

**CALQUENCE® COMPRIMIDOS**  
**maleato de acalabrutinibe**

**AstraZeneca do Brasil Ltda.**

**Comprimido revestido**

**100mg**

**CALQUENCE® COMPRIMIDOS**  
acalabrutinibe  
(sob a forma de maleato de akalabrutinibe)

**I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**CALQUENCE® COMPRIMIDOS**  
**acalabrutinibe (sob a forma de maleato de akalabrutinibe)**

**APRESENTAÇÕES**

Comprimidos revestidos de 100 mg em embalagem com 60 comprimidos.

**VIA ORAL**

**USO ADULTO**

**COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido de **CALQUENCE COMPRIMIDOS** contém 100 mg de akalabrutinibe (equivalente a 129 mg de maleato de akalabrutinibe monoidratado).

Excipientes:

Núcleo do comprimido: manitol, celulose microcristalina, hiprolose, estearilfumarato de sódio.

Revestimento do comprimido: hipromelose, copovidona, dióxido de titânio, macrogol, triglicerídeos de cadeia média, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, água purificada.

**II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

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

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

### Eficácia clínica e segurança em pacientes

#### LCM

A segurança e a eficácia da acalabrutinibe 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 acalabrutinibe 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 com base na classificação de Lugano para linfomas não Hodgkin (LNH). A duração da resposta (DR) foi um desfecho adicional avaliado. Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 1.

A idade mediana dos pacientes foi de 68 anos (variando de 42 a 90 anos); 79,8% eram homens e 74,2% eram caucasianos. Na linha basal, 92,8% dos pacientes apresentaram performance status de acordo com o ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group – Grupo Oncológico Cooperativo do Leste) de 0 ou 1. O tempo mediano desde o diagnóstico foi de 46,3 meses e o número mediano de tratamentos anteriores foi de 2 (intervalo de 1 a 5), incluindo 17,7% com transplante de células tronco hematopoiéticas prévio. 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 maior diâmetro  $\geq 5$  cm, 72,6% apresentavam envolvimento extranodal, incluindo 50,8% com envolvimento da medula óssea. O índice de prognóstico internacional de 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)**

Avaliação do Investigador	Avaliação do Comitê de
---------------------------	------------------------

	N = 124	Revisão Independente (CRI) N = 124
	n (%) (IC de 95%*)	n (%) (IC de 95%*)
<b>Taxa de Resposta Global (TRG)</b>		
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)
<b>Duração da Resposta (DR)</b>		
Mediana (meses)	NA (13,5, NR)	NA (14,8, NR)
<b>DR em tempos de referência</b>		
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 pós-basal adequada da doença.

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

## LLC

### Pacientes com LLC não tratada previamente

A segurança e eficácia do acalabrutinibe 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 acalabrutinibe em combinação com obinutuzumabe, acalabrutinibe 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:

- acalabrutinibe + obinutuzumabe (acalabrutinibe+G): acalabrutinibe 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 período 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.
- acalabrutinibe em monoterapia: acalabrutinibe 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 período 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 e 15 dos Ciclos 1 ao 6. Cada ciclo durou 28 dias.

Os pacientes foram estratificados segundo o status de deleção/mutação do 17p (presença ou ausência), a performance status 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 acalabrutinibe 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**

<b>Características</b>	<b>acalabrutinibe + obinutuzumabe N=179</b>	<b>acalabrutinibe em monoterapia N=179</b>	<b>Obinutuzumabe + clorambucila N=177</b>
Mediana da idade em anos (variação)	70 (41-88)	70 (44-87)	71 (46-91)
Sexo masculino; %	62	62	59,9
Caucasianos; %	91,6	95	93,2
Performance status ECOG 0-1; %	94,4	92,2	94,4

Tempo mediano desde o diagnóstico (meses)	30,5	24,4	30,7
Doença volumosa com nódulos $\geq 5$ 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
Cariótipo complexo ( $\geq 3$ anormalidades)	16,2	17,3	18,1
Estadio 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 avaliação do Comitê de Revisão Independente (IRC) de acordo com os critérios do Workshop Internacional sobre Leucemia Linfocítica Crônica (IWCLL) de 2008, com a incorporação do esclarecimento sobre linfocitose relacionada ao tratamento (Cheson 2012). Com seguimento 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 em pacientes não tratados previamente no braço acalabrutinibe+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 acalabrutinibe+G, 11 (6,1%) no braço acalabrutinibe 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**

	<b>acalabrutinibe + obinutuzumabe N=179</b>	<b>acalabrutinibe em monoterapia N=179</b>	<b>Obinutuzumabe + clorambucila N=177</b>
<b>Sobrevida Livre de Progressão*</b>			
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%)

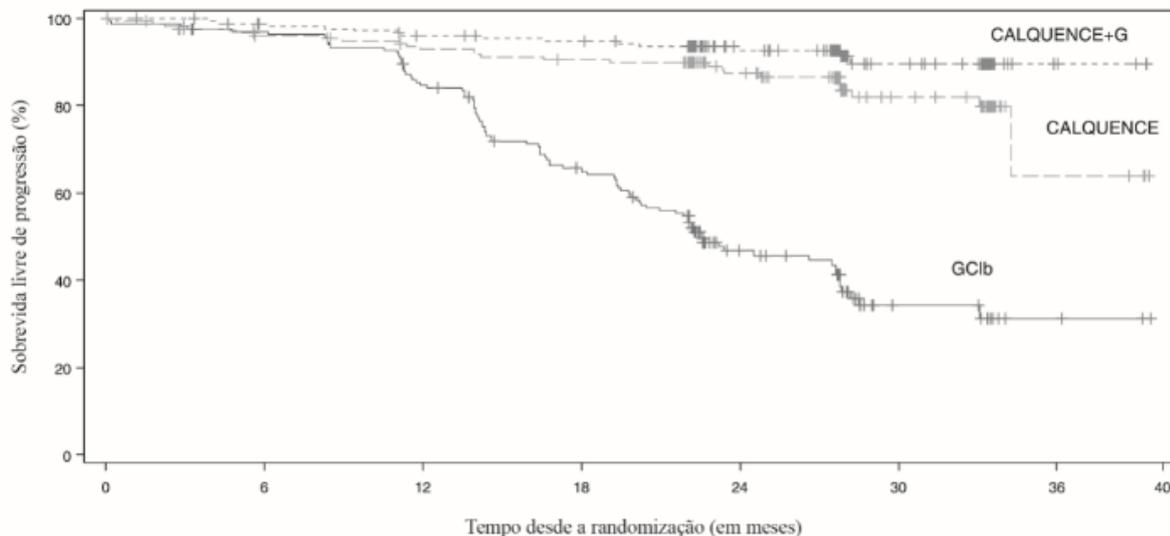
Mediana (95% IC), em meses	NA	NA (34,2 - NA)	22,6 (20,2 – 27,6)
RR <sup>†</sup> (95% IC)	0,10 (0,06 – 0,17)	0,20 (0,13 – 0,30)	-
Valor de P	< 0,0001	< 0,0001	-
Estimativa em 24 meses, % (95% IC)	92,7 (87,4 - 95,8)	87,3 (80,9 – 91,7)	46,7 (38,5 – 54,6)
<b>Taxa de Resposta Global* (RC + RCi + RPn + RP)</b>			
Taxa de Resposta Global, n (%) (95% IC)	168 (93,9) (89,3 – 96,5)	153 (85,5) (79,6 – 89,9)	139 (78,5) (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 recuperação incompleta no hemograma; 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
acalabrutinibe	179	166	161	157	153	150	148	147	103	94	43	40	4	3
acalabrutinibe+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 acalabrutinibe 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 acalabrutinibe 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 acalabrutinibe em LLC recidivada ou refratária 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 acalabrutinibe em monoterapia ou o tratamento de escolha do investigador, sendo eles a combinação de idelalisibe + rituximabe ou de bendamisutina + 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 1:1 para receber:

- acalabrutinibe 100 mg duas vezes ao dia até progressão da doença ou toxicidade inaceitável, ou;
- Escolha do investigador, sendo estas:
  - o Idelalisibe 150 mg duas vezes ao dia até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável em combinação com  $\leq 8$  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.
  - o Bendamustina  $70 \text{ mg/m}^2$  (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/deleção do 17p (presença ou ausência), performance status do ECOG (0 ou 1 *versus* 2) e número de terapias prévias (1 a 3 ou  $\geq 4$ ). Após confirmação da progressão da doença, 35 pacientes randomizados para o braço da escolha do investigador, tanto em uso da combinação de idelalisibe + rituximabe quanto da combinação de bendamustina + rituximabe, migraram para o braço acalabrutinibe. 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**

<b>Características</b>	<b>acalabrutinibe em monoterapia N=155</b>	<b>Escolha do investigador de idelalisibe + rituximabe ou bendamustina + rituximabe N=155</b>
Mediana da idade, em anos (variação)	68 (32-89)	67 (34-90)
Sexo masculino%	69,7	64,5
Caucasianos; %	93,5	91,0
Performance status 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
Doença volumosa com nódulos $\geq 5$ 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
<b>Citogenética/Categoria FISH; %</b>		
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
Cariótipo complexo (≥3 anormalidades)	32,3	29,7
<b>Estadio Rai; %</b>		
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

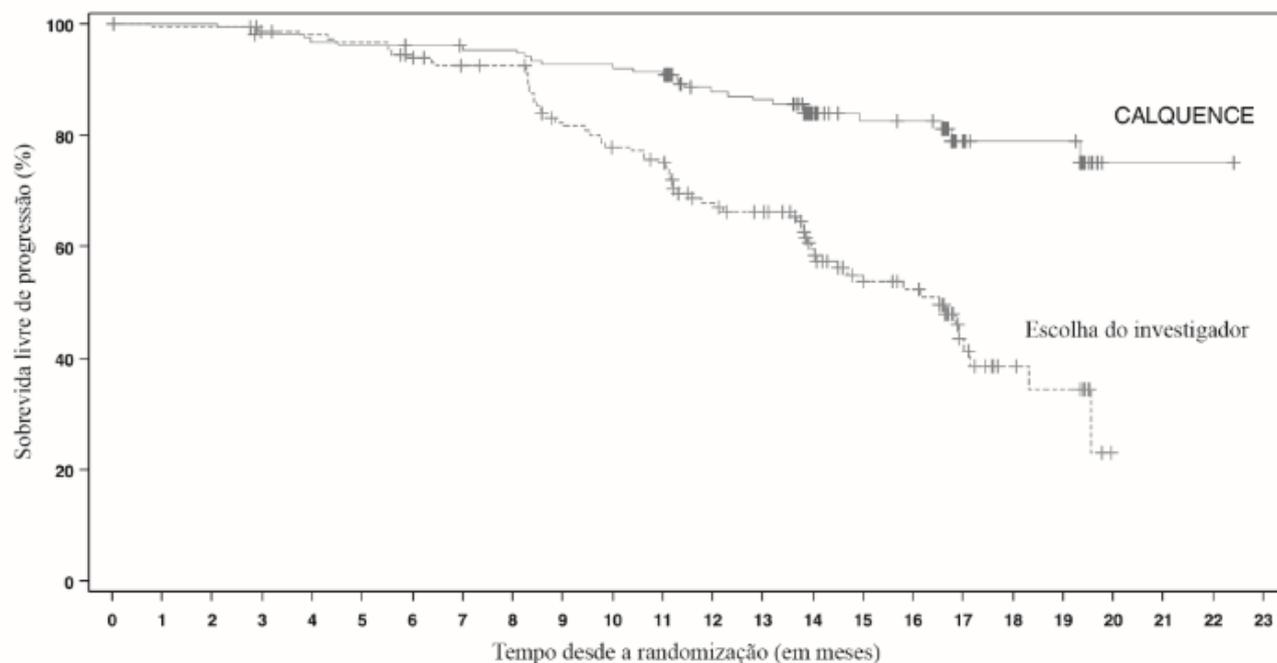
O desfecho primário foi a SLP, conforme avaliação do IRC com base nos critérios do IWCLL de 2008, com a incorporação do esclarecimento sobre linfocitose relacionada ao tratamento (Cheson 2012). Com um seguimento mediano de 16,1 meses, a SLP mostrou uma redução estatisticamente significativa de 69% no risco de progressão da doença ou morte nos pacientes do braço acalabrutinibe. 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 acalabrutinibe em monoterapia, e 18 (11,6%) no braço do tratamento de escolha do investigador, tanto da combinação de idelalisibe + rituximabe quanto na de 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**

	<b>acalabrutinibe em monoterapia N=155</b>	<b>Escolha do investigador de idelalisibe + rituximabe ou bendamustine + rituximabe N=155</b>
<b>Sobrevida Livre de Progressão*</b>		
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 <sup>†</sup> (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)
<b>Taxa de Resposta Global* (RC + RCi + RPn + RP)</b>		
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)
<b>Duração da Resposta (DR)</b>		
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; RCi=resposta completa com recuperação incompleta no hemograma incompleto; RP=resposta parcial; RPL=RP com linfocitose; RPn=resposta parcial nodular; 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
acalabrutinibe	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 acalabrutinibe 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 acalabrutinibe, 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 ACE-LY-004. O tempo mediano para início da linfocitose foi de 1,1 semana, e a sua duração mediana foi de 6,7 semanas.

### Estudo D8220C00018 (ACE-HV-115)

### **Efeito alimentar**

Em indivíduos saudáveis, a administração de uma dose única do comprimido revestido de maleato de acalabrutinibe 100 mg com uma refeição rica em gordura e em calorias (aproximadamente 918 calorias, 59 gramas de carboidratos, 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<sub>max</sub> resultante diminuiu em aproximadamente 54% para acalabrutinibe e em aproximadamente 36% para o metabólito ativo ACP-5862, com T<sub>max</sub> atrasada em 1-2 horas.

### **Efeito do Inibidor da Bomba de Prótons**

A coadministração de acalabrutinibe comprimido com um inibidor da bomba de prótons (20 mg de rabeprazol, duas vezes ao dia por 3 dias) não teve impacto clinicamente relevante nas exposições de acalabrutinibe; aumentou a ASC em 17% e diminuiu a C<sub>max</sub> em 24%. Resultados semelhantes foram observados para o metabólito ativo ACP-5862; não houve alteração na ASC média e observou-se redução de aproximadamente 30% na C<sub>max</sub>.

### **Estudo D8223C00013**

#### **Bioequivalência**

As médias geométricas das exposições farmacocinéticas (C<sub>max</sub> e ASC<sub>last</sub> ou ASC<sub>inf</sub>) de acalabrutinibe e ACP-5862 foram semelhantes (< 4% de diferença) entre o comprimido e a cápsula, com intervalos de confiança de 90% para razões geométricas médias dentro da margem de bioequivalência predefinida de 80 % e 125%.

#### **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.

Ghia P. et al - ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic. *J Clin Oncol.* 2020 Sep 1;38(25):2849-2861. - ACE-CL-309/ASCEND

Sharman J. et al - Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet. 2020 Apr 18;395(10232):1278-1291. - ACE-CL-007/ELEVATE-TN

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.

D8220C00018 (ACE-HV-115) - A 2-Part, Phase I, Open-label, Single-dose, Sequential Randomized Crossover Study of New Acalabrutinib Maleate Tablet in Healthy Subjects to Evaluate Relative Bioavailability, Proton Pump Inhibitor (Rabeprazole) Effect, Food Effect and Particle Size Effect

D8223C00013 - A Phase I, Open-Label, Randomized, 2-Treatment, 2-Period, Crossover Study in Healthy Subjects to Assess the Bioequivalence of Acalabrutinib Tablet and Acalabrutinib Capsule

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### **Mecanismo de ação**

O acalabrutinibe é um inibidor seletivo da Tirosina Quinase de Bruton (BTK). A 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 da BTK ( $IC_{50} \leq 5$  nM), com interações mínimas fora do alvo. Em uma avaliação de 380 quinases selvagens 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 das proteínas de sinalização a jusante CD86 e CD69 mediada pela BTK, inibiu a proliferação e sobrevivência de células B malignas e teve atividade mínima em outras células do sistema imunológico (células T e células NK).

### **Propriedades Farmacodinâmicas**

Em pacientes com neoplasias de células B submetidos a doses de 100 mg de acalabrutinibe duas vezes ao dia, a ocupação média da BTK no estado de equilíbrio foi mantida em níveis  $\geq 95\%$  no sangue periférico por mais de 12 horas, resultando em inativação da 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 acalabrutinibe 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 de 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 de célula B. Na dose recomendada de 100 mg duas vezes ao dia, em pacientes com neoplasias de célula B (incluindo LCM e LLC), a área geométrica média diária do estado de equilíbrio sob a curva de concentração plasmática ao longo do tempo ( $ASC_{24h}$ ) e a concentração plasmática máxima ( $C_{máx}$ ) de acalabrutinibe foram de 1893 ng•h/mL e 466 ng/mL, respectivamente, e do ACP-5862, foram de 4091 ng•h/mL e 420 ng/mL, respectivamente.

Maleato de acalabrutinibe (forma farmacêutica comprimidos) e acalabrutinibe (forma farmacêutica cápsulas) demonstraram ser bioequivalentes.

### **Absorção**

O tempo mediano (min; máx) para o pico das concentrações plasmáticas ( $T_{máx}$ ) foi de 0,5 (0,2; 3,0) horas, e de 0,75 (0,5; 4,0) horas para o ACP-5862. A biodisponibilidade absoluta de acalabrutinibe 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 pelas enzimas 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 RNAm; 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 câncer 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 (ver seção 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS), 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 1,3 horas (intervalo: 0,8 a 9,0 horas). O  $t_{1/2}$  mediano do seu metabolito ativo, ACP-5862, foi de 7,3 horas (intervalo: 2,5 a 10,1 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 metabolito 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/1,73m<sup>2</sup> estimado por MDRD) e 110 pacientes com insuficiência renal moderada (TFGe entre 30 e 59 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) em comparação a 204 pacientes com função renal normal (TFGe maior ou igual a 90 mL/min/1,73m<sup>2</sup>). A farmacocinética do acalabrutinibe não foi definida em pacientes com insuficiência renal grave (TFGe inferior a 29 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) 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 individual do hepatócito após exposição 4,2 vezes superior ou mais à dose humana recomendada.

Foram observadas toxicidades cardíacas (hemorragia miocárdica, inflamação, necrose) em ratos que morreram durante o estudo e em exposições equivalentes a 6,8 vezes ou mais que a dose humana recomendada. 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 embriofetal 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 embriofetal 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 embriofetal 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**

**CALQUENCE COMPRIMIDOS** é contraindicado em pacientes que apresentam hipersensibilidade conhecida ao acalabrutinibe ou aos excipientes em sua formulação.

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

## Hemorragia

Eventos hemorrágicos graves, incluindo eventos fatais, ocorreram em pacientes com neoplasias hematológicas (n = 1040) tratados com acalabrutinibe 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 ocorrendo 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 agentes antitrombóticos podem apresentar maior risco de hemorragia. O uso de **CALQUENCE COMPRIMIDOS** com agentes antitrombóticos deve ser realizado com cuidado, devendo ser considerado o monitoramento adicional para sinais de sangramento quando o uso concomitante for clinicamente necessário.

O risco benefício de suspender **CALQUENCE COMPRIMIDOS** durante pelo menos 3 dias antes e depois de cirurgias 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 acalabrutinibe em monoterapia. 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 oportunistas. Monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de infecção e tratá-los conforme clinicamente 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 acalabrutinibe em monoterapia.

Monitorar os hemogramas completos conforme clinicamente 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 acalabrutinibe em monoterapia, sendo o mais frequente o câncer de pele, que ocorreu em 7% dos pacientes. Aconselhar proteção contra a exposição solar e monitor os pacientes quanto ao aparecimento de câncer de pele.

### **Fibrilação Atrial**

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

### **Hepatotoxicidade**

Hepatotoxicidade, incluindo casos graves, com risco de vida e potencialmente fatais de lesão hepática induzida por droga (LHID) ocorreu em pacientes tratados com inibidores da tirosina quinase de Bruton, incluindo **CALQUENCE COMPRIMIDOS**. Avalie a bilirrubina e as transaminases antes de iniciar e durante todo o tratamento com **CALQUENCE COMPRIMIDOS**. Para pacientes que apresentarem testes hepáticos anormais após o uso de **CALQUENCE COMPRIMIDOS**, monitore com mais frequência as anormalidades nos testes hepáticos e os sinais e sintomas clínicos de toxicidade hepática. Se houver suspeita de LHID, suspenda **CALQUENCE COMPRIMIDOS**. Após a confirmação de LHID, descontinue **CALQUENCE COMPRIMIDOS**.

### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas:**

**CALQUENCE COMPRIMIDOS** 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.**

**Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.**

### **Gravidez**

**CALQUENCE COMPRIMIDOS** 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 COMPRIMIDOS** em mulheres grávidas para informar um risco de problemas congênitos e abortos espontâneos associados 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 (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Dados de segurança pré-clínica). 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 - Dados de segurança pré-clínica).

### **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 ratas 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 COMPRIMIDOS** e durante 2 dias após receber a última dose.

### **Fertilidade**

Não há dados disponíveis sobre o efeito de **CALQUENCE COMPRIMIDOS** 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 - Dados de segurança pré-clínica).

**Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.**

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

### Substâncias ativas que podem aumentar as concentrações plasmáticas de acalabrutinibe

#### Inibidores da CYP3A

A administração concomitante com um inibidor potente da CYP3A (200 mg itraconazol uma vez ao dia durante 5 dias), aumentou a  $C_{máx}$  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.

O uso concomitante com inibidores potentes de CYP3A/P-gp deve ser evitado. Se inibidores potentes de CYP3A/P-gp (por exemplo, cetoconazol, conivaptan, claritromicina, indinavir, itraconazol, ritonavir, telaprevir, posaconazol, voriconazol) forem usados a curto prazo, o tratamento com **CALQUENCE COMPRIMIDOS** deve ser interrompido.

A coadministração com inibidores moderados do CYP3A (400 mg de fluconazol em dose única ou 200 mg de isavuconazol em dose repetida por 5 dias) em indivíduos saudáveis aumentou a  $C_{máx}$  e ASC de acalabrutinibe em 1,4 a 2 vezes, enquanto a  $C_{máx}$  e ASC do metabolito ativo ACP-5862 foram diminuídas de 0,65 a 0,88 vezes em relação ao acalabrutinibe administrado isoladamente. Não é necessário ajuste de dose em combinação com inibidores moderados de CYP3A. Os pacientes devem ser monitorados atentamente quanto a reações adversas (ver Seção 8. Posologia e Modo de Usar).

### 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 ao 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.

Considerar terapias alternativas para indutores fortes do CYP3A (como fenitoína, rifampicina, carbamazepina). Evite a erva de São João, que pode diminuir imprevisivelmente as concentrações plasmáticas do acalabrutinibe. Se um indutor potente do CYP3A não puder ser evitado, aumente a dose de **CALQUENCE COMPRIMIDOS** para 200 mg duas vezes ao dia.

## Medicamentos Redutores de Ácido Gástrico

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do maleato de acalabrutinibe (**CALQUENCE COMPRIMIDOS**) quando usado concomitantemente com rabeprazol, um inibidor da bomba de prótons. Os comprimidos de maleato de acalabrutinibe (**CALQUENCE COMPRIMIDOS**) podem ser coadministrados com agentes redutores do ácido gástrico (inibidores da bomba de prótons, antagonistas dos receptores H<sub>2</sub>, antiácidos).

## Substâncias ativas cujas concentrações plasmáticas podem ser alteradas por **CALQUENCE COMPRIMIDOS**

### 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 – Propriedades farmacocinéticas). No entanto, recomenda-se cautela ao coadministrar acalabrutinibe com substratos do CYP3A4 com faixa terapêutica estreita administrada por via oral (por exemplo, ciclosporina, ergotamina, pimizida).

## Substratos de CYP1A2

Estudos *in vitro* indicam que o acalabrutinibe induz a CYP1A2. A coadministração de acalabrutinibe com substratos da CYP1A2 (por exemplo, teofilina, cafeína) pode diminuir sua exposição.

## 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 – Propriedades farmacocinéticas). Para minimizar o potencial de interação no trato gastrointestinal, substratos de BCRP de faixa terapêutica estreita administrados por via oral, como metotrexato, devem ser tomados pelo menos 6 horas antes ou depois de acalabrutinibe.

O ACP-5862 pode aumentar a exposição a substratos MATE1 administrados concomitantemente (por exemplo, metformina) pela inibição do MATE1 (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades farmacocinéticas). Pacientes tomando medicamentos concomitantes com disposição dependente de MATE1 (por exemplo, metformina) devem ser monitorados quanto a sinais de alteração da tolerabilidade como resultado do aumento da exposição do medicamento concomitante durante o tratamento com acalabrutinibe.

## Efeito de alimentos sobre acalabrutinibe

Em indivíduos saudáveis, a administração de uma única dose do comprimido revestido de maleato de acalabrutinibe 100 mg 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  $C_{máx}$  resultante diminuiu 54% para acalabrutinibe e aproximadamente 36% para o metabólito ativo ACP-5862, com  $T_{máx}$  atrasado em 1-2 horas.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

**CALQUENCE COMPRIMIDOS** deve ser armazenado em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

O prazo de validade de **CALQUENCE COMPRIMIDOS** 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.**

**CALQUENCE COMPRIMIDOS** é um comprimido laranja, oval, biconvexo, marcado com ‘ACA 100’ em um lado e liso no verso.

**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 COMPRIMIDOS** deve ser engolido inteiro com água aproximadamente na mesma hora todos os dias. **CALQUENCE COMPRIMIDOS** pode ser tomado com ou sem alimento. O comprimido não deve ser mastigado, triturado, dissolvido ou dividido.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

### **Posologia**

#### **LCM**

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

#### **LLC**

A dose recomendada de **CALQUENCE COMPRIMIDOS** para o tratamento de LLC é de 100 mg (1 comprimido) 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 – Propriedades farmacodinâmicas.)

As doses devem ser separadas por aproximadamente 12 horas.

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

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

### Esquecimento de dose

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

### Ajustes de dose

#### Reações Adversas

As modificações de dose recomendadas de **CALQUENCE COMPRIMIDOS** para reações adversas de grau  $\geq 3$  são fornecidas na Tabela 6.

Interromper temporariamente **CALQUENCE COMPRIMIDOS** para tratar uma reação adversa não hematológica de grau  $\geq 3$  relacionada ao tratamento, trombocitopenia de grau 3 com sangramento significativo, 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 COMPRIMIDOS** conforme recomendado na Tabela 6.

**Tabela 6. Ajustes da Dose Recomendada para Reações Adversas\***

Reação adversa	Ocorrência da Reação adversa	Modificação na Dose (Dose inicial = 100mg aproximadamente a cada 12 horas)
Trombocitopenia grau 3 com sangramento, Trombocitopenia grau 4 Ou	Primeira e segunda	Interromper <b>CALQUENCE COMPRIMIDOS</b> Uma vez que a toxicidade tenha sido manejada para Grau 1 ou tenha sido solucionada e os parâmetros tenham retornado aos valores basais, a administração

Neutropenia de grau 4 com duração superior a 7 dias		de <b>CALQUENCE COMPRIMIDOS</b> pode ser retomada em 100mg aproximadamente a cada 12 horas
Toxicidades não hematológicas de grau 3 ou superior	Terceira	Interromper <b>CALQUENCE COMPRIMIDOS</b> Uma vez que a toxicidade tenha sido manejada para Grau 1 ou tenha sido solucionada e os parâmetros tenham retornado aos valores basais, a administração de <b>CALQUENCE COMPRIMIDOS</b> pode ser retomada com uma frequência reduzida de 100mg uma vez ao dia
	Quarta	Descontinuar <b>CALQUENCE COMPRIMIDOS</b>

\* 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**

	<b>Medicamento co-administrado</b>	<b>Uso recomendado de CALQUENCE COMPRIMIDOS</b>
Inibidores da CYP3A	Inibidores potentes da CYP3A	Evitar o uso concomitante. Se esses inibidores forem usados a curto prazo (como anti-infecciosos por até sete dias), interromper <b>CALQUENCE COMPRIMIDOS</b> .
	Inibidores moderados da CYP3A	Sem ajuste de dose. Monitore os pacientes atentamente para reações adversas se estiverem utilizando inibidores moderados do CYP3A.
Indutores da CYP3A	Indutores potentes da CYP3A	Evitar o uso concomitante. Se esses indutores não puderem ser evitados, aumentar a dose de <b>CALQUENCE COMPRIMIDOS</b> para 200 mg duas vezes ao dia.

### **Populações especiais**

#### **Idosos (≥ 65 anos)**

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

### **Insuficiência Renal**

Não é recomendado ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal de leve a moderada (TFGe maior ou igual a 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> como estimado pelo MDRD (modificação da dieta na equação da doença renal)). A farmacocinética e a segurança do acalabrutinibe em pacientes com insuficiência renal grave (TFGe inferior a 29 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) ou doença renal em fase terminal não foram estudadas (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades farmacocinéticas).

### **Insuficiência Hepática**

Não é recomendado ajuste de 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 normal [LSN] e qualquer AST). Pacientes com insuficiência hepática moderada devem ser monitorados atentamente quanto a sinais de toxicidade. A administração de acalabrutinibe 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 – Propriedades farmacocinéticas).

### **Doenças Cardíacas Graves**

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

### **População pediátrica**

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

## **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) de qualquer grau mais comuns ( $\geq 20\%$ ) relatadas em pacientes que receberam acalabrutinibe foram infecção, cefaleia, diarreia, hematoma, dor musculoesquelética, náusea, fadiga e erupção cutânea.

As reações adversas de grau  $\geq 3$  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 ou flutter atrial.

### Lista tabulada das reações adversas

As RAMs foram identificadas em estudos clínicos com pacientes que receberam acalabrutinibe 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	Frequência geral (todos os graus de CTCAE)	Frequência de CTCAE de grau $\geq 3^{\dagger}$
------------	--------------	--	--

SOC MedDRA	Termo MedDRA	Frequência geral (todos os graus de CTCAE)	Frequência de CTCAE de grau ≥ 3 <sup>†</sup>
<b>Infecções e infestações</b>	Infecção do trato respiratório superior	Muito comum (22%)	0,8%
	Sinusite	Muito comum (10,7%)	0,3%
	Pneumonia	Comum (8,7%)	5,1%
	Infecção do trato urinário	Comum (8,5%)	1,5%
	Nasofaringite	Comum (7,4%)	0%
	Bronquite	Comum (7,6%)	0,3%
	Infecções virais de herpes <sup>†</sup>	Comum (5,9%)	0,7%
	Infecções por Aspergillus <sup>†</sup>	Incomum (0,5%)	0,4%
	Reativação da hepatite B	Incomum (0,1%)	0,1%
<b>Neoplasias benignas, malignas e não especificadas</b>	Novas neoplasias malignas primárias <sup>†</sup>	Muito comum (12,2%)	4,1%
	Câncer de pele não melanoma <sup>†</sup>	Comum (6,6%)	0,5%
	Novas neoplasias malignas primárias, exceto câncer de pele não melanoma <sup>†</sup>	Comum (6,5%)	3,8%
<b>Distúrbios no sangue e no sistema linfático</b>	Neutropenia	Muito comum (15,7%)	14,2%
	Anemia	Muito comum (13,8%)	7,8%
	Trombocitopenia	Comum (8,9%)	4,8%
	Linfocitose	Incomum (0,3%)	0,2%
<b>Distúrbios metabólicos e nutricionais</b>	Síndrome de lise tumoral <sup>±</sup>	Incomum (0,5%)	0,4%
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>	Cefaleia	Muito comum (37,8%)	1,1%
	Tontura	Muito comum (13,4%)	0,2%
<b>Distúrbios cardíacos</b>	Fibrilação atrial e palpitação <sup>†</sup>	Comum (4,4%)	1,3%
<b>Distúrbios vasculares</b>	Hematoma <sup>†</sup>	Muito comum (34,1%)	0%
	Contusão	Muito comum (21,7%)	0%
	Petéquias	Muito comum (10,7%)	0%
	Equimoses	Comum (6,3%)	0%

SOC MedDRA	Termo MedDRA	Frequência geral (todos os graus de CTCAE)	Frequência de CTCAE de grau $\geq 3^{\dagger}$
	Hemorragia / Hematoma <sup>†</sup>	Muito comum (12,6%)	1,8%
	Hemorragia gastrointestinal	Comum (2,3%)	0,6%
	Hemorragia intracraniana	Comum (1%)	0,5%
	Epistaxe	Comum (7%)	0,3%
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>	Diarreia	Muito comum (36,7%)	2,6%
	Náusea	Muito comum (21,7%)	1,2%
	Constipação	Muito comum (14,5%)	0,1%
	Vômito	Muito comum (13,3%)	0,9%
	Dor Abdominal <sup>†</sup>	Muito comum (12,5%)	1%
<b>Distúrbios da pele e tecido subcutâneo</b>	Erupção Cutânea <sup>†</sup>	Muito comum (20,3%)	0,6%
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e no tecido conectivo</b>	Dor musculoesquelética <sup>†</sup>	Muito comum (33,1%)	1,5%
	Artralgia	Muito comum (19,1%)	0,7%
<b>Distúrbios gerais e condições no local de administração</b>	Fadiga	Muito comum (21,3%)	1,7%
	Astenia	Comum (5,3%)	0,8%
<b>Investigações<sup>¶</sup></b>  (descobertas baseadas em resultados dos testes)	Diminuição da hemoglobina <sup>§</sup>	Muito comum (42,6%)	10,1%
	Diminuição da contagem absoluta de neutrófilos <sup>§</sup>	Muito comum (41,8%)	20,7%
	Diminuição das plaquetas <sup>§</sup>	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.

<sup>†</sup> Inclui diversos termos para RAMs

<sup>‡</sup> Um caso de Síndrome de lise tumoral induzida pelo medicamento foi observado no braço acalabrutinibe do estudo ASCEND.

<sup>§</sup> Representa a incidência de achados laboratoriais, não de eventos adversos relatados.

<sup>¶</sup> Apresentados como valores do grau de CTCAE

**Tabela 9. Reações adversas a medicamentos\* de pacientes com malignidades hematológicas tratados com terapia combinada de acalabrutinibe (n=223)**

SOC MedDRA	Termo MedDRA	Frequência geral (todos os graus CTCAE)	Frequência do CTCAE Grau ≥ 3 †
<b>Infecções e infestações</b>	Infecção do trato respiratório superior	Muito comum (31,4%)	1,8%
	Sinusite	Muito comum (15,2%)	0,4%
	Nasofaringite	Muito comum (13,5%)	0,4%
	Infecção do trato urinário	Muito comum (13%)	0,9%
	Pneumonia	Muito comum (10,8%)	5,4%
	Bronquite	Comum (9,9%)	0%
	Infecções virais de herpes †	Comum (6,7%)	1,3%
	Leucoencefalopatia multifocal progressiva	Incomum (0,4%)	0,4%
	Reativação da hepatite B	Incomum (0,9%)	0,1%
	Infecções por Aspergillus †	Muito raro (0%)	0%
<b>Neoplasias benignas, malignas e não especificadas</b>	Novas neoplasias malignas primárias †	Muito comum (13%)	4,0%
	Câncer de pele não melanoma †	Comum (7,6%)	0,4%
	Novas neoplasias malignas primárias, exceto câncer de pele não melanoma †	Comum (6,3%)	3,6%
<b>Distúrbios dos sistemas hematológico e linfático</b>	Neutropenia †	Muito comum (31,8%)	30%
	Trombocitopenia †	Muito comum (13,9%)	9%
	Anemia †	Muito comum (11,7%)	5,8%
	Linfocitose	Incomum (0,4%)	0,4%
<b>Distúrbios metabólicos e nutricionais</b>	Síndrome de lise tumoral ±	Incomum (1,8%)	1,3%
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>	Cefaleia	Muito comum (43%)	0,9%
	Tontura	Muito comum (23,8%)	0%

<b>Distúrbios cardíacos</b>	Fibrilação atrial e palpitação †	Comum (3,1%)	0,9%
<b>Distúrbios vasculares</b>	Hematoma †	Muito comum (38,6%)	0%
	Contusão	Muito comum (27,4%)	0%
	Petéquias	Muito comum (11,2%)	0%
	Equimoses	Comum (3,1%)	0%
<b>Distúrbios vasculares</b>	Hemorragia/hematoma †	Muito comum (17,5%)	1,3%
	Hemorragia gastrointestinal	Comum (3,6%)	0,9%
	Hemorragia intracraniana	Incomum (0,9%)	0%
	Epistaxe	Comum (8,5%)	0%
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>	Diarreia	Muito comum (43,9%)	4,5%
	Náusea	Muito comum (26,9%)	0%
	Constipação	Muito comum (20,2%)	0%
	Vômito	Muito comum (19,3%)	0,9%
	Dor abdominal †	Muito comum (14,8%)	1,3%
<b>Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo</b>	Erupção cutânea †	Muito comum (30,9%)	1,8%
<b>Distúrbios músculo-esqueléticos e do tecido conjuntivo</b>	Dor musculoesquelética †	Muito comum (44,8%)	2,2%
	Artralgia	Muito comum (26,9%)	1,3%
<b>Distúrbios gerais e condições do local de administração</b>	Fadiga	Muito comum (30,5%)	1,8%
	Fraqueza	Comum (7,6%)	0,4%
<b>Investigações ¶</b> (descobertas baseadas nos resultados dos testes)	Diminuição da contagem absoluta de neutrófilos §	Muito comum (57,4%)	35%
	Diminuição das plaquetas §	Muito comum (46,2%)	10,8%
	Diminuição da hemoglobina §	Muito comum (43,9%)	9%

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

† Inclui vários termos de RAMs.

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

§ Representa a incidência de achados laboratoriais, não de eventos adversos relatados.

¶ Apresentados como valores do grau de CTCAE.

## Estudo ACE-LY-004

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

As reações adversas mais comuns de qualquer grau ( $\geq 20\%$ ) foram anemia, trombocitopenia, cefaleia, neutropenia, diarreia, fadiga, mialgia e contusões. As reações adversas não-hematológicas de Grau 1 mais comuns foram: cefaleia (25%), diarreia (16%), fadiga (20%), mialgia (15%) e contusões (19%). A reação adversa não-hematológica de Grau  $\geq 3$  mais comum (reportada 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 acalabrutinibe.

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

Classe de sistemas de órgãos Reação Adversa	acalabrutinibe 100 mg duas vezes ao dia N=124	
	Qualquer grau (%)	Grau $\geq 3$ (%)
<b>Distúrbios do Sistema Nervoso</b>		
Cefaleia	39	1.6
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>		
Diarreia	31	3.2
Náusea	19	0.8
Dor abdominal	15	1.6
Constipação	15	-
Vômito	13	1.6
<b>Distúrbios gerais</b>		
Fadiga	28	0.8
<b>Distúrbios dos tecidos muscoesqueléticos e conjuntivos</b>		

Classe de sistemas de órgãos Reação Adversa	acalabrutinibe 100 mg duas vezes ao dia N=124	
	Qualquer grau (%)	Grau ≥ 3 (%)
Mialgia	21	0.8
<b>Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>		
Contusões <sup>†</sup>	21	-
Erupção cutânea <sup>†</sup>	18	0.8
<b>Distúrbios vasculares</b>		
Hemorragia/Hematoma <sup>†</sup>	8	0.8
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinos</b>		
Epistaxe	6	-

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

<sup>†</sup>Contusões: incluem todos os termos para ‘contusão’, ‘hematoma’, ‘petéquias’ ou ‘equimoses’.

<sup>†</sup>Erupção cutânea: incluem todos os termos para ‘erupção cutânea’.

<sup>†</sup>Hemorragia/hematoma: incluem todos os termos para ‘hemorragia’ ou ‘hematoma’.

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

Reações Adversas Hematológicas	acalabrutinibe 100 mg duas vezes ao dia N=124	
	Qualquer grau (%)	Grau ≥ 3 (%)
Anemia	46	10
Trombocitopenia	44	12
Neutropenia	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 acalabrutinibe 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 que possui nova forma farmacêutica no país 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 atentamente 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**

Registro: 1.1618.0297

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

Importado e Registrado 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**

CAL\_COM006

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 09/05/2025**



AstraZeneca 



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
09/11/2023	1236942230	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	28/01/2022	0364744/22-7	11318 - MEDICAMENTO INOVADOR – Registro de Medicamento com Inovação Diversa	06/03/2023	Bula Inicial	VP/VPS	Comprimido revestido de 100mg
--	--	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –publicação no Bulário RDC 60/12	--	--	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	--	5. Advertências e Precauções  Dizeres legais	VP/VPS	Comprimido revestido de 100mg