

CALQUENCE™
acalabrutinibe

AstraZeneca do Brasil Ltda.

Cápsulas duras

100mg

CALQUENCE™

acalabrutinibe

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

CALQUENCE™

acalabrutinibe

APRESENTAÇÕES

Cápsulas duras de 100 mg em embalagem com 60 cápsulas.

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

CALQUENCE 100 mg

Cada cápsula dura contém 100 mg de acalabrutinibe.

Excipientes: celulose microcristalina, dióxido de silício, amido, estearato de magnésio e amidoglicolato de sódio.

Cápsula dura: gelatina, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e azul de indigotina.

Tinta de impressão: goma laca, óxido de ferro preto, propilenoglicol e hidróxido de amônio.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

CALQUENCE é indicado para o tratamento de pacientes adultos com linfoma de células do manto (LCM) que receberam pelo menos uma terapia anterior. Esta indicação foi aprovada com base na Taxa de Resposta Global (Ver seção 2. Resultados de Eficácia). O benefício clínico deverá ser validado por estudo clínico confirmatório de Fase 3, o qual já está em andamento.

CALQUENCE é indicado para o tratamento de pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC) / Linfoma linfocítico de pequenas células (LLPC).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia clínica

LCM

A segurança e a eficácia da CALQUENCE no LCM foram avaliadas em um estudo de Fase 2, aberto, multicêntrico e de braço único (ACE-LY-004) com 124 pacientes previamente tratados. Todos os pacientes receberam CALQUENCE 100 mg por via oral duas vezes ao dia até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. O estudo não incluiu pacientes que receberam tratamento anterior com inibidores da BTK (tirosina quinase de Bruton). O desfecho primário foi a taxa de resposta global (TRG) avaliada pelo investigador pela classificação de Lugano para linfoma não Hodgkin (LNH). A duração da resposta (DR) foi uma medida adicional de resultado. Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 1.

A idade média dos pacientes foi 68 anos (variando de 42 a 90 anos); 79,8% eram homens e 74,2% eram caucasianos. Na linha basal, 92,8% dos pacientes tiveram um nível de desempenho na ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group – Grupo Oncológico Cooperativo do Leste) de 0 ou 1. O tempo médio desde o diagnóstico foi de 46,3 meses e o número médio de tratamentos anteriores foi de 2 (intervalo de 1 a 5), incluindo 17,7% com transplante prévio de células tronco. Os regimes de tratamento anteriores mais comuns foram baseados em CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina e prednisona) (51,6%) e ARA-C (citarabina) (33,9%). Na linha basal, 37,1% dos pacientes apresentavam pelo menos um tumor com o diâmetro ≥ 5 cm, 72,6% apresentavam envolvimento nodal extra, incluindo 50,8% com envolvimento da medula óssea. O índice de prognóstico internacional do linfoma de células do manto (MIPI) simplificado (que inclui idade, pontuação ECOG e contagem basal de lactato desidrogenase e glóbulos brancos) foi intermediário em 43,5% e alto em 16,9% dos pacientes.

Tabela 1. Taxa de Resposta Global e Duração da Resposta em pacientes com LCM (ACE-LY-004)

	Avaliada pelo Investigador N = 124	Avaliada pelo Comitê de Revisão Independente (CRI) N = 124
	n (%) (IC de 95%*)	n (%) (IC de 95%*)
Taxa de Resposta Global (TRG)		
Taxa de Resposta Global	100 (80,6%) (72,6, 87,2)	99 (79,8%) (71,7, 86,5)
Resposta Completa	49 (39,5%) (30,9, 48,7)	49 (39,5%) (30,9, 48,7)
Resposta Parcial	51 (41,1%) (32,4, 50,3)	50 (40,3%) (31,6, 49,5)
Doença Estável	11 (8,9%) (4,5, 15,3)	9 (7,3%) (3,4, 13,3)
Doença Progressiva	10 (8,1%) (3,9, 14,3)	11 (8,9%) (4,9, 15,3)
Não Avaliável†	3 (2,4%) (0,5, 6,9)	5 (4,0%) (1,3, 9,2)
Duração da Resposta (DR)		
Média (meses)	NA (13,5, NR)	NA (14,8, NR)
DR de Referência		
Estimativa de 12 meses (%) (IC de 95%)	72,1 (61,6, 80,2)	72,3 (61,9, 80,2)
Estimativa de 18 meses (%) (IC de 95%)	63,3 (49,4, 74,3)	56,0 (38,2, 70,6)

IC = intervalo de confiança; NA = não atingido.

* Intervalo de confiança binomial exato de 95%.

† Inclui indivíduos sem avaliação adequada pós-basal da doença.

Com base na avaliação do investigador, 92% dos pacientes que responderam ao tratamento obtiveram uma resposta no segundo ciclo, com uma média de tempo de resposta documentada de 1,9 meses. A DR média não foi alcançada em média de 15,2 meses de acompanhamento após o início do tratamento. Setenta e dois por cento (72%) dos pacientes apresentaram uma resposta contínua aos 12 meses pela estimativa de Kaplan-Meier. A TRG foi consistente entre todos os subgrupos pré-especificados, incluindo idade, nível do desempenho, estágio da doença e número de terapias anteriores.

LLC

Pacientes com LLC não tratada previamente

A segurança e eficácia do CALQUENCE em pacientes com LLC não tratados previamente foi avaliada em um estudo de Fase 3 randomizado, multicêntrico, aberto (ELEVATE-TN) com 535 pacientes. Os pacientes receberam CALQUENCE em combinação com obinutuzumabe, CALQUENCE em monoterapia ou obinutuzumabe em combinação com clorambucila. Pacientes com 65 anos ou mais e pacientes entre 18 e 65 anos com condições médicas coexistentes foram incluídos no estudo ELEVATE-TN. O estudo também permitiu que os pacientes recebessem agentes antitrombóticos que não fossem a varfarina ou antagonistas equivalentes da vitamina K.

Os pacientes foram randomizados em 3 braços 1:1:1 para receber:

- CALQUENCE + obinutuzumabe (CALQUENCE+G): CALQUENCE 100 mg foi administrado duas vezes ao dia a partir do Dia 1 do Ciclo 1, até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Obinutuzumabe foi administrado a partir do Dia 1 do Ciclo 2 por um tempo máximo de 6 ciclos de tratamento. Obinutuzumabe 1000 mg foi administrado nos Dias 1 e 2 (100 mg no Dia 1 e 900 mg no Dia 2), 8 e 15 do Ciclo 2 seguidos por 1000 mg no Dia 1 dos Ciclos 3 ao 7. Cada ciclo durou 28 dias.
- CALQUENCE em monoterapia: CALQUENCE 100 mg foi administrado duas vezes ao dia até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.
- Obinutuzumabe + clorambucila (GClb): Obinutuzumabe e clorambucila foram administrados por um tratamento máximo de 6 Ciclos. Obinutuzumabe 1000 mg foi administrado nos Dias 1 e 2 (100 mg no Dia 1 e 900 mg no dia Dia 2), 8 e 15 do Ciclo 1, seguido de tratamento com Obinutuzumabe 1000 mg no Dia 1 dos Ciclos 2 ao 6. Clorambucila 0,5 mg/kg foi administrada nos Dias 1 ao 15 dos Ciclos 1 ao 6. Cada ciclo durou 28 dias.

Os pacientes foram estratificados segundo o status de mutação da deleção do 17p (presença ou ausência), o status de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) (0 ou 1 versus 2) e região geográfica (América do Norte e Europa Ocidental ou Outros). Após confirmação da progressão da doença, 45 pacientes do braço GClb migraram para o braço CALQUENCE em monoterapia. A Tabela 2 resume os dados demográficos basais e as características da doença da população do estudo.

Tabela 2. Características basais dos pacientes do estudo ELEVATE-TN com LLC não tratados previamente

Características	CALQUENCE + obinutuzumabe N=179	CALQUENCE em monoterapia N=179	Obinutuzumabe + clorambucila N=177
Mediana da idade em anos (variação)	70 (41-88)	70 (44-87)	71 (46-91)
Homens; %	62	62	59,9
Caucasianos; %	91,6	95	93,2
Status de desempenho ECOG 0-1; %	94,4	92,2	94,4
Tempo mediano desde o diagnóstico (meses)	30,5	24,4	30,7
Tamanho dos nódulos ≥ 5 cm; %	25,7	38	31,1
Citogenética/Categoria FISH; %			
Deleção do 17p	9,5	8,9	9
Deleção do 11q	17,3	17,3	18,6
Mutação do TP53	11,7	10,6	11,9
IGHV não mutado	57,5	66,5	65,5
Complexidade do cariótipo (≥ 3 anormalidades)	16,2	17,3	18,1
Estágio Rai; %			
0	1,7	0	0,6
I	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

O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão (SLP), conforme avaliado pelo Comitê de Revisão Independente (IRC) do Workshop Internacional sobre Leucemia Linfocítica Crônica (IWCLL) de 2008, nos critérios de incorporação do esclarecimento dos tratamentos para linfocitose (Cheson 2012). Com um acompanhamento mediano de 28,3 meses, a SLP avaliada pelo IRC indicou uma redução estatisticamente significativa de 90% no risco de progressão da doença ou morte por LLC não tratada previamente nos pacientes do braço CALQUENCE+G comparados ao braço GClb. No momento da análise, a mediana da sobrevida global não foi alcançada em nenhum braço, com um total de 37 mortes: 9 (5%) no braço CALQUENCE+G, 11 (6,1%) no braço CALQUENCE em monoterapia e 17 (9,6%) no braço GClb. Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 3 e as curvas Kaplan-Meier para a SLP são apresentadas na Figura 1.

Tabela 3. Resultados de Eficácia (ELEVATE-TN) em pacientes com LLC

	CALQUENCE + obinutuzumabe N=179	CALQUENCE em monoterapia N=179	Obinutuzumabe + clorambucila N=177
Sobrevida Livre de Progressão*			
Número de eventos (%)	14 (7,8%)	26 (14,5%)	93 (52,5%)

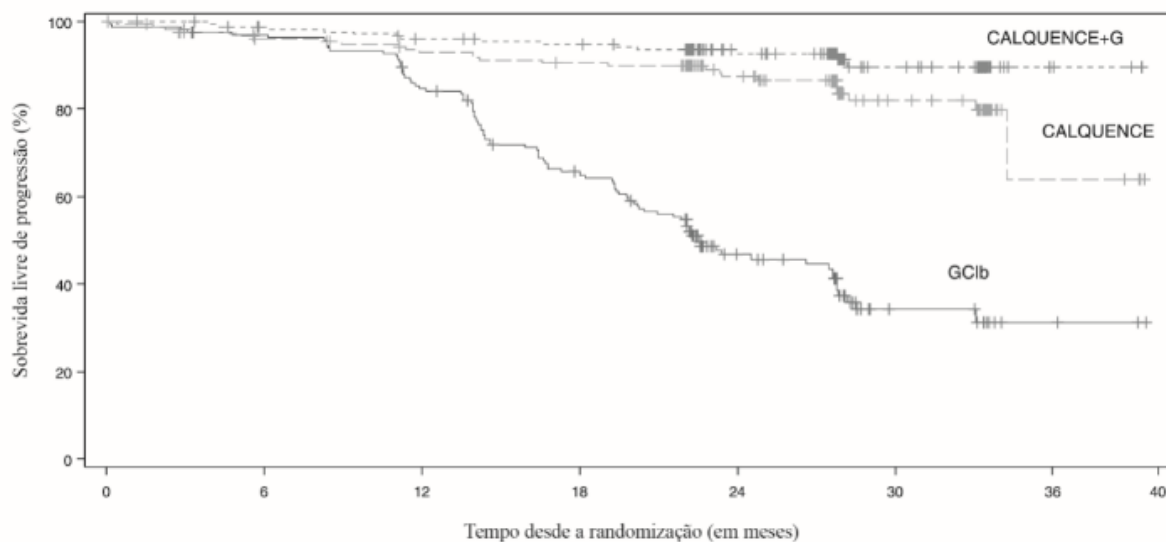
PD, n (%)	9 (5%)	20 (11,2%)	82 (46,3%)
Mortes (%)	5 (2,8%)	6 (3,4%)	11 (6,2%)
Mediana (95% IC), em meses	NA	NA (34,2 - NA)	22,6 (20,2 – 27,6)
RR [†] (95% IC)	0.10 (0,06 – 0,17)	0.20 (0,13 – 0,30)	-
Valor de P	< 0,0001	< 0,0001	-
Estimativa em 24 meses, % (95% IC)	92,7 (87,4 - 95,8)	87,3 (80,9 – 91,7)	46,7 (38,5 – 54,6)
Taxa de Resposta Global* (RC + RCi + RPn + RP)			
Taxa de Resposta Global, n (%)	168 (93,9)	153 (85,5)	139 (78,5)
(95% IC)	(89,3 – 96,5)	(79,6 – 89,9)	(71,9 – 83,9)
Valor de P	< 0,0001	0,0763	-
RC, n (%)	23 (12,8)	1 (0,6)	8 (4,5)
RCi, n (%)	1 (0,6)	0	0
RPn, n (%)	1 (0,6%)	2 (1,1%)	3 (1,7%)
RP, n (%)	143 (79,9)	150 (83,8)	128 (72,3)
RPL, n (%)	0	2 (1,1)	0
SD, n (%)	4 (2,2)	8 (4,5)	15 (8,5)
PD, n (%)	0	3 (1,7)	0
Não avaliável, n (%)	0	1 (0,6)	8 (4,5)
Desconhecido, n (%)	6 (3,4)	12 (6,7)	12 (6,8)

IC=intervalo de confiança; RR= razão de risco; NA=não alcançado; RC=resposta completa; RCi=resposta completa com hemograma incompleto; RPn=resposta parcial nodular; RP=resposta parcial; RPL=RP com linfocitose; SD=stable disease (doença estável); PD=progressão da doença

*Avaliação pelo IRC

†Baseado no modelo estratificado “Cox-Proportional-Hazards”

Figura 1. Curva Kaplan-Meier da avaliação da SLP pelo IRC em pacientes com LLC do estudo ELEVATE-TN (População ITT)



Número de pacientes em risco														
Mês	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
GC1b	177	162	157	151	136	113	102	86	46	41	13	13	3	2

Os resultados de SLP do CALQUENCE com ou sem obinutuzumabe foram consistentes através dos subgrupos, incluindo os de alto risco. Na população de pacientes com LLC de alto risco (deleção do 17p, deleção do 11q, mutação do TP53 e IGHV não mutado), a razão de risco da SLP do CALQUENCE com ou sem obinutuzumabe comparada à combinação de obinutuzumabe e clorambucila foi 0,08 [95% IC (0,04, 0,15)] e 0,13 (95% IC (0,08, 0,21)], respectivamente.

Pacientes com LLC que receberam pelo menos uma terapia prévia

A segurança e eficácia de CALQUENCE em LLC recidivado ou refratário foram avaliadas em um estudo de Fase 3 (ASCEND) randomizado, multicêntrico, aberto, com 310 pacientes que receberam ao menos uma terapia prévia. Os pacientes receberam CALQUENCE em monoterapia ou o tratamento de escolha do investigador, sendo eles a combinação de idelalisibe + rituximabe ou de bendamistina + rituximabe. O estudo permitiu que os pacientes recebessem agentes antitrombóticos que não fossem a varfarina ou antagonistas equivalentes da vitamina K.

Os pacientes foram randomizados em 1:1 para receber:

- CALQUENCE 100 mg duas vezes ao dia até progressão da doença ou toxicidade inaceitável, ou;
- Escolha do investigador, sendo estas:
 - Idelalisibe 150 mg duas vezes ao dia até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável em combinação com ≤ 8 infusões de rituximabe ($375 \text{ mg/m}^2/500 \text{ mg/m}^2$) no Dia 1 de cada Ciclo de 28 dias por até 6 Ciclos.
 - Bendamustina 70 mg/m^2 (Dia 1 e 2 de cada Ciclo de 28 dias) em combinação com rituximabe ($375 \text{ mg/m}^2/500 \text{ mg/m}^2$) no Dia 1 de cada Ciclo de 28 dias por até 6 Ciclos.

Os pacientes foram estratificados segundo o status de mutação da deleção do 17p (presença ou ausência), status de desempenho do ECOG (0 ou 1 *versus* 2) e número de terapias prévias (1 a 3 ou ≥ 4). Após confirmação da progressão da doença, 35 pacientes randomizados do braço da escolha do investigador, tanto em uso da combinação de idelalisibe + rituximabe quanto da combinação de bendamustina + rituximabe, migraram para o braço CALQUENCE. A Tabela 4 resume os dados demográficos basais e características da doença da população em estudo.

Tabela 4. Características basais dos pacientes com LLC do estudo ASCEND

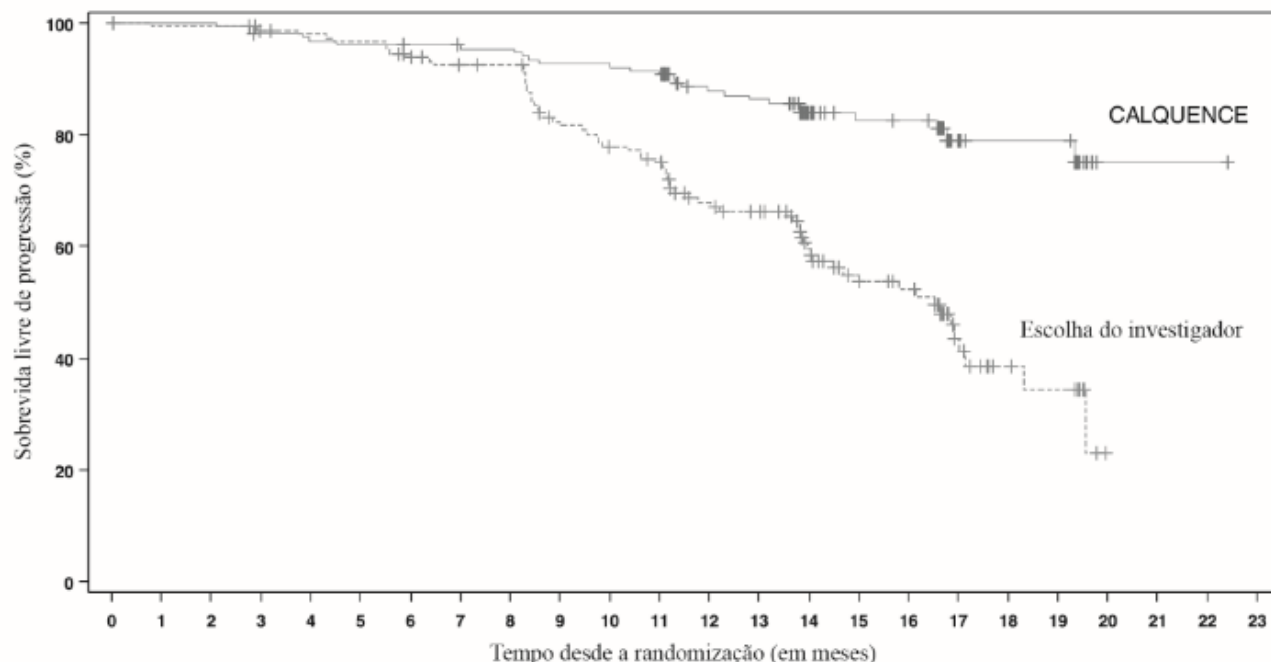
Características	CALQUENCE em monoterapia N=155	Escolha do investigador de idelalisibe + rituximabe ou bendamustina + rituximabe N=155
Mediana da idade, em anos (variação)	68 (32-89)	67 (34-90)
Homens; %	69,7	64,5
Caucasianos; %	93,5	91,0
Status de desempenho ECOG; %		
0	37,4	35,5
1	50,3	51,0
2	12,3	13,5
Tempo mediano desde o diagnóstico (meses)	85,3	79,0
Tamanho dos nódulos ≥ 5 cm; %	49,0	48,4
Número mediano de terapias prévias para LLC (variação)	1 (1-8)	2 (1-10)
Número de terapias prévias para LLC; %		
1	52,9	43,2
2	25,8	29,7
3	11,0	15,5
≥ 4	10,3	11,6
Citogenética/Categoria FISH; %		
Deleção do 17p	18,1	13,5
Deleção do 11q	25,2	28,4
Mutação do TP53	25,2	21,9
IGHV não mutado	76,1	80,6
Complexidade do cariótipo (≥ 3 anormalidades)	32,3	29,7
Estágio Rai; %		
0	1,3	2,6
I	25,2	20,6
II	31,6	34,8
III	13,5	11,6
IV	28,4	29,7

O desfecho primário foi a SLP, conforme avaliado por IRC do IWCLL de 2008, nos critérios de incorporação do esclarecimento dos tratamentos para linfocitose (Cheson 2012). Com um acompanhamento mediano de 16,1 meses, a SLP indicou uma redução estatisticamente significativa de 69% no risco de progressão da doença ou morte nos pacientes do braço CALQUENCE. No momento da análise, a sobrevida global mediana não foi alcançada em nenhum braço, com um total de 33 mortes: 15 (9,7%) no braço CALQUENCE em monoterapia, e 18 (11,6%) no braço do tratamento de escolha do investigador, tanto da combinação de idelalisibe + rituximabe quanto da bendamustina + rituximabe. Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 5, e as curvas Kaplan-Meier para a SLP são apresentadas na Figura 2.

Tabela 5. Resultados de eficácia do estudo ASCEND em pacientes com LLC

	CALQUENCE em monoterapia N=155	Escolha do investigador de idelalisibe + rituximabe ou bendamustine + rituximabe N=155
Sobrevida Livre de Progressão*		
Número de eventos (%)	27 (17,4)	68 (43,9)
PD, n (%)	19 (12,3)	59 (38,1)
Mortes (%)	8 (5,2)	9 (5,8)
Mediana (95% IC), em meses	NA	16,5 (14,0 – 17,1)
RR [†] (95% IC)	0,31 (0,20 – 0,49)	
Valor de P	< 0,0001	
Estimativa em 15 meses, % (95% IC)	82,6 (75,0 – 88,1)	54,9 (45,4 – 63,5)
Taxa de Resposta Global* (RC + RCi + RPn + RP)		
Taxa de Resposta Global, n (%) (95% IC)	126 (81,3) (74,4 – 86,6)	117 (75,5) (68,1 – 81,6)
Valor de P	0,2248	-
RC, n (%)	0	2 (1,3)
RP, n (%)	126 (81,3)	115 (74,2)
RPL, n (%)	11 (7,1)	3 (1,9)
SD, n (%)	9 (5,8)	12 (7,7)
PD, n (%)	2 (1,3)	1 (0,6)
Desconhecido, n (%)	7 (4,5)	22 (14,2)
Duração da Resposta (DR)		
Mediana (95% IC), em meses	NA	13,6 (11,9 - NA)
IC=intervalo de confiança; RR=razão de risco; NA=não alcançado; RC=resposta completa RR=resposta parcial; RPL=RP com linfocitose; SD=stable disease (doença estável); PD=progressão da doença		
*Avaliação pelo IRC		
†Baseado no modelo estratificado “Cox-Proportional-Hazards”		

Figura 2. Curva Kaplan-Meier da avaliação da SLP pelo IRC em pacientes com LLC no estudo ASCEND (População ITT)



Número de pacientes em risco																								
Mês	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
Escolha do investigador	155	150	150	146	144	142	136	130	129	112	105	101	82	77	56	44	39	18	10	8	0			

Os resultados de SLP do CALQUENCE foram consistentes através dos subgrupos, incluindo os de alto risco. Na população de pacientes com LLC de alto risco (deleção do 17p, deleção do 11q, mutação do TP53 e IGHV não mutado), a razão de risco da SLP foi 0.27 [95% IC (0,17, 0,44)].

Linfocitose

Após início do tratamento com CALQUENCE, houve um aumento temporário da contagem de linfócitos (definido como contagem absoluta de linfócitos $\geq 50\%$ do valor basal, e uma avaliação posterior basal $\geq 5 \times 10^9$) em 31,15% dos pacientes do estudo LY-004. O tempo médio para início da linfocitose foi de 1,1 semana, e a sua duração média foi de 6,7 semanas.

Referências Bibliográficas

Barf et. al - Acalabrutinib (ACP-196): A Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor with a Differentiated Selectivity and In Vivo Potency Profile. J Pharmacol Exp Ther. 2017 Nov;363(2):240-252. doi: 10.1124/jpet.117.242909. Epub 2017 Sep 7

Byrd et al - Acalabrutinib (ACP-196) in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2016 Jan 28;374(4):323-32. doi: 10.1056/NEJMoa1509981. Epub 2015 Dec 7.

Wang et al - Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet. 2017 Dec 11. pii: S0140-6736(17)33108-2. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33108-2.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

O acalabrutinibe é um inibidor seletivo da Tirosina Quinase de Bruton (BTK). BTK é uma molécula de sinalização do receptor de antígenos das células B (BCR) e das vias dos receptores das citocinas. A sinalização pela BTK resulta em sobrevivência e proliferação das células B, e é necessária para a adesão celular, transporte e quimiotaxia.

O acalabrutinibe e o seu metabolito ativo, ACP-5862, formam uma ligação covalente com um resíduo de cisteína no sitio ativo da BTK, levando à inativação irreversível de BTK ($IC_{50} \leq 5$ nM), com interações mínimas fora do alvo. Em uma triagem de 380 quinases de tipo selvagem de mamíferos, as únicas interações adicionais de quinases em concentrações clinicamente relevantes de acalabrutinibe e ACP-5862 foram com BMX e ERBB4, com potência de 3 a 4 vezes menor do que com a BTK.

Em estudos não clínicos, acalabrutinibe inibiu a ativação mediada por BTK das proteínas CD86 e CD69 de desregulação, inibiu a proliferação e sobrevivência de células B malignas e teve atividade mínima em outras células imunes (células T e células NK).

Efeitos Farmacodinâmicos

Em pacientes com neoplasias das células B submetidos a doses de 100 mg de acalabrutinibe duas vezes ao dia, manteve-se a ocupação média de BTK no estado de equilíbrio de $\geq 95\%$ no sangue periférico por mais de 12 horas, resultando em inativação de BTK ao longo do intervalo de dosagem recomendado.

Eletrofisiologia cardíaca

Em um estudo QT dedicado, com dose 4 vezes maior que a dose máxima recomendada, concluiu-se que CALQUENCE não prolonga o intervalo QT/QTc a nenhuma extensão clinicamente relevante (ou seja, não superior ou igual a 10 ms).

Propriedades Farmacocinéticas

A farmacocinética de acalabrutinibe e de seu metabólito ativo, ACP-5862, foram estudadas em indivíduos saudáveis e em pacientes com neoplasia das células B. O acalabrutinibe apresenta proporcionalidade à dose, e tanto o acalabrutinibe quanto o ACP-5862 exibem uma farmacocinética quase linear na faixa de dose de 75 a 250 mg. A modelagem farmacocinética da população sugere que a farmacocinética do acalabrutinibe e do ACP-5862 não difere significativamente em pacientes com diferentes neoplasias da célula B. Na dose recomendada de 100 mg duas vezes ao dia, em pacientes com neoplasias da célula B (incluindo LCM e LLC), a área geométrica média diária do estado estacionário sob a curva de concentração plasmática ao longo do tempo (ASC_{24h}) e a concentração plasmática máxima ($C_{máx}$) de acalabrutinibe foi de 1893 ng•h/mL e 466 ng/mL, respectivamente, e do ACP-5862, foi de 4091 ng•h/mL e 420 ng/mL, respectivamente.

Absorção

O tempo médio para o pico das concentrações plasmáticas ($T_{máx}$) foi de 0,75 horas, e de 1 hora para o ACP-5862. A biodisponibilidade absoluta de CALQUENCE foi de 25%.

Distribuição

A ligação reversível à proteína plasmática humana foi de 97,5% para o acalabrutinibe e 98,6% para o ACP-5862. A proporção média in vitro de sangue-plasma foi de 0,8 para o acalabrutinibe e 0,7 para o ACP-5862. O volume médio de distribuição (V_{ss}) no estado de equilíbrio foi aproximadamente 34 L para o acalabrutinibe.

Biotransformação/Metabolismo

In vitro, o acalabrutinibe é predominantemente metabolizado pela enzima CYP3A e, em menor grau, pela conjugação de glutatona e pela hidrólise de amida. O ACP-5862 foi identificado como o principal metabólito no plasma com exposição geométrica média (ASC) de aproximadamente 2 a 3 vezes maior que a exposição ao

acalabrutinibe. Em relação à inibição da BTK, o ACP-5862 é aproximadamente 50% menos potente que o acalabrutinibe.

In vitro, o acalabrutinibe é um inibidor fraco de CYP3A4/5, CYP2C8 e CYP2C9, mas não inibe CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 e UGT2B7.

O ACP-5862 é um inibidor fraco de CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19, mas não inibe *in vitro* CYP1A2, CYP2B6, CYP2D6, CYP3A4/5, UGT1A1 e UGT2B7. O acalabrutinibe é um indutor fraco de CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4; o ACP-5862 induz fracamente o CYP3A4.

Interações com proteínas de transporte

O acalabrutinibe e seu metabólito ACP-5862 *in vitro* são substratos da glicoproteína-P (P-gp) e das proteínas de resistência ao tumor de mama (BCRP). O acalabrutinibe não é um substrato de transportadores de absorção renal OAT1, OAT3 e OCT2, ou transportadores hepáticos OATP1B1 e OATP1B3, *in vitro*. O ACP-5862 não é um substrato da OATP1B1 e OATP1B3.

O acalabrutinibe e o ACP-5862 não inibem a P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 e MATE2-K em concentrações clinicamente relevantes.

O acalabrutinibe pode inibir os substratos BCRP intestinais, enquanto o ACP-5862 pode inibir a MATE1 (ver seção 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS) em concentrações clinicamente relevantes. O acalabrutinibe não inibe a MATE1, enquanto o ACP-5862 não inibe a BCRP em concentrações clinicamente relevantes.

Eliminação

Após uma única dose oral de 100 mg de acalabrutinibe, a meia-vida de eliminação terminal média ($t_{1/2}$) de acalabrutinibe foi 0,9 horas (intervalo: 0,6 a 2,8 horas). O $t_{1/2}$ mediano do seu metabólito ativo, ACP-5862, foi 6,9 horas (variação: 2,7 a 9,1 horas).

A média da depuração oral aparente (CL/F) foi de 70 L/h para o acalabrutinibe e 13 L/h para o ACP-5862, com farmacocinética similar entre pacientes e indivíduos saudáveis, baseado na análise da farmacocinética populacional.

Após a administração de uma dose única de 100 mg de [^{14}C]-acalabrutinibe radiomarcado em indivíduos saudáveis, 84% da dose foi recuperada nas fezes e 12% da dose foi recuperada na urina, com menos de 2% da dose excretada na urina e nas fezes como acalabrutinibe inalterado.

Populações especiais

Com base na análise farmacocinética populacional, idade, sexo, etnia (caucasiana, afro-americana), e peso corporal não tiveram efeitos clinicamente significativos na farmacocinética de acalabrutinibe e do seu metabólito ativo ACP-5862

Insuficiência renal

Acalabrutinibe sofre uma eliminação renal mínima. Não foi realizado estudo farmacocinético em pacientes com insuficiência renal.

Com base na análise farmacocinética populacional, nenhuma diferença farmacocinética clinicamente relevante foi observada em 433 pacientes com insuficiência renal leve (TFGe entre 60 e 89 mL/min/1,73m² estimado por MDRD) e 110 pacientes com insuficiência renal moderada (TFGe entre 30 e 59 mL/min/1,73m²) em comparação a 204 pacientes com função renal normal (TFGe maior ou igual a 90 mL/min/1,73m²). A farmacocinética do acalabrutinibe não foi definida em pacientes com insuficiência renal grave (TFGe inferior a 29 mL/min/1,73m²) ou insuficiência renal que requer diálise. Pacientes com níveis de creatinina superiores a 2,5 vezes o limite superior normal institucional não foram incluídos nos ensaios clínicos (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Insuficiência hepática

O acalabrutinibe é metabolizado no fígado. Em estudos de insuficiência hepática, em comparação com indivíduos com função hepática normal (n = 6), a exposição ao acalabrutinibe (ASC) foi aumentada em 1,9, 1,5 e 5,3 vezes em indivíduos com insuficiência hepática leve (n = 6) (Child-Pugh A), moderada (n = 6) (Child-Pugh B), e severa (n=8) (Child-Pugh C), respectivamente. Com base em uma análise farmacocinética populacional, não foi observada qualquer diferença clinicamente relevante nas exposições de acalabrutinibe entre indivíduos com insuficiência hepática leve (n = 79) ou moderada (n = 6) (bilirrubina total entre 1,5 a 3 vezes o LSN e qualquer AST) quando comparados a indivíduos com função hepática normal (n = 651) (bilirrubina total e AST dentro do LSN).

Dados de segurança pré-clínica

Carcinogenicidade

Estudos de carcinogenicidade não foram realizados com acalabrutinibe.

Genotoxicidade / Mutagenicidade

O acalabrutinibe não foi mutagênico no ensaio de mutação reversa bacteriana, no ensaio *in vitro* de aberração cromossômica, ou em um ensaio *in vivo* de micronúcleo de medula óssea de rato.

Toxicidade de dose repetida

A administração oral diária de acalabrutinibe por até 6 meses em ratos, e por até 9 meses em cães, foi tolerada em níveis de exposição que excedem as exposições terapêuticas humanas na dose recomendada (2,5 vezes em ratos, 8,2 vezes em cães, com base na ASC).

Em ratos, observaram-se efeitos renais incluindo degeneração tubular em exposições 7 vezes superiores ou mais à dose humana recomendada. Os efeitos renais foram reversíveis com recuperação completa em ratos expostos a níveis 4,2 vezes a dose humana recomendada, e com recuperação parcial em ratos com exposições maiores (6,8 vezes ou mais).

Em ratos, foram observados achados hepáticos reversíveis em resposta à dose, incluindo necrose hepatocitária individual, após exposição de 4,2 vezes superior ou mais à dose humana recomendada.

Em ratos, foram observadas toxicidades cardíacas (hemorragia miocárdica, inflamação, necrose) em exposições equivalentes a 6,8 vezes ou mais a dose humana recomendada, e foram associadas à morte prematura. A reversão dos problemas cardíacos não pôde ser avaliada, já que esses problemas apenas foram observados em doses acima da dose máxima tolerada. Em exposições que representam 4,2 vezes a dose humana recomendada, não foram observadas toxicidades cardíacas.

Toxicologia Reprodutiva

Não foram observados efeitos sobre a fertilidade em ratos machos ou fêmeas nas exposições 10 ou 9 vezes maiores que a exposição da ASC humana na dose recomendada, respectivamente.

Em um estudo combinado sobre fertilidade e desenvolvimento embrionário em ratas fêmeas, acalabrutinibe foi administrado oralmente em doses de até 200 mg/kg/dia, com início 14 dias antes do acasalamento até o dia 17 de gestação. Não foram observados efeitos no desenvolvimento embrionário e na sobrevivência do feto. A ASC das ratas prenhas que administraram a dose de 200 mg/kg/dia foi aproximadamente 9 vezes maior que a ASC em pacientes que administraram a dose recomendada de 100 mg duas vezes por dia. Foi confirmada a presença do acalabrutinibe e seu metabólito ativo no plasma fetal de ratos.

Em um estudo embrionário em coelhas prenhas, acalabrutinibe foi administrado por via oral em doses de até 200 mg/kg/dia durante o período da organogênese (dias gestacionais 6 a 8). Acalabrutinibe não produziu toxicidade materna nem evidência de teratogenicidade ou comprometimento no desenvolvimento, crescimento ou sobrevivência fetal em doses de 50 mg/kg/dia (aproximadamente equivalente à exposição da ASC humana na dose recomendada). Foram observadas diminuição do peso corporal fetal e atraso na ossificação em níveis de exposição que produziram toxicidade materna (doses $\geq$ 100 mg/kg/dia), que foram 2,4 vezes superiores aos níveis de exposição humana na dose recomendada.

Em um estudo de reprodução em ratos, foi observada distocia (parto difícil ou prolongado) em exposições 2,3 vezes superiores aos níveis de exposição clínica na dose de 100mg duas vezes ao dia.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Não há contraindicações estabelecidas para utilização de CALQUENCE.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hemorragia

Eventos hemorrágicos graves, incluindo eventos fatais, ocorreram em pacientes com neoplasias hematológicas (n = 1040) tratados com CALQUENCE em monoterapia. Hemorragias graves (eventos hemorrágicos de grau 3 ou superiores, eventos graves ou qualquer evento no sistema nervoso central) ocorreram em 3,6% dos pacientes, com fatalidades ocorridas em 0,1% deles. De uma maneira geral, os eventos hemorrágicos, incluindo hematomas e petéquias de qualquer grau, ocorreram em 46% dos pacientes com neoplasias hematológicas.

O mecanismo para eventos hemorrágicos não é bem compreendido.

Os pacientes que recebem terapias antitrombóticas podem apresentar maior risco de hemorragia. O uso de CALQUENCE com agentes antitrombóticos deve ser realizado com cuidado, devendo ser considerado o monitoramento adicional para sinais de sangramento quando seu uso concomitante for clinicamente necessário.

O risco benefício de descontinuar CALQUENCE durante pelo menos 3 dias antes e depois da cirurgia deve ser considerado.

No geral, ocorreram eventos hemorrágicos em aproximadamente 50% dos pacientes com neoplasias hematológicas, incluindo hematomas e petéquias de qualquer grau.

Infecções

Infecções graves (bacterianas, virais ou fúngicas), incluindo eventos fatais, ocorreram em pacientes com neoplasias hematológicas (n = 1040) tratados com CALQUENCE em monoterapia. As infecções de grau 3 ou superiores ocorreram em 18% desses pacientes. A infecção de grau 3 ou superior mais frequentemente relatada foi a pneumonia. Ocorreram infecções devido à reativação do vírus da hepatite B (HBV), aspergilose e leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP).

Considerar a profilaxia em pacientes com risco aumentado de desenvolver infecções. Monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de infecção e trata-los conforme medicamento apropriado.

Citopenias

As citopenias de grau 3 ou 4 emergentes do tratamento, incluindo neutropenia (21%), anemia (10%) e trombocitopenia (7%) com base em medidas laboratoriais, ocorreram em pacientes com neoplasias hematológicas (n = 1040) tratados com CALQUENCE em monoterapia.

Monitorar os hemogramas completos conforme medicamento apropriado.

Novas Neoplasias Malignas Primárias

Novas neoplasias malignas primárias, incluindo câncer não cutâneo, ocorreram em 12% dos pacientes com neoplasias hematológicas (n = 1040) tratados com CALQUENCE em monoterapia, sendo o mais frequente o

câncer de pele, presente em 7% dos pacientes. Aconselhar proteção contra a exposição solar e monitorá-los para o aparecimento de câncer de pele.

Fibrilação Atrial

Em pacientes com neoplasias hematológicas (n = 1040) tratados com CALQUENCE em monoterapia, foram relatadas fibrilação atrial / palpitação de grau 3 em 1% dos pacientes, e de grau 1 ou 2 em 3% dos pacientes. Monitorar sintomas de fibrilação atrial e palpitação (como palpitação, tonturas, síncope, dor no peito e dispneia), obter ECG e manejar conforme apropriado.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas:

CALQUENCE tem insignificante ou nenhuma influência sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. No entanto, durante o tratamento com acalabrutinibe, fadiga e tonturas foram relatadas, e os pacientes que apresentarem esses sintomas devem ter cautela ao dirigir ou operar máquinas.

Uso durante a gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

Gravidez

CALQUENCE não deve ser usado durante a gravidez, e mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a evitar a gravidez durante o tratamento com acalabrutinibe. Não há dados clínicos suficientes sobre o uso de CALQUENCE em mulheres grávidas para informar um risco de defeitos congênitos e abortos espontâneos associado ao medicamento. Com base em resultados de estudos em animais, pode haver risco para o feto decorrente da exposição à acalabrutinibe durante a gravidez. A administração de acalabrutinibe às coelhas prenhas em exposições 4 vezes a ASC da dose recomendada em humanos foi associada à redução do crescimento fetal. Em um estudo com ratos, onde eles receberam a dosagem animal desde a implantação ao longo da gestação, parto e lactação, foi observada distocia em exposições > 2,3 vezes que a ASC humana na dose recomendada (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Lactação

Não se sabe se acalabrutinibe é excretado no leite humano. Não existem dados sobre os efeitos de acalabrutinibe no lactente amamentado ou sobre a produção de leite. O acalabrutinibe e seu metabolito ativo estavam presentes no leite de ratos em lactação. O risco para o lactente não pode ser excluído. As mães que amamentam são aconselhadas a não amamentar durante o tratamento com CALQUENCE e durante 2 dias após receber a última dose.

Fertilidade

Não há dados disponíveis sobre o efeito de CALQUENCE na fertilidade humana. Em um estudo não clínico de acalabrutinibe em ratos machos e fêmeas, não foram observados efeitos adversos nos parâmetros de fertilidade (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Substâncias ativas que podem aumentar as concentrações plasmáticas de acalabrutinibe

Inibidores da CYP3A

A administração concomitante com um potente inibidor da CYP3A (200 mg itraconazol uma vez por dia durante 5 dias), aumentou a $C_{\text{máx}}$ e a ASC de acalabrutinibe em 3,7 vezes e 5,1 vezes em indivíduos saudáveis ($n = 17$), respectivamente.

Ao considerar tanto o acalabrutinibe quanto o seu metabolito ativo, ACP-5862, simulações farmacocinéticas baseadas em fisiologias (PBPK) com inibidores potentes, moderados e fracos da CYP3A, não apresentaram alterações significativas na ASC total de componentes ativos.

Evitar a administração concomitante de inibidores potentes do CYP3A com CALQUENCE, e caso não seja possível e o mesmo for usado no curto prazo, interromper CALQUENCE. Quando CALQUENCE for administrado com inibidores moderados do CYP3A, reduzir a dose de acalabrutinibe para 100 mg uma vez ao dia (Ver seção 8. POSOLOGIA). Os pacientes em tratamento com inibidores potentes da CYP3A (por exemplo, cetoconazol, conivaptan, claritromicina, indinavir, itraconazol, ritonavir, telaprevir, posaconazol, voriconazol) com CALQUENCE devem ser monitorados mais de perto quanto a reações adversas.

Substâncias ativas que podem diminuir as concentrações plasmáticas de acalabrutinibe

Indutores da CYP3A

A administração concomitante de um potente indutor da CYP3A (600 mg rifampicina uma vez por dia durante 9 dias) diminuiu a $C_{\text{máx}}$ e a ASC de acalabrutinibe em 68% e 77% em indivíduos saudáveis ($n = 24$), respectivamente.

Ao considerar tanto o acalabrutinibe quanto o seu metabolito ativo, ACP-5862, simulações de PBPK com indutores potentes da CYP3A mostraram uma diminuição de 21-51% na ASC total dos componentes ativos. As simulações com um indutor moderado da CYP3A (efavirenz) mostraram uma redução de 25% na ASC total dos componentes ativos.

Evite a administração concomitante de indutores fortes do CYP3A (como fenitoína, rifampicina, carbamazepina) com CALQUENCE, e caso não seja possível, aumentar a dose de acalabrutinibe para 200 mg duas vezes ao dia (Ver seção 8. POSOLOGIA). Evite a erva de São João, que pode diminuir imprevisivelmente as concentrações plasmáticas do acalabrutinibe.

Medicamentos Redutores de Ácido Gástrico

A solubilidade do acalabrutinibe diminui com o aumento do pH. A administração concomitante do acalabrutinibe com um antiácido (1 g de carbonato de cálcio) diminuiu a ASC do acalabrutinibe em 53% em indivíduos saudáveis. A administração concomitante com um inibidor da bomba de prótons (40 mg de omeprazol durante 5 dias), diminuiu a ASC de acalabrutinibe em 43%.

Se o tratamento com um agente redutor de ácido gástrico for necessário, considere o uso de um antagonista do receptor H2 (por exemplo, ranitidina ou famotidina) ou um antiácido (por exemplo, carbonato de cálcio). Para uso com antiácidos, espere a dosagem em pelo menos 2 horas. Para os antagonistas do receptor H2, tome CALQUENCE 2 horas antes de tomar o antagonista do receptor H2.

Evite a administração concomitante com inibidores da bomba de prótons. Devido ao efeito duradouro dos inibidores da bomba de prótons, a separação de doses com inibidores da bomba de prótons pode não eliminar a interação com CALQUENCE.

Substâncias ativas cujas concentrações plasmáticas podem ser alteradas por CALQUENCE

Substratos de CYP3A

Com base em dados *in vitro* e no modelo de PBPK, não é esperada interação clinicamente significativa com substratos de CYP em concentrações clinicamente relevantes (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Efeitos de Acalabrutinibe e do seu metabólito ativo, ACP-5862, em Sistemas Transportadores de Medicamentos

O acalabrutinibe pode aumentar a exposição a substratos de BCRP administrados concomitantemente (por exemplo, metotrexato) pela inibição do BCRP intestinal (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

O ACP-5862 pode aumentar a exposição a substratos MATE1 administrados concomitantemente (por exemplo, metformina) pela inibição do MATE1 (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Efeito de alimentos sobre acalabrutinibe

Em indivíduos saudáveis, a administração de uma única dose de 75 mg de acalabrutinibe (0,75 vezes a dose única recomendada) com uma refeição rica em gordura e em calorias (aproximadamente 918 calorias, 59 gramas de carboidrato, 59 gramas de gordura e 39 gramas de proteína) não afetou a ASC média em comparação com a mesma dosagem em condições de jejum. A $C_{\text{máx}}$ resultante diminuiu 73% e $T_{\text{máx}}$ foi adiado por 1-2 horas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

CALQUENCE deve ser conservado em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

O prazo de validade de **CALQUENCE** é 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico

CALQUENCE 100 mg: cápsulas duras com tampa azul e corpo amarelo, com a sigla “ACA 100 mg” impressa em tinta preta.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

CALQUENCE deve ser engolido inteiro com água aproximadamente na mesma hora todos os dias. CALQUENCE pode ser tomado com ou sem alimento. A cápsula não deve ser mastigada, dissolvida ou aberta.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Posologia

LCM

A dose recomendada de CALQUENCE para o tratamento de LCM é de 100 mg (1 cápsula) duas vezes ao dia.

LLC

A dose recomendada de CALQUENCE para o tratamento de LLC é de 100 mg (1 cápsula) duas vezes ao dia, seja em monoterapia ou em combinação com obinutuzumabe. Vide bula do obinutuzumabe para informações sobre sua posologia. Para detalhes do tratamento de combinação, vide seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS.)

As doses devem ser separadas por aproximadamente 12 horas.

O tratamento com CALQUENCE deve ser iniciado e supervisionado por um médico experiente no uso de terapias oncológicas.

O tratamento com CALQUENCE deve continuar até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Esquecimento de dose

Se um paciente esquecer de tomar uma dose de CALQUENCE por mais de 3 horas, instrua-o a tomar a próxima dose em seu horário habitual. Não se deve tomar cápsulas adicionais de CALQUENCE para compensar a dose perdida.

Ajustes da dose

Reações Adversas

As modificações da dose recomendada de CALQUENCE para reações adversas de grau ≥ 3 são fornecidas na Tabela 6.

Interromper temporariamente CALQUENCE para tratar uma reação adversa não hematológica de grau ≥ 3 relacionada com o tratamento, trombocitopenia de grau 3 com hemorragia significativa, trombocitopenia de grau 4 ou neutropenia de grau 4 com duração superior a 7 dias. Após a resolução da reação adversa para grau 1 ou para o valor da linha basal (recuperação), reinicie CALQUENCE conforme recomendado na Tabela 6.

Tabela 6. Ajustes da Dose Recomendada para Reações Adversas*

Ocorrência de Reações Adversas	Modificação na Dose (Dose inicial = 100 mg duas vezes ao dia)
1 ^a e 2 ^a	Reiniciar a 100 mg duas vezes ao dia
3 ^a	Reiniciar a 100 mg uma vez por dia
4 ^a	Descontinuar CALQUENCE

* Reações adversas classificadas pelos Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (CTCAE) do National Cancer Institute (NCI), versão 4.03.

Tabela 7. Uso com inibidores ou indutores da CYP3A e agentes redutores do ácido gástrico

	Medicamento co-administrado	Uso recomendado de CALQUENCE
Inibidores da CYP3A	Inibidor potente da CYP3A	Evitar a administração concomitante de inibidores potentes do CYP3A com CALQUENCE e caso não seja possível e o mesmo for usado no curto prazo, interromper CALQUENCE. (Ver seção 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS)
Inibidores da CYP3A	Inibidores moderados da CYP3A	Quando CALQUENCE for administrado com inibidores moderados do CYP3A, reduzir a dose de acalabrutinibe para 100 mg uma vez ao dia
Indutores da CYP3A	Indutor potente da CYP3A	Evitar a administração concomitante de indutores fortes do CYP3A com CALQUENCE. Se não for possível evitar um indutor forte da CYP3A, aumentar a dose de acalabrutinibe para 200 mg duas vezes ao dia. (Ver seção 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS)
Agentes redutores do ácido gástrico	Inibidor da bomba de prótons	Evitar o uso concomitante. (Ver seção 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS)
	Antagonistas do receptor H2	Administrar CALQUENCE 2 horas antes de administrar o antagonista do receptor H2.
	Antiácidos	Espaçar a dose em pelo menos 2 horas.

Populações especiais

População pediátrica

A segurança e a eficácia de CALQUENCE em crianças e adolescentes de até 18 anos de idade ainda não foram estabelecidas.

Pacientes idosos (≥ 65 anos)

Não é necessário qualquer ajuste de dose com base na idade (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS)

Insuficiência Renal

Não é recomendado ajuste da dose em pacientes com insuficiência renal de leve a moderada (TFGe maior ou igual a 30 ml/min/1,73m² como estimado pelo MDRD (modificação da dieta na equação da doença renal)). A farmacocinética e a segurança da CALQUENCE em pacientes com insuficiência renal grave (TFGe inferior a 29 ml/min/1,73m²) ou doença renal em fase terminal não foram estudadas (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Insuficiência Hepática

Não é recomendado ajuste da dose em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada (Child-Pugh A, Child-Pugh B ou bilirrubina total entre 1,5-3 vezes o limite superior do normal [LSN] e qualquer AST). A administração de CALQUENCE em pacientes com insuficiência hepática grave não é recomendada (Child-Pugh C ou bilirrubina total >3 vezes o LSN e qualquer AST) (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Doenças Cardíacas Graves

Pacientes com doenças cardíacas graves foram excluídos dos estudos clínicos de CALQUENCE.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo Geral de Reações Adversas ao Medicamento

O perfil geral de segurança do acalabrutinibe baseia-se em dados agrupados de 1040 pacientes com neoplasias hematológicas que receberam monoterapia de acalabrutinibe.

As reações adversas ao medicamento (RAMs) mais comuns ($\geq 20\%$) de qualquer grau relatadas em pacientes que receberam acalabrutinibe foram infecção, dor de cabeça, diarreia, hematoma, dor musculoesquelética, náusea, fadiga e erupção cutânea.

As reações adversas de grau ≥ 3 mais frequentemente relatadas ($\geq 5\%$) foram infecção (17,6%), neutropenia (14,2%) e anemia (7,8%).

As reduções de dose decorrentes de eventos adversos foram relatadas em 4,2% dos pacientes. Descontinuações decorrentes de eventos adversos foram relatadas em 9,3% dos pacientes. A intensidade mediana da dose foi de 98,7%.

As seguintes reações adversas graves são discutidas com maiores detalhes na seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: hemorragias, infecções, citopenias, novas neoplasias malignas primárias e fibrilação atrial/palpitação.

Lista tabulada das reações adversas

As seguintes reações adversas ao medicamento (RAMs) foram identificadas em estudos clínicos com pacientes que receberam CALQUENCE em monoterapia como tratamento para neoplasias hematológicas. A duração mediana do tratamento com acalabrutinibe em monoterapia no conjunto de dados agrupados foi de 24,6 meses.

As reações adversas a medicamentos são listadas de acordo com a classe de sistemas de órgãos (SOC) no MedDRA. Dentro de cada classe de órgãos do sistema, as reações adversas ao medicamento são classificadas por frequência, com as reações mais frequentes em primeiro lugar. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada RAM é baseada na convenção CIOMS III e definida como: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($> 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$); não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 8. Reações adversas* de pacientes com neoplasias hematológicas tratados com acalabrutinibe em monoterapia (n=1040)

SOC MedDRA	Termo MedDRA	Descritor CIOMS / Frequência geral (todos os graus de CTCAE)	Frequência de CTCAE de grau $\geq 3^{\dagger}$
Distúrbios no sangue e no	Leucopenia [†]	Muito comum (16,2%)	14%

sistema linfático	Neutropenia	Muito comum (15,7%)	14%
	Anemia	Muito comum (13,8%)	8,0%
	Trombocitopenia	Comum (8,9%)	4,8%
Distúrbios cardíacos	Fibrilação atrial e palpitação [†]	Comum (4,4%)	1,3%
Distúrbios do sistema nervoso	Dor de cabeça	Muito comum (37,8%)	1,1%
	Tontura	Muito comum (13,4%)	0,2%
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Epistaxe	Comum (7,0%)	0,3%
Distúrbios gastrintestinais	Diarreia	Muito comum (36,7%)	2,6%
	Náusea	Muito comum (21,7%)	1,2%
	Constipação	Muito comum (14,5%)	0,1%
	Dor Abdominal [†]	Muito comum (12,5%)	1%
	Vômito	Muito comum (13,3%)	0,9%
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Fadiga	Muito comum (21,3%)	2%
	Astenia	Comum (5,3%)	0,8%
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Síndrome de lise tumoral [±]	Incomum (0,5%)	0,4%
Distúrbios musculoesqueléticos e no tecido conectivo	Artralgia	Muito comum (19,1%)	0,7%
	Dor musculoesquelética [†]	Muito comum (33,1%)	1,5%
Infecções e infestações	Infecção [†]	Muito comum (66,7%)	18%
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas	Novas neoplasias malignas primárias [†]	Muito comum (12,2%)	4,1%
	Novas neoplasias malignas primárias, exceto câncer de pele não melanoma [†]	Comum (6,5%)	3,8%

	Câncer de pele não melanoma [†]	Comum (6,6%)	0,5%
Doenças da pele e tecido subcutâneo	Equimose [†]	Muito comum (34,1%)	-
	Erupção Cutânea [†]	Muito comum (20,3%)	0,6%
Distúrbios vasculares	Hemorragia / Hematoma [†]	Muito comum (12,6%)	1,8%

*De acordo com os Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (CTCAE) do National Cancer Institute (NCI), versão 4.03.

[†] Incluem diversos termos para RAMs

[±] Um caso de Síndrome de lise tumoral induzida pelo medicamento foi observado no braço acalabrutinibe do estudo ASCEND.

Tabela 9. Anormalidades laboratoriais hematológicas emergentes do tratamento com acalabrutinibe em monoterapia (n=1040)

SOC MedDRA	Termo MedDRA	Descritor Frequência geral (todos os graus de CTCAE)	CIOMS / Frequência de CTCAE de grau 3-4
Investigações (descobertas baseadas em resultados dos testes apresentados como mudança do grau de CTCAE)	Diminuição da contagem absoluta de neutrófilos	Muito comum (41,8%)	20,7%
	Diminuição da hemoglobina	Muito comum (42,6%)	10,1%
	Diminuição das plaquetas	Muito comum (31,1%)	6,9%

De acordo com os Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (CTCAE) do National Cancer Institute (NCI), versão 4.03.

Estudo LY-004

Os dados de segurança descritos abaixo refletem a exposição de 124 pacientes, previamente tratados para LCM, ao CALQUENCE (100 mg duas vezes ao dia) no estudo LY-004 (vide sessão 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA). O tempo médio de duração do tratamento com CALQUENCE foi 16,6 meses (variação de 0,1 a 26,6 meses). Um total de 91 pacientes (73,4%) foram tratados com CALQUENCE por ≥ 6 meses, e 74 pacientes (59,7%) foram tratados por ≥ 1 ano.

As reações adversas mais comuns de qualquer grau ($\geq 20\%$) foram anemia, trombocitopenia, dor de cabeça, neutropenia, diarreia, fadiga, mialgia e contusões. As reações adversas não-hematológicas de severidade Grau 1 mais comuns foram: dor de cabeça (25%), diarreia (16%), fadiga (20%), mialgia (15%) e contusões (19%). A reação adversa não-hematológica de Grau ≥ 3 mais comum (reportadas em pelo menos 2% dos pacientes) foi diarreia.

A redução da dose ou descontinuação do tratamento devido a qualquer reação adversa foi reportada em 1,6% e 6,5% dos pacientes, respectivamente.

As Tabelas 10 e 11 apresentam a frequência de reações adversas e suas categorias observadas nos pacientes com LCM tratados com CALQUENCE.

Tabela 10: Reações Adversas não-hematológicas* (de qualquer grau) observadas em $\geq 5\%$ dos pacientes com LCM no Estudo LY-004

Classe de sistemas de órgãos Reação Adversa	CALQUENCE 100 mg duas vezes ao dia N=124	
	Qualquer grau (%)	Grau ≥ 3 (%)
Distúrbios do Sistema Nervoso		
Dor de cabeça	39	1.6
Distúrbios gastrointestinais		
Diarreia	31	3.2
Náusea	19	0.8
Dor abdominal	15	1.6
Constipação	15	-
Vômito	13	1.6
Distúrbios gerais		
Fadiga	28	0.8
Distúrbios dos tecidos muscoesqueléticos e conjuntivos		
Mialgia	21	0.8
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos		
Contusões [†]	21	-
Erupção cutânea [†]	18	0.8
Distúrbios vasculares		
Hemorragia/Hematoma [†]	8	0.8
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinos		
Epístaxe	6	-

*De acordo com o Critério de Terminologia Comum para Reações Adversas do National Cancer Institute (NCI CTCAE) versão 4.03.

[†]Contusões: incluem todos os termos para ‘contusão’, ‘hematoma’, ‘petéquias’ ou ‘equimoses’.

[†]Erupção cutânea: incluem todos os termos para ‘erupção cutânea’.

[†]Hemorragia/hematoma: incluem todos os termos para ‘hemorragia’ ou ‘hematoma’.

Tabela 11: Reações Adversas hematológicas reportadas* em $\geq 20\%$ dos pacientes com LCM no Estudo LY-004

Reações Adversas Hematológicas	CALQUENCE 100 mg duas vezes ao dia N=124	
	Qualquer grau (%)	Grau ≥ 3 (%)
Diminuição da hemoglobina	46	10
Diminuição das plaquetas	44	12
Diminuição dos neutrófilos	36	15

*De acordo com Critério de Terminologia Comum para Reações Adversas do National Cancer Institute (NCI CTCAE) versão 4.03.

O aumento da creatinina em 1,5 e 3 vezes além do limite de referência ocorreu em 4,8% dos pacientes.

Populações Especiais

Idosos

Dos 1040 pacientes dos estudos clínicos de CALQUENCE em monoterapia, 41% tinham mais de 65 anos e menos de 75 anos de idade, e 22% tinham 75 anos ou mais. Não se observaram diferenças clinicamente relevantes na segurança ou eficácia entre pacientes com ≥ 65 anos de idade e pacientes mais jovens.

Atenção: Este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não há tratamento específico para a superdose de acalabrutinibe, e os sintomas da superdose não foram estabelecidos. No caso de uma superdose, os pacientes devem ser acompanhados de perto quanto a sinais ou sintomas de reações adversas e um tratamento sintomático apropriado deve ser instituído.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

MS - 1.1618.0269.001-0



Farm. Resp.: Mauricio Rivas Marante - CRF-SP nº 28.847

Fabricado por: AstraZeneca AB (Gärtunavägen) – Södertälje – Suécia

Importado por: **AstraZeneca do Brasil Ltda.**

Rod. Raposo Tavares, km 26,9 – Cotia – SP – CEP 06707-000

CNPJ 60.318.797/0001-00

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Todas as marcas nesta embalagem são propriedade ou foram depositadas pelo grupo de empresas AstraZeneca.

CAL005a

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 21/01/2021.

SAC
@ASTRAZENECA.COM
0800 014 5578



AstraZeneca 

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
03/01/2019	0004246193	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	25/05/2018	04330331/81	11306 – MEDICAMENTO NOVO - Registro de Medicamento Novo	24/12/2018	Bula Inicial	VP/VPS	Cápsulas duras de 100mg
19/06/2020	1950369205	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	19/06/2020	1950369205	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	19/06/2020	Dizeres Legais	VP/VPS	Cápsulas duras de 100mg
05/08/2020	2590629201	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	20/12/2019	3546182/19-9	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	27/07/2020	Indicações Resultados de Eficácia Características farmacológicas Contraindicações Interações medicamentosas Posologia e modo de usar Reações Adversas	VP/VPS	Cápsulas duras de 100mg
-	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	Reações adversas	VPS	Cápsulas duras de 100mg