Toxicidad por dosis repetida**

La administración oral diaria de acalabrutinib hasta por seis meses a ratas y nueve meses a perros fue tolerada en niveles de exposición que sobrepasaron la exposición terapéutica humana en la dosis recomendada (cuatro veces en ratas, catorce veces en perros según el AUC). En ratas, se observaron efectos renales, incluyendo degeneración tubular a exposiciones siete veces o más que la dosis humana recomendada. Los efectos renales fueron reversibles y se recuperaron por completo las ratas expuestas a niveles de siete veces la dosis humana recomendada y una recuperación parcial de las ratas sometidas a exposiciones mayores (de doce veces en adelante).

En ratas, se observaron resultados hepáticos reversibles con respuesta a la dosis, incluyendo necrosis de hepatocitos individuales, con exposiciones siete veces o más que la dosis humana recomendada.

Se observó toxicidad cardiaca (hemorragia de miocardio, inflamación, necrosis) en ratas que murieron durante el estudio sometidas a una exposición equivalente a doce veces o más la dosis humana recomendada. No pudo evaluarse la reversibilidad de los resultados en corazón, pues estos resultados se observaron únicamente con dosis sobre la máxima dosis tolerada (MTD). A exposiciones que representaron siete veces la dosis humana recomendada, no se observaron toxicidades cardiacas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****CALQUENCE CÁPSULAS 100 mg****Toxicología reproductiva**

No se observaron efectos en la fertilidad de ratas machos y hembras a exposiciones 18 o 16 veces el AUC de exposición humana a la dosis recomendada, respectivamente.

En un estudio combinado de fertilidad y desarrollo embrionario fetal en ratas hembras, se administró acalabrutinib por vía oral en dosis de hasta 200 mg/kg/día, que iniciaron 14 días antes del apareamiento hasta el día 17 de gestación [GD]. No se observaron efectos en el desarrollo embrionario fetal ni en la supervivencia. El AUC a 200 mg/kg/día en ratas gestantes fue de aproximadamente 16 veces el AUC en pacientes a la dosis recomendada de 100 mg dos veces al día. La presencia de acalabrutinib y su metabolito activo se confirmó en plasma de los fetos de ratas.

En un estudio embrionario fetal de conejas, se administró acalabrutinib por vía oral en dosis de hasta 200 mg/kg/día durante la organogénesis (GD 6-18). Acalabrutinib no produjo toxicidad materna ni hubo evidencias de teratogenicidad ni de efectos en el desarrollo, crecimiento o supervivencia fetal en dosis de 50 mg/kg/día (equivalente aproximadamente a un AUC de exposición humana a la dosis recomendada). Se observó baja de peso fetal y demora en la osificación en los niveles de exposición que produjeron toxicidad materna (dosis  $\geq$  100 mg/kg/día), que fueron aproximadamente cuatro veces mayores que los niveles de exposición humana a la dosis recomendada.

**6. DATOS FARMACÉUTICOS****6.1. Lista de excipientes**

Contenido de la cápsula: c.s.

Componente de la cápsula:

Tinta de impresión **De acuerdo a última fórmula autorizada en el registro sanitario.**

**6.2. Incompatibilidades**

No aplica

**6.3. Condición de Almacenamiento**

Ver información que aparece en el estuche.

**6.4. Precauciones especiales de almacenamiento**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de almacenamiento. Se sugiere mantener en su envase original.

**6.5. Instrucciones de uso, manejo y desecho**

Todo producto medicinal sin utilizar o material de desecho debe ser eliminado de acuerdo con la normativa local.



**REF: RF1122932/19**

**REG. ISP N° F-25040/19**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**CALQUENCE CÁPSULAS 100 mg**

**Importador y Titular del Registro Sanitario: AstraZeneca S.A., Isidora Goyenechea N° 3477, 2do Piso, Santiago, Chile.**

**Fabricado y envasado por: AstraZeneca AB SE-151 85 Gärtnavägen, Södertälje Suecia.**

**Bajo licencia de AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Suecia.**

**Distribuido por: Droguería Novofarma Service S.A., Víctor Uribe N° 2280, Quilicura, Santiago.**