

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

CALQUENCE comprimidos recubiertos de 100 mg

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto contiene **Acalabrutinib maleato monohidrato (Equivalente a 100 mg de Acalabrutinib)**.

Para obtener una lista completa de excipientes, consulte la sección 6.1.

**3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimidos recubiertos.

El comprimido de Calquence de 100 mg **es un comprimido recubierto color naranja, grabada con ACA 100 en un lado.**

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

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

CALQUENCE está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (CLL) / linfoma linfocítico **de células pequeñas** (SLL).

**4.2 Posología y forma de administración.**

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

***Posología***

***MCL – Linfoma de células del manto.***

La dosis recomendada de CALQUENCE para el tratamiento del MCL es de 100 mg (1 comprimido) dos veces al día.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
CALQUENCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg**

CLL – Leucemia linfocítica crónica

La dosis recomendada de CALQUENCE para el tratamiento de la CLL es de 100 mg (1 comprimido) dos veces al día, ya sea como monoterapia o en combinación con obinutuzumab. Consulte la información de prescripción de obinutuzumab para obtener información sobre las dosis recomendadas de obinutuzumab. (Para obtener detalles del régimen de combinación, consulte la sección 5.1).

Las dosis deben estar separadas por aproximadamente 12 horas.

El tratamiento con CALQUENCE debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable.

***Dosis omitida***

Si un paciente omite una dosis de CALQUENCE por más de tres horas, indique al paciente que tome la siguiente dosis a la hora programada regularmente. No se deben tomar comprimidos adicionales de CALQUENCE para compensar la dosis faltante.

***Ajustes de dosis***

Reacciones adversas

Las modificaciones de dosis recomendadas de CALQUENCE para reacciones adversas de Grado  $\geq 3$  se proporcionan en la Tabla 1.

Interrumpir temporalmente CALQUENCE para tratar una reacción adversa no hematológica de grado  $\geq 3$ , trombocitopenia de grado 3 con sangrado significativo, trombocitopenia de grado 4 o neutropenia de grado 4 que dure más de 7 días. Tras la resolución de la reacción adversa a Grado 1 o al inicio (recuperación), reinicie CALQUENCE como se recomienda en la Tabla 1.

**Tabla 1. Ajustes de dosis recomendados para reacciones adversas \***

<b>Ocurrencia de una reacción adversa</b>	<b>Modificación de dosis</b> (Dosis inicial = 100 mg dos veces al día)
1° y 2° –	Reiniciar con 100 mg dos veces al día
3 <sup>er</sup>	Reiniciar con 100 mg al día
4° –	Discontinuar CALQUENCE

\* Reacciones adversas clasificadas según los criterios de terminología común para eventos adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer, versión 4.03.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
CALQUENCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg**

**Tabla 2. Uso con inhibidores o inductores de CYP3A**

	<b>Fármaco coadministrado</b>	<b>Uso recomendado de CALQUENCE</b>
<b>Inhibidores de CYP3A</b>	Inhibidores potentes de CYP3A	Considere terapias alternativas a los inhibidores potentes del CYP3A. Controle de cerca a los pacientes para detectar reacciones adversas si toma inhibidores potentes del CYP3A.
	Inhibidores moderados de CYP3A	Sin ajuste de dosis. Monitoree a los pacientes de cerca para detectar reacciones adversas si toma inhibidores moderados del CYP3A.
<b>Inductores de CYP3A</b>	Inductores potentes de CYP3A	Considerar terapias alternativas a los inductores potentes de CYP3A. Si estos inductores no pueden evitarse, aumente la dosis de CALQUENCE a 200 mg dos veces al día.

***Método de administración***

CALQUENCE debe tragarse entero con agua aproximadamente a la misma hora todos los días. CALQUENCE se puede tomar con o sin alimentos. El comprimido no se debe masticar, triturar, disolver ni dividir.

***Poblaciones de pacientes especiales******Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)***

No es necesario ajustar la dosis en función de la edad (consulte la sección 5.2).

***Insuficiencia renal***

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (TFGe mayor o igual a 30 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup> según lo estimado por MDRD (modificación de la dieta en la ecuación de la enfermedad renal)). No se ha estudiado la farmacocinética ni la seguridad de CALQUENCE en pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe inferior a 29 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>) o enfermedad renal terminal (consulte la sección 5.2).

***Insuficiencia hepática***

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A, Child-Pugh B o bilirrubina total entre 1,5-3 veces el límite superior de la normalidad [LSN] y cualquier AST). No se recomienda administrar CALQUENCE en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C o bilirrubina total > 3 veces el LSN y cualquier AST) (consulte la sección 5.2).

***Enfermedad cardíaca severa***

Los pacientes con enfermedad cardiovascular grave fueron excluidos de los estudios clínicos CALQUENCE.

***Pediatría y adolescentes***

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
CALQUENCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg****4.3 Contraindicaciones**

Ninguno.

**4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso****Hemorragia**

Se han producido eventos hemorrágicos graves, incluidos eventos fatales, en pacientes con neoplasias hematológicas malignas (n = 1040) tratados con CALQUENCE en monoterapia. La hemorragia grave (eventos de sangrado de grado 3 o superior, eventos graves o cualquier evento del sistema nervioso central) se produjo en el 3,6% de los pacientes, con muertes en el 0,1% de los pacientes. En general, se produjeron eventos de sangrado, incluidos hematomas y petequias de cualquier grado, en el 46% de los pacientes con neoplasias hematológicas.

El mecanismo de los eventos de sangrado no se comprende bien.

Los pacientes que reciben agentes antitrombóticos pueden tener un mayor riesgo de hemorragia. Tenga cuidado con los agentes antitrombóticos y considere un monitoreo adicional para detectar signos de hemorragia cuando el uso concomitante sea médicamente necesario.

Considere el beneficio-riesgo de suspender el tratamiento con CALQUENCE durante al menos 3 días antes y después de la cirugía.

**Infecciones**

Se han producido infecciones graves (bacterianas, virales o micóticas), incluidos eventos mortales, en pacientes con neoplasias hematológicas (n = 1040) tratadas con CALQUENCE en monoterapia. Se produjeron infecciones de grado 3 o superiores en el 18% de estos pacientes. La infección de grado 3 o superior informada con mayor frecuencia fue la neumonía. Han ocurrido infecciones debido a la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), aspergilosis y leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Considere la profilaxis en pacientes con mayor riesgo de infecciones oportunistas. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección y tratar según sea médicamente apropiado.

**Citopenias**

Se produjeron citopenias de grado 3 o 4 emergentes del tratamiento, incluidas neutropenia (21%), anemia (10%) y trombocitopenia (7%) según las mediciones de laboratorio, en pacientes con neoplasias hematológicas (n = 1040) tratadas con la monoterapia CALQUENCE.

Monitorear los recuentos sanguíneos completos según sea médicamente apropiado.

**Segundas neoplasias primarias**

Las segundas neoplasias malignas primarias, incluidos los cánceres no cutáneos, se produjeron en el 12% de los pacientes con neoplasias hematológicas (n = 1040) tratados con CALQUENCE en monoterapia. La segunda neoplasia primaria más frecuente fue el cáncer de piel, que se produjo en el 7% de los pacientes. Monitorear a los pacientes para detectar la aparición de cánceres de piel.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
CALQUENCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg****Fibrilación auricular**

En pacientes con neoplasias hematológicas (n = 1040) tratadas con monoterapia con CALQUENCE, se produjo fibrilación / aleteo auricular de grado 3 en el 1% de los pacientes y de grado 1 o 2 en el 3% de los pacientes. Monitorear los síntomas (p. Ej., Palpitaciones, mareos, síncope, dolor torácico, disnea) de fibrilación auricular y aleteo auricular y obtener un electrocardiograma (ECG) según corresponda.

**4.5 Interacción 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 inhibidor potente del CYP3A (200 mg de itraconazol una vez al día durante 5 días) aumentó la  $C_{máx}$  y el AUC de acalabrutinib en 3,7 y 5,1 veces en sujetos sanos (N = 17).

Al contabilizar tanto el acalabrutinib como su metabolito activo, ACP-5862, las simulaciones de farmacocinética fisiológica (PBPK) con inhibidores potentes, moderados y débiles del CYP3A no muestran ningún cambio significativo en el AUC total de los componentes activos.

Considere terapias alternativas que no inhiban fuertemente la actividad del CYP3A. Los pacientes que toman inhibidores potentes del CYP3A (p. Ej., Ketoconazol, conivaptán, claritromicina, indinavir, itraconazol, ritonavir, telaprevir, posaconazol, voriconazol) con CALQUENCE deben ser monitoreados más de cerca para detectar reacciones adversas.

**Sustancias activas que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de acalabrutinib***Inductores de CYP3A*

La administración concomitante de un inductor potente del CYP3A (600 mg de rifampicina una vez al día durante 9 días) disminuyó la  $C_{máx}$  y el AUC de acalabrutinib en un 68% y un 77% en sujetos sanos (N = 24).

Al contabilizar tanto el acalabrutinib como su metabolito activo, ACP-5862, las simulaciones de PBPK con inductores potentes de CYP3A mostraron una disminución del 21% al 51% en el AUC total de los componentes activos. Las simulaciones con un inductor moderado de CYP3A (efavirenz) mostraron una disminución del 25% en el AUC total de los componentes activos.

Considerar terapias alternativas a los inductores potentes de la actividad de CYP3A (p. Ej., Fenitoína, rifampicina, carbamazepina). Evite la hierba de San Juan que puede disminuir de manera impredecible las concentraciones plasmáticas de acalabrutinib. Si no se puede evitar un inductor potente de CYP3A, aumente la dosis de CALQUENCE a 200 mg dos veces al día.

*Medicamentos reductores del ácido gástrico*

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de acalabrutinib cuando se utilizó de forma concomitante con rabeprazol, un inhibidor de la bomba de protones. Los comprimidos de acalabrutinib se pueden coadministrar con agentes reductores de la acidez gástrica (inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>, antiácidos).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
CALQUENCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg**

**Ingredientes activos cuyas concentraciones plasmáticas pueden verse alteradas por CALQUENCE**

*Sustratos de CYP3A*

En función de los datos *in vitro* y el modelado de PBPK, no se espera interacción con los sustratos del CYP en las concentraciones clínicamente relevantes (consulte la sección 5.2).

*Efectos del acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862, en los sistemas de transporte de fármacos*

El acalabrutinib puede aumentar la exposición a los sustratos de la BCRP coadministrada (p. Ej., Metotrexato) mediante la inhibición de la BCRP intestinal (consulte la sección 5.2).

El ACP-5862 puede aumentar la exposición a sustratos de MATE1 coadministrados (p. Ej., Metformina) mediante la inhibición de MATE1 (consulte la sección 5.2).

**Efecto de los alimentos sobre acalabrutinib**

En sujetos sanos, la administración de una dosis única de 100 mg de acalabrutinib con una comida rica en grasas y calorías (aproximadamente 918 calorías, 59 gramos de carbohidratos, 59 gramos de grasa y 39 gramos de proteína) en ayunas. La  $C_{\text{máx}}$  resultante disminuyó en un 54% y la  $T_{\text{máx}}$  se retrasó de 1 a 2 horas.

**4 Embarazo y lactancia****Embarazo**

CALQUENCE no debe usarse durante el embarazo y se debe advertir a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas mientras reciben CALQUENCE. No hay datos clínicos suficientes sobre el uso de CALQUENCE en mujeres embarazadas para informar un riesgo asociado al fármaco de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo. Según los hallazgos de los estudios en animales, puede haber un riesgo para el feto por la exposición al acalabrutinib durante el embarazo. La administración de acalabrutinib a conejas preñadas con exposiciones 4 veces el ABC en seres humanos a la dosis recomendada se asoció con una reducción del crecimiento fetal (consulte la sección 5.3). Se observó distocia en un estudio en ratas que incluyó la administración de dosis a los animales desde la implantación hasta la gestación, el parto y la lactancia con exposiciones > 2,3 veces el ABC en humanos a la dosis recomendada (consulte la sección 5.3).

**Lactancia**

Se desconoce si acalabrutinib se excreta en la leche materna. No hay datos sobre el efecto de acalabrutinib en los lactantes ni sobre la producción de leche. El acalabrutinib y su metabolito activo estuvieron presentes en la leche de ratas lactantes. No se puede excluir un riesgo para el niño lactante. Se recomienda a las madres en período de lactancia que no amamenten durante el tratamiento con CALQUENCE y durante 2 días después de recibir la última dosis.

**Fertilidad**

No hay datos sobre el efecto de CALQUENCE en la fertilidad humana. En un estudio no clínico de acalabrutinib en ratas macho y hembra, no se observaron efectos adversos en los parámetros de fertilidad (consulte la sección 5.3).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
CALQUENCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg**

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

CALQUENCE tiene una influencia nula o insignificante sobre la capacidad de conducir y usar máquinas. Sin embargo, durante el tratamiento con acalabrutinib se han informado fatiga y mareos y los pacientes que experimentan estos síntomas deben tener precaución al conducir o usar máquinas.

#### 4.8 Efectos no deseados

##### Resumen general de reacciones adversas al fármaco

El perfil de seguridad general de acalabrutinib se basa en datos combinados de 1040 pacientes con neoplasias hematológicas que recibieron acalabrutinib en monoterapia.

Las reacciones adversas medicamentosas (RAM) más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) de cualquier grado informadas en pacientes que recibieron acalabrutinib fueron infección, dolor de cabeza, diarrea, hematomas, dolor musculoesquelético, náuseas, fatiga y erupción cutánea.

Las reacciones adversas al fármaco de grado  $\geq 3$  informadas con mayor frecuencia ( $\geq 5\%$ ) fueron infección (17,6%), neutropenia (14,2%) y anemia (7,8%).

Se informaron reducciones de la dosis debido a eventos adversos en el 4,2% de los pacientes. Se informó la interrupción debido a eventos adversos en el 9,3% de los pacientes. La mediana de la intensidad de la dosis fue del 98,7%.

##### Lista tabulada de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas medicamentosas (RAM) se han identificado en estudios clínicos con pacientes que recibieron CALQUENCE en monoterapia como tratamiento para neoplasias hematológicas. La mediana de la duración del tratamiento en monoterapia con acalabrutinib en el conjunto de datos combinados fue de 24,6 meses.

Las reacciones adversas al fármaco se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas (SOC) en MedDRA. Dentro de cada clasificación de órganos y sistemas, las reacciones adversas al fármaco se clasifican por frecuencia, con las reacciones más frecuentes primero. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada RAM se basa en la convención del CIOMS III y se define como: muy frecuente ( $\geq 1 / 10$ ); frecuente ( $> 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuente ( $\geq 1 / 1000$  a  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1 / 10.000$  a  $< 1/1000$ ); muy raro ( $< 1 / 10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 3. Reacciones adversas al fármaco \* de pacientes con neoplasias hematológicas tratadas con acalabrutinib en monoterapia (n = 1040)**

MedDRA SOC	Término del MedDRA	Descriptor de CIOMS Frecuencia general (todos los grados CTCAE)	Frecuencia de CTCAE de grado $\geq 3$ †
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Leucopenia †	Muy frecuentes (16,2%)	14 %
	Neutropenia	Muy frecuentes (15,7%)	14%
	Anemia	Muy frecuentes (13,8%)	8 %

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
CALQUENCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg**

	Trombocitopenia	Frecuentes (8,9%)	4,8 %
<b>Trastornos cardiacos</b>	Fibrilación / aleteo auricular †	Frecuentes (4,4%)	1,3%
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Dolor de cabeza	Muy frecuentes (37,8%)	1,1%
	Mareo	Muy frecuentes (13,4%)	0,2%
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Epistaxis	Frecuentes (7%)	0,3%
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Diarrea	Muy frecuentes (36,7%)	2,6%
	Náuseas	Muy frecuentes (21,7%)	1,2%
	Estreñimiento	Muy frecuentes (14,5%)	0,1%
	Dolor abdominal †	Muy frecuentes (12,5%)	1%
	Vómitos	Muy frecuentes (13,3%)	0,9%
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Fatiga	Muy frecuentes (21,3%)	2 %
	Astenia	Frecuentes (5,3%)	0,8 %
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Síndrome de lisis tumoral ±	Poco frecuente (0,5%)	0,4%
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Artralgia	Muy frecuentes (19,1%)	0,7 %
	Dolor musculoesquelético †	Muy frecuentes (33,1%)	1,5%
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Infección †	Muy frecuentes (66,7%)	18%
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas</b>	Segunda neoplasia maligna primaria †	Muy frecuentes (12,2%)	4,1%
	SPM sin incluir piel no melanoma †	Frecuentes (6,5%)	3,8%
	Neoplasia maligna de la piel no melanoma †	Frecuentes (6,6%)	0,5%
<b>Trastornos del intestino delgado y del tejido subcutáneo</b>	Moretones †	Muy frecuentes (34,1%)	-
	Erupción cutánea †	Muy frecuentes (20,3%)	0,6%
<b>Trastornos vasculares</b>	Hemorragia / Hematoma †	Muy frecuentes (12,6%)	1,8%

\* Según los Criterios de terminología común para eventos adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer, versión 4.03.

† Incluye varios términos de ADR

± Se observó un caso de síndrome de lisis tumoral inducido por fármacos en el grupo de acalabrutinib del estudio ASCEND



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
CALQUENCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg**

**Tabla 4. Anomalías hematológicas de laboratorio emergentes del tratamiento para la monoterapia con acalabrutinib (n = 1040)**

MedDRA SOC	Término del MedDRA	Descriptor de CIOMS / Frecuencia general (todos los grados CTCAE)	Frecuencia de CTCAE de grado 3-4
<b>Investigaciones</b> (hallazgos basados en los resultados de las pruebas presentados como cambios de grado según los CTCAE)	Disminución del recuento absoluto de neutrófilos	Muy frecuentes (41,8%)	20,7%
	Disminución de la hemoglobina	Muy frecuentes (42,6%)	10,1%
	Disminución de plaquetas	Muy frecuentes (31,1%)	6,9%

Según los criterios de terminología común para eventos adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer, versión 4.03.

### **Poblaciones especiales**

#### *Adultos mayores*

De los 1040 pacientes en los ensayos clínicos de CALQUENCE en monoterapia, el 41% tenían más de 65 años y menos de 75 años, y el 22% tenían 75 años o más. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en seguridad o eficacia entre pacientes  $\geq$  65 años.

### **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 existe un tratamiento específico para la sobredosis de acalabrutinib y no se han establecido los síntomas de la sobredosis. En el caso de una sobredosis, se debe controlar de cerca a los pacientes para detectar signos o síntomas de reacciones adversas y se debe instituir el tratamiento sintomático adecuado.

## **5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

#### **Mecanismo de acción**

Acalabrutinib es un inhibidor selectivo de molécula pequeña de la tirosina quinasa de Bruton (BTK). La BTK es una molécula de señalización de las vías del receptor de antígeno de células B (BCR) y del receptor de citoquinas. En las células B, la señalización de BTK da como resultado la supervivencia y proliferación de las células B, y es necesaria para la adhesión celular, el tráfico y la quimiotaxis.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
CALQUENCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg**

El acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862, forman un enlace covalente con un residuo de cisteína en el sitio activo de BTK, lo que provoca la inactivación irreversible de BTK ( $IC_{50} \leq 5$  nM) con interacciones mínimas fuera del objetivo. En una selección de 380 cinasas de tipo salvaje de mamíferos, las únicas interacciones de cinasa adicionales en concentraciones clínicamente relevantes de acalabrutinib y ACP-5862 fueron con BMX y ERBB4, con 3 a 4 veces menos potencia que BTK.

En estudios no clínicos, el acalabrutinib inhibió la activación mediada por BTK de las proteínas de señalización descendentes CD86 y CD69, inhibió la proliferación y supervivencia de las células B malignas y tuvo una actividad mínima en otras células inmunitarias (células T y células NK).

**Efectos farmacodinámicos**

En pacientes con neoplasias malignas de células B que recibieron dosis de 100 mg dos veces al día, la mediana de la ocupación de la BTK en estado estacionario de  $\geq 95\%$  en sangre periférica se mantuvo durante 12 horas, lo que provocó la inactivación de la BTK durante todo el intervalo de administración recomendado.

Electrofisiología cardíaca

En un estudio específico de QT, a una dosis 4 veces la dosis máxima recomendada, CALQUENCE no prolonga el intervalo QT / QTc en ningún grado clínicamente relevante (p. Ej., No mayor o igual a 10 ms).

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

La seguridad y la eficacia de CALQUENCE en el MCL se evaluaron en un estudio de Fase 2, abierto, multicéntrico y de grupo único (ACE-LY-004) de 124 pacientes tratados previamente. Todos los pacientes recibieron CALQUENCE 100 mg por vía oral dos veces al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El ensayo no incluyó pacientes que recibieron tratamiento previo con inhibidores de la BTK. El criterio de valoración principal fue la tasa de respuesta global evaluada por el investigador (ORR) según la clasificación de Lugano para el linfoma no Hodgkin (NHL). La duración de la respuesta (DoR) fue una medida de resultado adicional. Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 5.

La mediana de la edad fue de 68 años (intervalo de 42 a 90) años, el 79,8% eran hombres y el 74,2% eran caucásicos. Al inicio, el 92,8% de los pacientes tenían un estado de desempeño ECOG de 0 o 1. La mediana del tiempo desde el diagnóstico fue de 46,3 meses y la mediana del número de tratamientos previos fue de 2 (rango de 1 a 5), incluido el 17,7% con trasplante de células madre previo. Los regímenes previos más frecuentes fueron los basados en CHOP (51,6%) y ARA-C (33,9%). Al inicio, el 37,1% de los pacientes tenía al menos un tumor con un diámetro más largo  $\geq 5$  cm, el 72,6% tenía compromiso ganglionar adicional, incluido el 50,8% con compromiso de la médula ósea. La puntuación simplificada del MIPI (que incluye la edad, la puntuación del ECOG y el recuento inicial de lactato deshidrogenasa y glóbulos blancos) fue intermedia en el 43,5% y alta en el 16,9% de los pacientes.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
CALQUENCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg**

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

	Investigador evaluado N = 124	Evaluado por el Comité de Revisión Independiente (IRC) N = 124
	n (%) (IC del 95% * )	n (%) (IC del 95% * )
<b>Tasa de respuesta global (ORR)</b>		
Tasa de respuesta global	100 (80,6%) (72,6, 87,2)	99 (79,8%) (71,7; 86,5)
Completar respuesta	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>		
Estimación de 12 meses (%) (IC del 95%)	72,1 (61,6; 80,2)	72,3 (61,9; 80,2)
Estimación de 18 meses (%) (IC del 95%)	63,3 (49,4, 74,3)	56,0 (38,2, 70,6)

IC = intervalo de confianza; NR = No alcanzado

\* Intervalo de confianza binomial exacto del 95%.

† Incluye sujetos sin ninguna evaluación adecuada de la enfermedad posterior al inicio.

Según la evaluación del investigador, el 92% de los respondedores lograron una respuesta en el ciclo 2, con una mediana de tiempo hasta la respuesta documentada de 1,9 meses. La mediana de la DoR no se había alcanzado a los 15,2 meses de seguimiento desde el inicio del tratamiento. El setenta y dos por ciento (72%) de los pacientes tuvo una respuesta continua a los 12 meses según la estimación de Kaplan-Meier. La ORR fue consistente en todos los subgrupos preespecificados, incluidos la edad, el estado de desempeño, el estadio de la enfermedad y la cantidad de terapias previas.

## CLL

### *Pacientes con CLL no tratada previamente*

La seguridad y la eficacia de CALQUENCE en la CLL no tratada previamente se evaluaron en un estudio de fase 3 aleatorizado, multicéntrico y abierto (ELEVATE-TN) de 535 pacientes. Los pacientes recibieron CALQUENCE más obinutuzumab, CALQUENCE en monoterapia u obinutuzumab más clorambucilo. Los pacientes de 65 años o más o entre 18 y 65 años con afecciones médicas coexistentes se incluyeron en ELEVATE-TN. El ensayo también permitió que los pacientes recibieran agentes antitrombóticos distintos de la warfarina o antagonistas de la vitamina K.

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1: 1: 1 en 3 grupos para recibir

- CALQUENCE más obinutuzumab (CALQUENCE + G): se administró CALQUENCE 100 mg dos veces al día a partir del Día 1 del Ciclo hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se administró obinutuzumab a partir del Día 1 del Ciclo 2 durante un máximo de 6 ciclos de tratamiento. Se administraron 1000 mg de obinutuzumab los días 1 y 2 (100 mg el día 1 y 900 mg el día 2), 8 y 15 del ciclo 2 seguido de 1000 mg el día 1 de los ciclos 3 hasta el 7. Cada ciclo fue de 28 días.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
CALQUENCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg**

- Monoterapia con CALQUENCE: se administraron 100 mg de CALQUENCE dos veces al día hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable.
- Obinutuzumab más clorambucilo (GClb): se administraron obinutuzumab y clorambucilo durante un máximo de 6 ciclos de tratamiento. Se administraron 1000 mg de obinutuzumab los días 1 y 2 (100 mg el día 1 y 900 mg el día 2), 8 y 15 del ciclo 1 seguido de 1000 mg el día 1 de los ciclos 2 hasta el 6. administrado en los Días 1 y 15 de los Ciclos 1 hasta 6. Cada ciclo fue de 28 días.

Los pacientes se estratificaron por estado de mutación por delección 17p (presencia versus ausencia), estado de desempeño ECOG (0 o 1 versus 2) y región geográfica (América del Norte y Europa occidental frente a otros). Después de la progresión de la enfermedad confirmada, 45 pacientes aleatorizados en el grupo de GClb cruzaron a la monoterapia CALQUENCE. La Tabla 6 resume las características demográficas y de la enfermedad iniciales de la población del estudio.

**Tabla 6. Características iniciales de los pacientes en (ELEVATE-TN) pacientes con CLL no tratada previamente**

Característica	CALQUENCE más obinutuzumab N = 179	Monoterapia CALQUENCE N = 179	Obinutuzumab más clorambucil N = 177
Edad, años; mediana (rango)	70 (41-88)	70 (44-87)	71 (46 a 91)
Hombre %	62	62	59,9
Caucásico %	91,6	95	93,2
Estado de desempeño ECOG 0-1; %	94,4	92,2	94,4
Mediana de tiempo desde el diagnóstico (meses)	30,5	24,4	30,7
Enfermedad voluminosa con ganglios $\geq$ 5 cm; %	25,7	38	31,1
Categoría Citogenética / FISH; %			
Eliminación 17p	9,5	8,9	9
Delección 11q	17,3	17,3	18,6
Mutación de TP53	11,7	10,6	11,9
IGHV no mutado	57,5	66,5	65,5
Cariotipo complejo ( $\geq$ 3 anomalías)	16,2	17,3	18,1
Etapa Rai; %			
0	1,7	0	0,6
P	30,2	26,8	28,2
II	20,1	24,6	27,1
III	26,8	27,9	22,6
IV	21,2	20,7	21,5

El criterio de valoración principal fue la supervivencia libre de progresión (PFS) según la evaluación de un Comité de revisión independiente (IRC) según los criterios del International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) de 2008 con la incorporación de la aclaración para la linfocitosis relacionada con el tratamiento (Cheson 2012). Con una mediana de seguimiento de 28,3 meses, la PFS según el IRC indicó una reducción estadísticamente significativa del 90% en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte para los pacientes con CLL no tratados previamente en el grupo de CALQUENCE + G en comparación con el grupo de GClb. Al momento del análisis, la mediana de la supervivencia general no se había alcanzado en ningún grupo con un total de 37 muertes: 9 (5%) en el grupo de CALQUENCE + G, 11 (6,1%) en el grupo de monoterapia de

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**CALQUENCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg**

CALQUENCE y 17 (9,6%) %) en el grupo de GClb. Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 7. Las curvas de Kaplan-Meier para la PFS se muestran en la Figura 1.

**Tabla 7. Resultados de eficacia en (ELEVATE-TN) pacientes con CLL**

	<b>CALQUENCE más obinutuzumab N = 179</b>	<b>Monoterapia CALQUENCE N = 179</b>	<b>Obinutuzumab más clorambucilo N = 177</b>
<b>Supervivencia sin progresión *</b>			
Cantidad de eventos (%)	14 (7,8%)	26 (14,5%)	93 (52,5%)
PD, n (%)	9 (5%)	20 (11,2%)	82 (46,3%)
Eventos de muerte (%)	5 (2,8%)	6 (3,4%)	11 (6,2%)
Mediana (IC del 95%), meses	NR	NR (34,2, NR)	22,6 (20,2, 27,6)
HR † (IC del 95%)	0,10 (0,06; 0,17)	0,20 (0,13, 0,30)	-
Valor p	<0,0001	<0,0001	-
Estimación de 24 meses,% (IC del 95%)	92,7 (87,4, 95,8)	87,3 (80,9; 91,7)	46,7 (38,5; 54,6)
<b>Tasa de respuesta global * (CR + CRi + nPR + PR)</b>			
ORR, n (%) (IC del 95%)	168 (93,9) (89,3; 96,5)	153 (85,5) (79,6, 89,9)	139 (78,5) (71,9, 83,9)
Valor p	<0,0001	0,0763	-
CR, n (%)	23 (12,8)	1 (0,6)	8 (4,5)
CRi, n (%)	1 (0,6)	0	0
nPR, n (%)	1 (0,6%)	2 (1,1%)	3 (1,7%)
PR, n (%)	143 (79,9)	150 (83,8)	128 (72,3)
PRL, n (%)	0	2 (1,1)	0
SD, n (%)	4 (2,2)	8 (4,5)	15 (8,5)
PD, n (%)	0	3 (1,7)	0
No evaluable, n (%)	0	1 (0,6)	8 (4,5)
Desconocido, n (%)	6 (3,4)	12 (6,7)	12 (6,8)

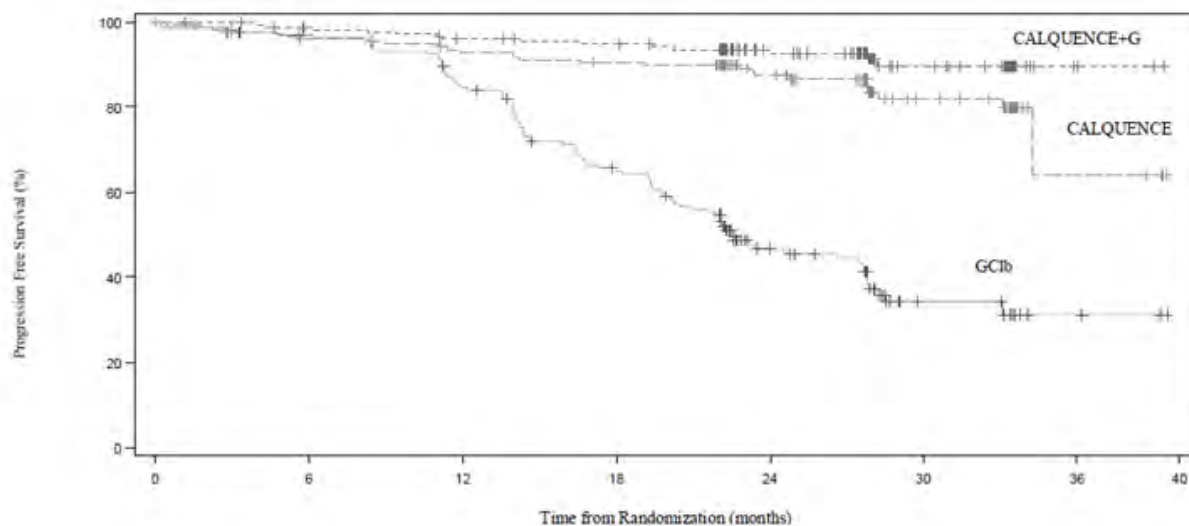
IC = intervalo de confianza; HR = cociente de riesgos; NR = no alcanzado; CR = respuesta completa; CRi = respuesta completa con recuperación incompleta del hemograma; nPR = respuesta parcial nodular; PR = respuesta parcial; PRL = PR con linfocitosis; SD = enfermedad estable; PD = enfermedad progresiva

\* Según la evaluación del IRC

† Según el modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
CALQUENCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg**

**Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de la PFS evaluada por el IRC en (ELEVATE-TN) pacientes con CLL (población ITT)**



Number of patients at risk														
Month	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
CALQUENCE	179	166	161	157	153	150	148	147	103	94	43	40	4	3
CALQUENCE+G	179	176	170	168	163	160	159	155	109	104	46	41	4	2
GCib	177	162	157	151	136	113	102	86	46	41	13	13	3	2

Los resultados de la PFS para CALQUENCE con o sin obinutuzumab fueron consistentes en todos los subgrupos, incluidas las características de alto riesgo. En la población de alto riesgo de CLL (deleción 17p, deleción 11q, mutación TP53 e IGHV no mutado), los HR de la PFS de CALQUENCE con o sin obinutuzumab frente a obinutuzumab más clorambucilo fue de 0,08 [IC del 95% (0,04, 0,15)] y 0,13 [95% % IC (0,08, 0,21)], respectivamente.

*Pacientes con CLL que recibieron al menos una terapia previa*

La seguridad y la eficacia de CALQUENCE en la CLL recidivante o resistente al tratamiento se evaluaron en un estudio de fase 3 aleatorizado, multicéntrico y abierto (ASCEND) de 310 pacientes que recibieron al menos una terapia previa. Los pacientes recibieron la monoterapia CALQUENCE o la elección del investigador de idelalisib más rituximab o bendamustina más rituximab. El estudio clínico permitió que los pacientes recibieran agentes antitrombóticos distintos de la warfarina o antagonistas de la vitamina K equivalentes.

Los pacientes fueron aleatorizados 1: 1 para recibir:

- CALQUENCE 100 mg dos veces al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, o
- Terapia elegida por el investigador:
  - Idelalisib 150 mg dos veces al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable en combinación con  $\leq 8$  infusiones de rituximab ( $375 \text{ mg} / \text{m}^2 / 500 \text{ mg} / \text{m}^2$ ) el día 1 de cada ciclo de 28 días durante hasta 6 ciclos

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
CALQUENCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg**

- Bendamustina 70 mg / m<sup>2</sup> (Día 1 y 2 de cada ciclo de 28 días) en combinación con rituximab (375 mg / m<sup>2</sup> / 500 mg / m<sup>2</sup>) el Día 1 de cada ciclo de 28 días durante hasta 6 ciclos

Los pacientes se estratificaron por estado de mutación por delección 17p (presencia frente a ausencia), estado de desempeño ECOG (0 o 1 frente a 2) y número de terapias previas (1 a 3 frente a  $\geq 4$ ). Después de la progresión confirmada de la enfermedad, 35 pacientes aleatorizados a elección del investigador de idelalisib más rituximab o bendamustina más rituximab se cruzaron a CALQUENCE. La Tabla 8 resume las características demográficas y de la enfermedad iniciales de la población del estudio.

**Tabla 8. Características iniciales de los pacientes en (ASCEND) pacientes con CLL**

<b>Características</b>	<b>Monoterapia CALQUENCE N = 155</b>	<b>Elección del investigador de idelalisib + rituximab o bendamustina + rituximab N = 155</b>
Edad, años; mediana (rango)	68 (32-89)	67 (34-90)
Sexo masculino %	69,7	64,5
Caucásico %	93,5	91,0
Estado de desempeño del ECOG; %		
0	37,4	35,5
1	50,3	51,0
2	12,3	13,5
Mediana de tiempo desde el diagnóstico (meses)	85,3	79,0
Enfermedad voluminosa con ganglios $\geq 5$ cm; %	49,0	48,4
Mediana del número de terapias previas para la CLL (rango)	1 (1-8)	2 (1-10)
Cantidad de terapias previas para la CLL; %		
1	52,9	43,2
2	25,8	29,7
3	11,0	15,5
$\geq 4$	10,3	11,6
Categoría Citogenética / FISH; %		
Eliminación 17p	18,1	13,5
Delección 11q	25,2	28,4
Mutación de TP53	25,2	21,9
IGHV no mutado	76,1	80,6
Cariotipo complejo ( $\geq 3$ anomalías)	32,3	29,7
Etapa de Rai; %		
0	1,3	2,6
Yo	25,2	20,6
II	31,6	34,8
III	13,5	11,6
IV	28,4	29,7

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
CALQUENCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg**

El criterio de valoración primario fue la PFS según la evaluación de los criterios del IRC IWCLL 2008 con la incorporación de la aclaración para la linfocitosis relacionada con el tratamiento (Cheson 2012). Con una mediana de seguimiento de 16,1 meses, la PFS indicó una reducción estadísticamente significativa del 69% en el riesgo de muerte o progresión para los pacientes en el grupo CALQUENCE. Al momento del análisis, la mediana de la supervivencia general no se había alcanzado en ningún grupo con un total de 33 muertes: 15 (9,7%) en el grupo de monoterapia de CALQUENCE y 18 (11,6%) en la elección del investigador de idelalisib más rituximab o bendamustina más el grupo de rituximab. Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 9. La curva de Kaplan-Meier para la PFS se muestra en la Figura 2.

**Tabla 9. Resultados de eficacia en (ASCEND) pacientes con CLL**

	<b>Monoterapia CALQUENCE N = 155</b>	<b>Elección del investigador de idelalisib + rituximab o bendamustina + rituximab N = 155</b>
<b>Supervivencia sin progresión *</b>		
Cantidad de eventos (%)	27 (17,4)	68 (43,9)
PD, n (%)	19 (12,3)	59 (38,1)
Eventos de muerte (%)	8 (5,2)	9 (5,8)
Mediana (IC del 95%), meses	NR	16,5 (14,0; 17,1)
HR † (IC del 95%)	0,31 (0,20; 0,49)	
Valor p	<0,0001	
Estimación de 15 meses,% (IC del 95%)	82,6 (75,0; 88,1)	54,9 (45,4, 63,5)
<b>Tasa de respuesta global * (CR + CRi + nPR + PR)</b>		
ORR, n (%) (IC del 95%)	126 (81,3) (74,4, 86,6)	117 (75,5) (68,1, 81,6)
Valor p	0,2248	
CR, n (%)	0	2 (1,3)
RP, n (%)	126 (81,3)	115 (74,2)
PRL, n (%)	11 (7,1)	3 (1,9)
DE, n (%)	9 (5,8)	12 (7,7)
PD, n (%)	2 (1,3)	1 (0,6)
Desconocido, n (%)	7 (4,5)	22 (14,2)
<b>Duración de la respuesta (DoR)</b>		
Mediana (IC del 95%), meses	NR	13,6 (11,9, NR)

IC = intervalo de confianza; HR = cociente de riesgos; NR = no alcanzado; CR = respuesta completa; PR = respuesta parcial; PRL = PR con linfocitosis; SD = enfermedad estable; PD = enfermedad progresiva

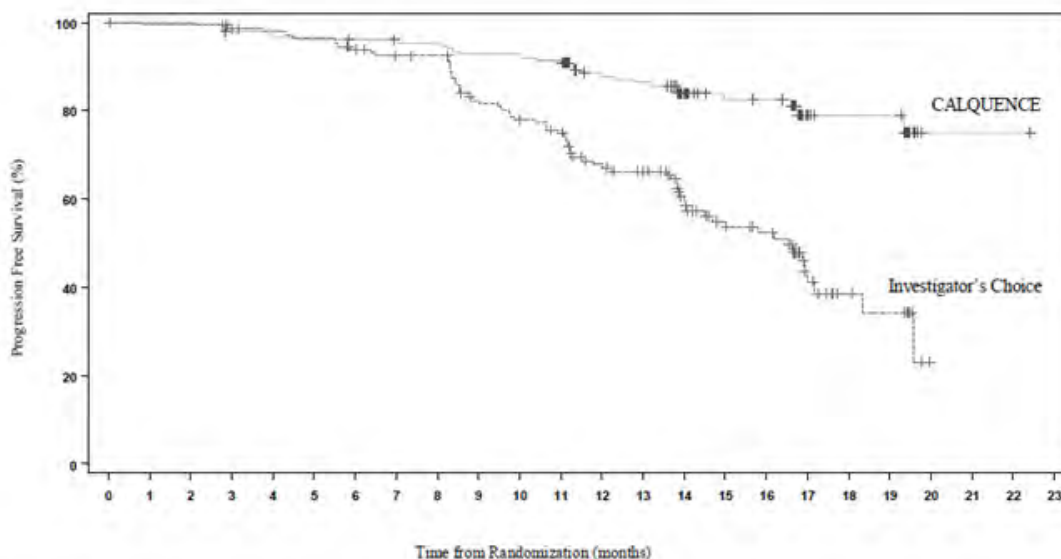
\* Según la evaluación del IRC

† Según el modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**CALQUENCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg**

**Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de la PFS evaluada por el IRC en (ASCEND) pacientes con CLL (población ITT)**



Number of patients at risk																								
Month	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
CALQUENCE	155	153	153	149	147	146	145	143	143	139	139	137	118	116	73	61	60	25	21	21	1	1	1	0
Investigator's Choice	155	150	150	146	144	142	136	130	129	112	105	101	82	77	56	44	39	18	10	8	0			

Los resultados de la PFS para CALQUENCE fueron consistentes en todos los subgrupos, incluidas las características de alto riesgo. En la población de CLL de alto riesgo (deleción 17p, deleción 11q, mutación TP53 e IGHV no mutado), el HR de la SLP fue de 0,27 [IC del 95% (0,17, 0,44)].

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se estudió la farmacocinética (PK) de acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862, en sujetos sanos y pacientes con neoplasias malignas de células B. El acalabrutinib muestra proporcionalidad a la dosis, y tanto el acalabrutinib como el ACP-5862 presentan una PK casi lineal en un intervalo de dosis de 75 a 250 mg. El modelo de PK poblacional sugiere que la PK de acalabrutinib y ACP-5862 no difiere significativamente en pacientes con diferentes neoplasias malignas de células B. En la dosis recomendada de 100 mg dos veces al día en pacientes con neoplasias malignas de células B (incluyendo MCL y CLL), la media geométrica del área diaria en estado estacionario bajo la curva de concentración plasmática del fármaco a lo largo del tiempo ( $AUC_{24h}$ ) y concentración plasmática máxima ( $C_{máx}$ ) de acalabrutinib fueron 1893 ng • h / ml y 466 ng / ml, respectivamente, y para ACP-5862 fueron 4091 ng • h / ml y 420 ng / ml, respectivamente.

Se ha demostrado que los comprimidos y las cápsulas de CALQUENCE son bioequivalentes. **Sin embargo, la formulación en cápsulas de CALQUENCE puede ver afectada su biodisponibilidad cuando se administra conjuntamente con agentes reductores de ácido gástrico.**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
CALQUENCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg****Absorción**

La mediana (mín., Máx.) Del tiempo hasta las concentraciones plasmáticas máximas ( $T_{\text{máx}}$ ) fue de 0,5 (0,2, 3,0) horas y de 0,75 (0,5, 4,0) horas para el ACP-5862. La biodisponibilidad absoluta de CALQUENCE fue del 25%.

**Distribución**

La unión reversible a la proteína plasmática humana fue del 97,5% para acalabrutinib y del 98,6% para el ACP-5862. La relación sangre-plasma media *in vitro* fue 0,8 para acalabrutinib y 0,7 para ACP-5862. El volumen de distribución medio en estado estacionario ( $V_{\text{ss}}$ ) fue de aproximadamente 34 litros para acalabrutinib.

**Biotransformación / Metabolismo**

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

*In vitro*, acalabrutinib es un inhibidor débil de CYP3A4 / 5, CYP2C8 y CYP2C9, pero no inhibe CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 y UGT2B7. El ACP-5862 es un inhibidor débil de CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19, pero no inhibe a CYP1A2, CYP2B6, CYP2D6, CYP3A4 / 5, UGT1A1 y UGT2B7 *in vitro*. Acalabrutinib es un inductor débil del ARNm de CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4; El ACP-5862 induce débilmente el CYP3A4.

**Interacciones con proteínas de transporte**

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

Acalabrutinib y ACP-5862 no inhiben la P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 y MATE2-K en concentraciones clínicamente relevantes.

El acalabrutinib puede inhibir los sustratos de la BCRP intestinal (consulte la sección 4.5), mientras que el ACP-5862 puede inhibir la MATE1 (consulte la sección 4.5) en concentraciones clínicamente relevantes. Acalabrutinib no inhibe MATE1, mientras que ACP-5862 no inhibe la BCRP en concentraciones clínicamente relevantes.

**Eliminación**

Después de una dosis oral única de 100 mg de acalabrutinib, la mediana de la semivida de eliminación terminal ( $t_{1/2}$ ) de acalabrutinib fue de 1,3 (rango: 0,8 a 9,0) horas. La mediana de  $t_{1/2}$  del metabolito activo, ACP-5862, fue 7,3 horas (intervalo: 2,5 a 10,1) horas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
CALQUENCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg**

La depuración oral aparente media (CL / F) fue de 70 l / h para el acalabrutinib y de 13 l / h para el ACP-5862, con una PK similar entre los pacientes y los sujetos sanos según el análisis de PK de la población. Tras la administración de una dosis única de 100 mg de [<sup>14</sup>C]-acalabrutinib radiomarcado 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 sin modificar en orina y heces.

**Farmacocinética en poblaciones especiales**

Según el análisis de PK poblacional, la edad, el sexo, la raza (caucásicos, afroamericanos) y el peso corporal no tuvieron efectos clínicamente significativos en la PK de acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862.

*Insuficiencia renal*

Acalabrutinib sufre una eliminación renal mínima. No se ha realizado un estudio farmacocinético en pacientes con insuficiencia renal.

En función del análisis PK poblacional, no se observó ninguna diferencia PK clínicamente relevante en 433 pacientes con insuficiencia renal leve (TFGe entre 60 y 89 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup> según lo estimado por MDRD), 110 pacientes con insuficiencia renal moderada (TFGe entre 30 y 59 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>) en relación con 204 pacientes con función renal normal (TFGe mayor o igual a 90 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>). La farmacocinética de acalabrutinib no se ha caracterizado en pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe inferior a 29 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>) o insuficiencia renal que requiera diálisis. Los pacientes con niveles de creatinina superiores a 2,5 veces el ULN institucional no se incluyeron en los ensayos clínicos (consulte la sección 4.2).

*Insuficiencia hepática*

El acalabrutinib se metaboliza en el hígado. En estudios específicos de insuficiencia hepática, en comparación con sujetos con función hepática normal (n = 6), la exposición a acalabrutinib (AUC) aumentó en 1,9, 1,5 y 5,3 veces -Pugh A), insuficiencia hepática moderada (n = 6) (Child-Pugh B) y grave (n = 8) (Child-Pugh C), respectivamente. Sobre la base de un análisis de PK poblacional, no se observó una diferencia clínicamente relevante entre los sujetos con insuficiencia hepática leve (n = 79) o moderada (n = 6) (bilirrubina total entre 1,5 y 3 veces el LSN y cualquier AST) en relación con los sujetos con (n = 651) función hepática (bilirrubina total y AST dentro del LSN).

**5.3 Datos preclínicos sobre seguridad****Carcinogenicidad**

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con acalabrutinib.

**Genotoxicidad / mutagenicidad**

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
CALQUENCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg****Toxicidad por dosis repetidas**

La administración oral diaria de acalabrutinib durante hasta 6 meses en ratas y 9 meses en perros se toleró a niveles de exposición que superan las exposiciones terapéuticas en seres humanos a la dosis recomendada (2,5 veces en ratas, 8,2 veces en perros, según el AUC).

En ratas, se observaron efectos renales, incluida la degeneración tubular, con exposiciones 7 veces superiores o superiores a la dosis humana recomendada. Los efectos renales fueron reversibles con la recuperación completa en las ratas expuestas a niveles de 4,2 veces la dosis humana recomendada y la recuperación parcial en las ratas con las exposiciones más altas (6,8 veces o más).

En ratas, se observaron hallazgos hepáticos reversibles dependientes de la dosis, incluida la necrosis de hepatocitos individuales, después de exposiciones 4,2 veces o mayores que la dosis humana recomendada.

Se observaron toxicidades cardíacas (hemorragia de miocardio, inflamación, necrosis) en ratas que murieron durante el estudio y con exposiciones equivalentes a 6,8 veces o más que la dosis recomendada en seres humanos. No se pudo evaluar la reversibilidad de los hallazgos cardíacos, ya que estos hallazgos solo se observaron en dosis superiores a la dosis máxima tolerada (MTD). Con exposiciones que representan 4,2 veces la dosis recomendada en seres humanos, no se observaron toxicidades cardíacas.

**Toxicología reproductiva**

No se observaron efectos sobre la fertilidad en ratas macho o hembra con exposiciones de 10 o 9 veces la exposición humana a la dosis recomendada, respectivamente.

En un estudio combinado de fertilidad y desarrollo embriofetal en ratas hembra, se administró acalabrutinib por vía oral en dosis de hasta 200 mg / kg / día desde 14 días antes del apareamiento hasta el día de la gestación [DG] 17. No se observaron efectos en el desarrollo embriofetal ni en la supervivencia. El ABC a 200 mg / kg / día en ratas preñadas fue aproximadamente 9 veces el ABC en pacientes con la dosis recomendada de 100 mg dos veces al día. Se confirmó la presencia de acalabrutinib y su metabolito activo en el plasma fetal de ratas.

En un estudio embriofetal en conejas preñadas, se administró acalabrutinib por vía oral en dosis de hasta 200 mg / kg / día durante el período de organogénesis (de GD 6-18). Acalabrutinib no produjo toxicidad materna ni evidencia de teratogenicidad o desarrollo, crecimiento o supervivencia fetal con dosis de 50 mg / kg / día (aproximadamente equivalente a la exposición humana a la dosis recomendada). Se observó una disminución del peso corporal fetal y un retraso en la osificación a niveles de exposición que produjeron toxicidad materna (dosis  $\geq$  100 mg / kg / día), que fueron 2,4 veces mayores que los niveles de exposición en seres humanos a la dosis recomendada.

En un estudio reproductivo en ratas, se observó distocia (trabajo de parto prolongado / difícil) con exposiciones > 2,3 veces la exposición clínica con 100 mg dos veces al día.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
CALQUENCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg****6. DATOS FARMACÉUTICOS****6.1 Lista de excipientes**

Núcleo del comprimido: manitol, celulosa microcristalina,=hiprolosa de baja sustitución, estearil fumarato de sodio.

Recubrimiento del comprimido : hipromelosa, copovidona, dióxido de titanio, macrogol 3350, triglicéridos de cadena media, óxido de hierro amarillo, (~~E172~~), óxido de hierro rojo, agua purificada.

**6.2 Condición de almacenamiento**

Almacenar a no más de 30° C.

**6.3 Precauciones especiales de almacenamiento**

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

**6.4 Instrucciones de uso, manipulación y desecho**

Todo producto farmacéutico no utilizado o material de desecho debe ser eliminado de acuerdo con la normativa local.

**Importador y Titular del Registro Sanitario**

AstraZeneca S.A., Isidora Goyenechea N° 3477, 2do Piso, Las Condes, Santiago, Chile.

**Fabricado y envasado por**

AstraZeneca AB SE-152 57 Gärtunavägen, 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.