

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Calquence 100 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 100 mg de acalabrutinib.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura (cápsula).

Cápsula dura de tamaño 1 (20 mm) con cuerpo de color amarillo y tapa azul, marcada con “ACA 100 mg” en tinta negra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Calquence en monoterapia o en combinación con obinutuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) no tratados previamente.

Calquence en combinación con venetoclax con o sin obinutuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) no tratados previamente.

Calquence en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) que han recibido al menos un tratamiento previo.

Calquence en combinación con bendamustina y rituximab (BR) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) no tratados previamente y que no son candidatos a trasplante autólogo de células madre (TAPH).

Calquence en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) en recaída o refractario que no hayan sido tratados previamente con un inhibidor de BTK.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con este medicamento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos.

Posología

La dosis recomendada de Calquence en monoterapia o en combinación con otros medicamentos es de 100 mg de acalabrutinib dos veces al día (equivalente a una dosis diaria total de 200 mg).

El intervalo de administración de la dosis de Calquence es de 12 horas aproximadamente.

Cuando se use en combinación, consulte la ficha técnica de cada uno de los medicamentos para obtener la información sobre su administración (para más información sobre los tratamientos en combinación, ver sección 5.1).

Calquence en monoterapia o en combinación con obinutuzumab

El tratamiento con Calquence en monoterapia o en combinación con obinutuzumab debe continuar hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Calquence en combinación con venetoclax con o sin obinutuzumab

El tratamiento con Calquence en combinación con venetoclax con o sin obinutuzumab debe continuar hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o la finalización de 14 ciclos de tratamiento (cada ciclo es de 28 días).

Calquence se debe administrar el Día 1 del Ciclo 1 durante un total de 14 ciclos. Se debe administrar venetoclax el Día 1 del Ciclo 3 durante un total de 12 ciclos, comenzando con 20 mg y aumentando semanalmente a 50 mg, 100 mg, 200 mg y finalmente a 400 mg.

Si se administra Calquence en combinación con venetoclax y obinutuzumab, se debe administrar obinutuzumab a una dosis de 100 mg el Día 1 del Ciclo 2, seguido de una dosis de 900 mg que se puede administrar el Día 1 o 2. Administrar 1 000 mg de obinutuzumab el Día 8 y 15 del Ciclo 2, seguido de 1 000 mg el Día 1 de los Ciclos 3 a 7. Obinutuzumab se administra durante un total de 6 ciclos.

Calquence en combinación con bendamustina y rituximab

Calquence se debe administrar el Día 1 del Ciclo 1 (cada ciclo es de 28 días) hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se debe administrar bendamustina a una dosis de 90 mg/m² los Días 1 y 2 de cada ciclo durante un total de 6 ciclos. Se debe administrar rituximab a una dosis de 375 mg/m² el Día 1 de cada ciclo durante un total de 6 ciclos. Los pacientes que alcancen una respuesta (respuesta parcial [RP] o respuesta completa [RC]) después de los primeros 6 ciclos, pueden recibir mantenimiento con rituximab 375 mg/m² el Día 1 de ciclos alternos durante un máximo de 12 dosis adicionales, empezando en el Ciclo 8 hasta el Ciclo 30.

Ajustes de la dosis

Reacciones adversas

En la Tabla 1 se indican las modificaciones de la dosis de Calquence recomendadas en caso de reacciones adversas de Grado ≥ 3 en pacientes que reciben Calquence en monoterapia y Calquence en combinación con obinutuzumab.

En la Tabla 2 se indican las modificaciones de la dosis recomendadas en caso de reacciones adversas de Grado ≥ 3 en pacientes que reciben Calquence en combinación con bendamustina y rituximab.

Tabla 1. Ajustes de la dosis recomendados en caso de reacciones adversas*

Reacción adversa	Episodio de la reacción adversa	Modificación de la dosis (Dosis inicial = 100 mg cada 12 horas aproximadamente)
------------------	---------------------------------	--

<p>Trombocitopenia de Grado 3 con hemorragia, trombocitopenia de Grado 4 O neutropenia de Grado 4 de más de 7 días de duración</p> <p>Toxicidad no hematológica de Grado 3 o superior</p>	Primero y segundo	Interrumpir la administración de Calquence. Una vez que la toxicidad se haya resuelto hasta Grado 1 o hasta la situación basal, podrá reanudarse la administración de Calquence en una dosis de 100 mg cada 12 horas aproximadamente.
	Tercero	Interrumpir la administración de Calquence. Una vez que la toxicidad se haya resuelto hasta Grado 1 o hasta la situación basal, podrá reanudarse la administración de Calquence con una frecuencia reducida de 100 mg una vez al día.
	Cuarto	Suspender el tratamiento con Calquence.

*El grado de las reacciones adversas se ha clasificado según los Criterios de Terminología Común para Acontecimientos Adversos del National Cancer Institute (CTCAE del NCI), versión 4.03.

Tabla 2. Ajustes de la dosis recomendados en caso de reacciones adversas de Grado $\geq 3^*$ en pacientes que reciben Calquence en combinación con bendamustina y rituximab

Reacción adversa	Modificación de la dosis de bendamustina [†]	Modificación de la dosis de Calquence
Neutropenia	Si se presenta neutropenia de Grado 3 o Grado 4 [‡] : Interrumpir la administración de bendamustina. Una vez que la toxicidad se haya resuelto hasta Grado ≤ 2 o hasta la situación basal, podrá reanudarse la administración de bendamustina a 70 mg/m ² . Suspender el tratamiento con bendamustina si se requiere una reducción adicional de la dosis.	Si se presenta neutropenia de Grado 4 durante más de 7 días, interrumpir la administración de Calquence. Una vez que la toxicidad se haya resuelto hasta Grado ≤ 2 o hasta la situación basal, podrá reanudarse la administración de Calquence a la dosis inicial (1ª aparición de la reacción adversa) o con una frecuencia reducida de 100 mg una vez al día (2ª y 3ª aparición de la reacción adversa). [¶] Suspender el tratamiento con Calquence con la 4ª aparición de la reacción adversa.
Trombocitopenia	Si se presenta trombocitopenia de Grado 3 o Grado 4: Interrumpir la administración de bendamustina. Una vez que la toxicidad se haya resuelto hasta Grado ≤ 2 o hasta la situación basal, podrá reanudarse la administración de bendamustina a 70 mg/m ² .	Si se presenta trombocitopenia de Grado 3 con hemorragia significativa o de Grado 4, interrumpir la administración de Calquence. Una vez que la toxicidad se haya resuelto hasta Grado ≤ 2 o hasta la situación basal, podrá reanudarse la administración de Calquence a la dosis inicial (1ª aparición de la reacción adversa) o con una frecuencia reducida de 100 mg una vez al día (2ª y 3ª aparición de la reacción adversa). Suspender el tratamiento con Calquence con la 3ª aparición de la reacción adversa si se presenta trombocitopenia con hemorragia

Reacción adversa	Modificación de la dosis de bendamustina [†]	Modificación de la dosis de Calquence
	Suspender el tratamiento con bendamustina si se requiere una reducción adicional de la dosis.	significativa. Suspender el tratamiento con Calquence con la 4ª aparición de la reacción adversa.
Otras toxicidades hematológicas de Grado 4 [§] o incontrolables de Grado 3	Interrumpir la administración de bendamustina. Una vez que la toxicidad se haya resuelto hasta Grado ≤ 2 o hasta la situación basal, podrá reanudarse la administración de bendamustina a 70 mg/m ² . Suspender el tratamiento con bendamustina si se requiere una reducción adicional de la dosis.	Interrumpir la administración de Calquence. Una vez que la toxicidad se haya resuelto hasta Grado ≤ 2 o hasta la situación basal, podrá reanudarse la administración de Calquence a la dosis inicial (1ª aparición de la reacción adversa) o con una frecuencia reducida de 100 mg una vez al día (2ª y 3ª aparición de la reacción adversa). [¶] Suspender el tratamiento con Calquence con la 4ª aparición de la reacción adversa.
Toxicidad no hematológica de Grado 3 o superior	Interrumpir la administración de bendamustina. Una vez que la toxicidad se haya resuelto hasta Grado 1 o hasta la situación basal, podrá reanudarse la administración de bendamustina a 70 mg/m ² . Suspender el tratamiento con bendamustina si se requiere una reducción adicional de la dosis.	Interrumpir la administración de Calquence. Una vez que la toxicidad se haya resuelto hasta Grado 2 o hasta la situación basal, podrá reanudarse la administración de Calquence a la dosis inicial (1ª aparición de la reacción adversa) o con una frecuencia reducida de 100 mg una vez al día (2ª aparición de la reacción adversa). [¶] Suspender el tratamiento con Calquence con la 3ª aparición de la reacción adversa.

^{*}Reacciones adversas clasificadas según los Criterios de Terminología Común para Acontecimientos Adversos del National Cancer Institute (CTCAE del NCI), versión 4.03.

[†]Para cualquier toxicidad no incluida en esta tabla consultar la información de la ficha técnica local de bendamustina.

[‡]Considerar el uso de factores de crecimiento mieloide antes de modificar la dosis de bendamustina.

[§]La linfopenia de Grado 4 es un resultado esperado del tratamiento con bendamustina y rituximab. Solo se espera la modificación de la dosis debido a linfopenia si los investigadores la consideran clínicamente importante, p. ej., infecciones recurrentes asociadas.

[¶]La dosis se puede aumentar nuevamente a criterio del médico si el paciente tolera una dosis reducida durante ≥ 4 semanas.

Consulte la ficha técnica de cada uno de los medicamentos utilizados en combinación con Calquence para obtener información adicional sobre el manejo de la toxicidad.

Interacciones

En la Tabla 3 se facilitan las recomendaciones relativas al uso de Calquence con inhibidores o inductores de la CYP3A y reductores del ácido gástrico (ver sección 4.5).

Tabla 3. Uso con inhibidores o inductores de la CYP3A y con reductores del ácido gástrico

	Medicación concomitante	Uso recomendado de Calquence
Inhibidores de la CYP3A	Inhibidor potente de la CYP3A	Evitar el uso concomitante. Si estos inhibidores se van a usar durante un periodo corto (p. ej., antiinfecciosos durante un máximo de siete días), interrumpir Calquence.
	Inhibidor moderado de la CYP3A	No es necesario ajustar la dosis. Vigilar estrechamente a los pacientes si toman inhibidores moderados de la CYP3A por si surgieran reacciones adversas.
	Inhibidor débil de la CYP3A	No es necesario ajustar la dosis.
Inductores de la CYP3A	Inductores potentes de la CYP3A	Evitar el uso concomitante.
Reductores del ácido gástrico	Inhibidores de la bomba de protones	Evitar el uso concomitante.
	Antagonistas del receptor H2	Tomar Calquence 2 horas antes (o 10 horas después) de tomar el antagonista del receptor H2.
	Antiácidos	Separar la toma de ambos medicamentos al menos 2 horas.

Dosis omitida

Si un paciente olvida tomar una dosis de Calquence y han pasado más de 3 horas, se debe tomar la siguiente dosis a la hora prevista. No se debe tomar una dosis doble de Calquence para compensar una dosis olvidada.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No se han realizado ensayos clínicos específicos en pacientes con insuficiencia renal. Algunos pacientes con insuficiencia renal leve o moderada recibieron tratamiento en ensayos clínicos de Calquence. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina mayor de 30 ml/min). Se debe mantener la hidratación y vigilar periódicamente la concentración sérica de creatinina. Se debe administrar Calquence a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min) únicamente si el beneficio es mayor que el riesgo y se debe vigilar estrechamente a los pacientes por si presentaran signos de toxicidad. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave ni en pacientes en diálisis (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clase A o B de Child-Pugh o bilirrubina total entre 1,5 y 3 veces el límite superior de la normalidad [LSN] y cualquier valor de AST). Sin embargo, se deben vigilar estrechamente a los pacientes con insuficiencia hepática moderada por si presentaran signos de toxicidad. No se recomienda el uso de Calquence en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh o bilirrubina total mayor de 3 veces el LSN y cualquier valor de AST) (ver sección 5.2).

Cardiopatía grave

En los ensayos clínicos de Calquence se excluyeron a los pacientes con enfermedad cardiovascular grave.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Calquence en niños y adolescentes de 0 a 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Calquence se administra por vía oral. Las cápsulas deben tragarse enteras con agua, aproximadamente a la misma hora cada día, con o sin alimentos (ver sección 4.5). Las cápsulas no deben masticarse, disolverse ni abrirse ya que esto puede afectar la absorción del medicamento en el cuerpo.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hemorragia

Se han producido acontecimientos hemorrágicos graves incluyendo hemorragias gastrointestinales y del sistema nervioso central, algunos con desenlace mortal, en pacientes con neoplasias hematológicas malignas tratados con Calquence en monoterapia o en combinación con otros medicamentos. Estos acontecimientos se notificaron en pacientes con y sin trombocitopenia. En general, los acontecimientos hemorrágicos fueron menos graves, incluidos hematomas y petequias (ver sección 4.8).

No se conoce bien el mecanismo de los acontecimientos hemorrágicos.

Los pacientes tratados con antitrombóticos pueden presentar un mayor riesgo de hemorragia. Se debe tener precaución con los antitrombóticos e intensificar la vigilancia de los signos de hemorragia cuando el uso concomitante sea médicamente necesario. No se debe administrar warfarina u otros antagonistas de la vitamina K de manera concomitante con Calquence.

Se deben considerar los riesgos y beneficios de la interrupción del tratamiento con Calquence durante al menos 3 días antes y después de la cirugía.

Infecciones

Se han producido infecciones graves (bacterianas, víricas o fúngicas), incluyendo acontecimientos mortales, en pacientes con neoplasias hematológicas malignas tratados con Calquence en monoterapia o en combinación con otros medicamentos. Estas infecciones se produjeron mayoritariamente en ausencia de neutropenia, con infección neutropénica en el 10,1% de los pacientes que lo recibieron en monoterapia y en el 26,8% de los pacientes que lo recibieron en combinación. Se han notificado infecciones por reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) y del virus del herpes zóster (VHZ), aspergilosis y leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) (ver sección 4.8).

Reactivación vírica

Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes en tratamiento con Calquence. Antes de iniciar el tratamiento con Calquence debe comprobarse si existe infección por el virus de la hepatitis B (VHB). Si el paciente presenta serología positiva para la hepatitis B, se debe consultar a un hepatólogo antes de iniciar el tratamiento y se supervisará y atenderá al paciente siguiendo las directrices médicas locales para evitar la reactivación de la hepatitis B.

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), incluyendo acontecimientos mortales, tras el uso de Calquence en el contexto de un tratamiento inmunodepresor previo o concomitante. Los médicos deben tener en cuenta la LMP en el diagnóstico diferencial de los pacientes con signos o síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales nuevos o que hayan empeorado. Ante una sospecha de LMP se deben realizar las evaluaciones diagnósticas oportunas y suspender el tratamiento con Calquence hasta descartar LMP. En caso de duda, se considerará la derivación a un neurólogo y la realización de las pruebas diagnósticas adecuadas para la LMP, incluyendo resonancia magnética preferiblemente con contraste, análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) para detectar ADN del virus JC y evaluaciones neurológicas repetidas.

En los pacientes con mayor riesgo de infecciones oportunistas se considerará la profilaxis conforme a las normas asistenciales. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección e instaurar tratamiento según indicación médica.

Citopenias

Se han producido citopenias de Grado 3 o 4 aparecidas durante el tratamiento, como neutropenia, anemia y trombocitopenia, en pacientes con neoplasias hematológicas malignas tratados con Calquence en monoterapia o en combinación con otros medicamentos. La vigilancia con hemograma completo se hará según indicación médica (ver sección 4.8).

Segundas neoplasias malignas primarias

Se han producido segundas neoplasias malignas primarias, incluidos cánceres cutáneos y extracutáneos, en pacientes con neoplasias hematológicas malignas tratados con Calquence en monoterapia o en combinación con otros medicamentos. Se han notificado frecuentemente cánceres de piel. Hay que vigilar a los pacientes para detectar la aparición de cáncer de piel y aconsejar medidas de protección frente a la exposición solar (ver sección 4.8).

Fibrilación auricular

Se han producido casos de fibrilación o aleteo auricular en pacientes con neoplasias hematológicas malignas tratados con Calquence en monoterapia o en combinación con otros medicamentos. Se debe vigilar la aparición de síntomas de fibrilación o aleteo auricular (p. ej., palpitaciones, mareo, síncope, dolor torácico, disnea) y obtener un ECG según indicación médica (ver las secciones 4.5 y 4.2). A los pacientes que presenten fibrilación auricular durante el tratamiento con Calquence, se les debe realizar una evaluación minuciosa del riesgo de enfermedad tromboembólica. En pacientes con alto riesgo de enfermedad tromboembólica, se debe considerar un tratamiento estrictamente controlado con anticoagulantes y opciones de tratamiento alternativas a Calquence.

Síndrome de lisis tumoral

Se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral (SLT) con el tratamiento con Calquence. Se debe evaluar a los pacientes que se consideran en riesgo de SLT (p. ej., presencia de enfermedad voluminosa al inicio) para detectar un posible riesgo de SLT y monitorizarlos estrechamente, según esté clínicamente indicado.

Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis en pacientes tratados con Calquence en combinación con bendamustina y rituximab en el LCM. Se debe monitorizar a los pacientes para detectar síntomas pulmonares indicativos de EPI/neumonitis (p. ej., tos, disnea o hipoxia) y manejar la EPI/neumonitis, según esté clínicamente indicado.

Otros medicamentos

La administración conjunta de inhibidores potentes de la CYP3A con Calquence puede aumentar la exposición a acalabrutinib y, en consecuencia, el riesgo de toxicidad. Por el contrario, la administración concomitante con inductores de la CYP3A puede hacer que se reduzca la exposición a acalabrutinib y, en consecuencia, aumentar el riesgo de falta de eficacia. Se debe evitar el uso concomitante con inhibidores potentes de la CYP3A. Si estos inhibidores se van a usar durante un periodo corto (p. ej., antiinfecciosos durante un máximo de siete días), se debe interrumpir el tratamiento con Calquence. En el caso de que se tenga que utilizar un inhibidor moderado de la CYP3A, se vigilará estrechamente a los pacientes por si presentaran signos de toxicidad (ver las secciones 4.2 y 4.5). Se debe evitar el uso concomitante con inductores potentes de la CYP3A debido al riesgo de falta de eficacia.

Calquence contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Acalabrutinib y su metabolito activo se metabolizan principalmente a través de la enzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4), y ambas sustancias son sustratos de la gp-P y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP).

Principios activos que pueden aumentar la concentración plasmática de acalabrutinib

Inhibidores de la CYP3A/gp-P

La administración conjunta con un inhibidor potente de la CYP3A/gp-P (200 mg de itraconazol una vez al día durante 5 días) en sujetos sanos (N = 17) aumentó la $C_{\text{máx}}$ y el AUC de acalabrutinib en 3,9 y 5,0 veces, respectivamente.

Se debe evitar el uso concomitante con inhibidores potentes de la CYP3A/gp-P. Si se van a utilizar inhibidores potentes de la CYP3A/gp-P (p. ej., ketoconazol, conivaptán, claritromicina, indinavir, itraconazol, ritonavir, telaprevir, posaconazol, voriconazol) durante un periodo corto, se debe interrumpir el tratamiento con Calquence (ver sección 4.2).

La administración conjunta con inhibidores moderados de la CYP3A (400 mg de fluconazol en dosis única o 200 mg de isavuconazol en dosis repetidas durante 5 días) en sujetos sanos aumentó la $C_{\text{máx}}$ y el AUC de acalabrutinib de 1,4 a 2 veces, mientras que la $C_{\text{máx}}$ y el AUC del metabolito activo ACP-5862 disminuyeron de 0,65 a 0,88 veces en relación a cuando se administró acalabrutinib solo. No se requiere ajuste de dosis de acalabrutinib en combinación con inhibidores moderados de la CYP3A. Hay que monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar reacciones adversas (ver sección 4.2).

Principios activos que pueden disminuir la concentración plasmática de acalabrutinib

Inductores del CYP3A

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

Se debe evitar el uso concomitante con inductores potentes de la actividad del CYP3A (p. ej., fenitoína, rifampicina, carbamazepina). Se debe evitar el tratamiento concomitante con la Hierba de San Juan, que puede reducir de manera impredecible la concentración plasmática de acalabrutinib.

Medicamentos reductores del ácido gástrico

La solubilidad de acalabrutinib disminuye a medida que aumenta el pH. La administración concomitante de acalabrutinib con un antiácido (1 g de carbonato cálcico) en sujetos sanos redujo el AUC de acalabrutinib en un 53%. La administración conjunta con un inhibidor de la bomba de protones (40 mg de omeprazol durante 5 días) redujo el AUC del acalabrutinib en un 43%.

En caso de que sea necesario un tratamiento para reducir la acidez, se administrará un antiácido (p. ej., carbonato cálcico) o un antagonista del receptor H2 (p. ej., ranitidina o famotidina). Cuando se utilicen antiácidos, se debe separar la toma de ambos medicamentos al menos 2 horas (ver sección 4.2). En el caso de los antagonistas del receptor H2, se debe tomar Calquence 2 horas antes (o 10 horas después) de tomar el antagonista de los receptores H2.

Dada la larga duración del efecto de los inhibidores de la bomba de protones, es posible que la separación de la dosis con estos medicamentos no elimine la interacción con Calquence y por lo tanto, se debe evitar el uso concomitante (ver sección 4.2).

Principios activos cuya concentración plasmática puede verse alterada por Calquence

Sustratos del CYP3A

Según los datos *in vitro*, no se puede descartar que acalabrutinib es un inhibidor de la CYP3A4 a nivel intestinal y podría aumentar la exposición de los sustratos CYP3A4 que son sensibles al metabolismo intestinal de CYP3A. Se debe tener precaución si se coadministra acalabrutinib con sustratos de CYP3A4 de rango terapéutico estrecho administrados por vía oral (por ej., ciclosporina, ergotamina, pimozida).

Efecto de acalabrutinib sobre los sustratos del CYP1A2

Los estudios *in vitro* indican que acalabrutinib es inductor del CYP1A2. La administración concomitante de acalabrutinib con sustratos del CYP1A2 (p.ej., teofilina o cafeína) puede reducir su exposición.

Efectos de acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862, sobre los sistemas de transporte de fármacos

Acalabrutinib, mediante la inhibición de la BCRP intestinal, puede aumentar la exposición a los sustratos de la BCRP (p. ej., metotrexato) que se administren de forma concomitante (ver sección 5.2). Para minimizar la posibilidad de que se produzca interacción en el tracto Gastrointestinal (GI), los sustratos orales de la BCRP que tengan un rango terapéutico estrecho, como metotrexato, deben tomarse al menos 6 horas antes o después de acalabrutinib.

El ACP-5862, mediante la inhibición de la MATE1, puede aumentar la exposición a los sustratos de la MATE1 (p. ej., metformina) que se administren conjuntamente (ver sección 5.2). En los pacientes que reciban concomitantemente medicamentos cuya eliminación depende de la MATE1 (p. ej., metformina) se debe vigilar la aparición de signos de cambios en la tolerabilidad como resultado del aumento de la exposición al medicamento concomitante mientras reciben Calquence.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se debe indicar a las mujeres en edad fértil que no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento con Calquence.

Embarazo

No existen datos o son limitados sobre el uso de acalabrutinib en mujeres embarazadas. Según los resultados de estudios en animales, la exposición a acalabrutinib durante el embarazo puede suponer un riesgo para el feto. Se observó distocia (parto difícil o prolongado) en la rata y la administración a conejas embarazadas se asoció con crecimiento fetal reducido (ver sección 5.3).

No se debe usar Calquence durante el embarazo a menos que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con acalabrutinib.

Lactancia

Se desconoce si acalabrutinib se excreta en la leche materna. No existen datos sobre el efecto de acalabrutinib en el lactante ni en la producción de leche. Acalabrutinib y su metabolito activo estaban presentes en la leche de ratas lactantes. No se puede excluir un riesgo para el lactante. Se aconseja a las

madres evitar la lactancia durante el tratamiento con Calquence y hasta 2 días después de recibir la última dosis.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre el efecto de Calquence en la fertilidad humana. En un estudio preclínico con acalabrutinib en ratas de ambos sexos no se observaron efectos adversos sobre los parámetros de fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Calquence sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, durante el tratamiento con acalabrutinib se han notificado casos de fatiga y mareo, y se debe aconsejar a los pacientes que experimenten estos síntomas que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que hayan desaparecido.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Calquence en monoterapia

De los 1 478 pacientes tratados con Calquence en monoterapia, las reacciones adversas al medicamento (RAMs) más frecuentes ($\geq 20\%$) de cualquier grado fueron infección, diarrea, dolor de cabeza, dolor musculoesquelético, hematomas, tos, artralgia, fatiga, náuseas y erupción cutánea. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente ($\geq 5\%$) de Grado ≥ 3 fueron infección, leucopenia, neutropenia, anemia, segunda neoplasia maligna primaria y trombocitopenia.

Calquence en combinación con obinutuzumab

De los 223 pacientes tratados con la terapia de Calquence en combinación con obinutuzumab, las RAMs más frecuentes ($\geq 20\%$) de cualquier grado fueron infección, dolor musculoesquelético, diarrea, dolor de cabeza, leucopenia, neutropenia, tos, fatiga, artralgia, náuseas, mareo y estreñimiento. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente ($\geq 5\%$) de Grado ≥ 3 fueron leucopenia, neutropenia, infección, trombocitopenia y anemia.

Calquence en combinación con venetoclax

De los 291 pacientes tratados con Calquence en combinación con venetoclax, las RAMs más frecuentes ($\geq 20\%$) de cualquier grado fueron infecciones, neutropenia, dolor de cabeza, hematomas, diarrea y dolor musculoesquelético. La reacción adversa notificada más frecuentemente ($\geq 5\%$) de Grado ≥ 3 fue neutropenia.

Calquence en combinación con venetoclax y obinutuzumab

De los 284 pacientes tratados con Calquence en combinación con venetoclax y obinutuzumab, las RAMs más frecuentes ($\geq 20\%$) de cualquier grado fueron infecciones, neutropenia, dolor de cabeza, hematomas, diarrea, náuseas y dolor musculoesquelético. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente ($\geq 5\%$) de Grado ≥ 3 fueron neutropenia y trombocitopenia.

Calquence en combinación con bendamustina y rituximab

De los 297 pacientes tratados con Calquence en combinación con bendamustina y rituximab, las RAMs más frecuentes ($\geq 20\%$) de cualquier grado fueron neutropenia, náuseas, erupción cutánea, diarrea, dolor musculoesquelético, dolor de cabeza, fatiga, vómitos, estreñimiento, anemia y trombocitopenia. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente ($\geq 5\%$) de Grado ≥ 3 fueron neutropenia, erupción cutánea, trombocitopenia, anemia, neumonía, segundas neoplasias malignas primarias, hipertensión y segunda neoplasia maligna primaria excluyendo el cáncer de piel distinto del melanoma.

Tabla de reacciones adversas

En las siguientes tablas se presentan las reacciones adversas al medicamento (RAMs) identificadas en los ensayos clínicos con pacientes que recibieron Calquence en monoterapia o en combinación para una neoplasia hematológica maligna. La mediana de la duración del tratamiento con Calquence en monoterapia en el conjunto de datos agrupados fue de 38,2 meses. La mediana de la duración del tratamiento con Calquence en los pacientes tratados con Calquence en combinación con bendamustina y rituximab fue de 28,6 meses. La mediana de la duración del tratamiento con Calquence en los pacientes tratados con Calquence en combinación con venetoclax con o sin obinutuzumab fue de 12,9 meses.

Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas (COS) de MedDRA. Dentro de cada clase de órganos y sistemas, las reacciones adversas al medicamento se presentan en orden decreciente de frecuencia. Además, la categoría de frecuencia de cada RAM se define como sigue: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); muy raras ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 4. Reacciones adversas* en pacientes con neoplasias hematológicas tratados con acalabrutinib en monoterapia (N=1 478)

COS de MedDRA	Término MedDRA	Todos los Grados (%)	Grado $\geq 3^*$ (%)
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior	Muy frecuentes (25,8)	1,2
	Neumonía	Muy frecuentes (15,8)	8,7
	Sinusitis	Muy frecuentes (11,4)	0,4
	Infección del tracto urinario	Frecuentes (9,9)	1,8
	Bronquitis	Frecuentes (9,7)	0,6
	Infecciones virales por herpes [†]	Frecuentes (9,1)	0,9
	Nasofaringitis	Frecuentes (8,3)	0
	Infecciones por Aspergillus [†]	Poco frecuentes (0,7)	0,6
	Reactivación de la hepatitis B	Poco frecuentes (0,4)	0,3

COS de MedDRA	Término MedDRA	Todos los Grados (%)	Grado $\geq 3^*$ (%)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	Segunda neoplasia maligna primaria(SNM) [†]	Muy frecuentes (17,6)	6,7
	Cáncer de piel distinto del melanoma [†]	Frecuentes (9,9)	1,4
	SNM excepto cáncer de piel distinto del melanoma [†]	Frecuentes (9,7)	5,5
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia [†]	Muy frecuentes (19,4)	17,5
	Anemia [†]	Muy frecuentes (17,1)	9,5
	Trombocitopenia [†]	Muy frecuentes (11,5)	6,2
	Linfocitosis	Poco frecuentes (0,5)	0,3
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Síndrome de Lisis Tumoral	Poco frecuentes (0,5)	0,4
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Muy frecuentes (36,5)	1,2
	Mareo	Muy frecuentes (13,9)	0,1
Trastornos cardíacos	Fibrilación auricular /Aleteo auricular [†]	Frecuentes (7,4)	2,3
Trastornos vasculares	Hematomas [†]	Muy frecuentes (30,9)	0
	Contusión	Muy frecuentes (20,7)	0
	Petequias	Frecuentes (8,9)	0
	Equimosis	Frecuentes (5,7)	0
	Hemorragia/hematoma [†]	Muy frecuentes (16,3)	3,2
	Hemorragia gastrointestinal	Poco frecuentes (0,9)	0,7
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia intracraneal	Poco frecuentes (0,1)	0,1
	Hipertensión [†]	Muy frecuentes (11,9)	4,9
	Epistaxis	Frecuentes (8,0)	0,3
	Diarrea	Muy frecuentes (36,7)	2,6
	Náuseas	Muy frecuentes (21,8)	0,8
	Estreñimiento	Muy frecuentes (15,2)	0,1
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Dolor abdominal [†]	Muy frecuentes (14,5)	1,2
	Vómitos	Muy frecuentes (14,0)	0,7
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción [†]	Muy frecuentes (20,3)	0,9
	Dolor musculoesquelético [†]	Muy frecuentes (31,9)	1,8

COS de MedDRA	Término MedDRA	Todos los Grados (%)	Grado $\geq 3^*$ (%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Muy frecuentes (24,0)	0,9
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Muy frecuentes (23,6)	2,0
	Astenia	Frecuentes (7,0)	0,9
Exploraciones complementarias [§] (Hallazgos basados en los resultados de las pruebas)	Disminución de la hemoglobina [±]	Muy frecuentes (47,4)	10,8
	Disminución del recuento absoluto de neutrófilos [±]	Muy frecuentes (43,9)	24,0
	Disminución de plaquetas [±]	Muy frecuentes (36,9)	9,5

*Según los Criterios de Terminología Común para Acontecimientos Adversos del National Cancer Institute (CTCAE del NCI), versión 4.03.

†Incluye varios términos de reacciones adversas.

[±]Representa la incidencia de los hallazgos de laboratorio, no de los acontecimientos adversos notificados.

[§]Presentado como valores de grado de CTCAE.

Tabla 5. Reacciones adversas* en pacientes con neoplasias malignas hematológicas tratados con acalabrutinib en combinación (N=1 095)

	Calquence + Obinutuzumab N=223		Calquence + BR N=297		Calquence + venetoclax N=291		Calquence + venetoclax + obinutuzumab N=284	
COS de MedDRA y Términos MedDRA	Todos los Grados (%)	Grado $\geq 3^*$ (%)	Todos los Grados (%)	Grado $\geq 3^*$ (%)	Todos los Grados (%)	Grado $\geq 3^*$ (%)	Todos los Grados (%)	Grado $\geq 3^*$ (%)
Infecciones e infestaciones								
Infección del tracto respiratorio superior	Muy frecuentes (31,4)	1,8	Muy frecuentes (18,2)	0,3	Frecuentes (8,2)	0,3	Frecuentes (6,3)	0
Sinusitis	Muy frecuentes (15,2)	0,4	Frecuentes (6,4)	0	Frecuentes (2,7)	0	Frecuentes (2,5)	0
Nasofaringitis	Muy frecuentes (13,5)	0,4	Frecuentes (5,4)	0	Frecuentes (1,4)	0	Frecuentes (1,1)	0

	Calquence + Obinutuzumab N=223		Calquence + BR N=297		Calquence + venetoclax N=291		Calquence + venetoclax + obinutuzumab N=284	
COS de MedDRA y Términos MedDRA	Todos los Grados (%)	Grado ≥ 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado ≥ 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado ≥ 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado ≥ 3* (%)
Infección del tracto urinario	Muy frecuentes (13)	0,9	Muy frecuentes (11,1)	1,7	Frecuentes (3,1)	0	Frecuentes (6,0)	0,4
Neumonía	Muy frecuentes (10,8)	5,4	Muy frecuentes (16,2)	8,8	Frecuentes (3,8)	1,4	Frecuentes (5,3)	3,9
Bronquitis	Frecuentes (9,9)	0	Frecuentes (6,4)	0,3	Frecuentes (2,1)	0	Frecuentes (2,5)	0
Infecciones virales por herpes [†]	Frecuentes (6,7)	1,3	Muy frecuentes (12,8)	1,0	Frecuentes (4,8)	0	Frecuentes (3,5)	0,4
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	Poco frecuentes (0,4)	0,4	Frecuencia no conocida	0	Frecuencia no conocida	0	Frecuencia no conocida	0
Reactivación de la hepatitis B	Poco frecuentes (0,9)	0,1	Frecuentes (1,3)	0,3	Frecuencia no conocida	0	Frecuencia no conocida	0
Infecciones por Aspergillus [†]	Frecuencia no conocida	0	Poco frecuentes (0,3)	0,3	Frecuencia no conocida	0	Poco frecuentes (0,4)	0,4
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas								
Segunda neoplasia maligna primaria [†] (SNM)	Muy frecuentes (13)	4,0	Muy frecuentes (17,8)	7,4	Frecuentes (5,2)	1,7	Frecuentes (4,2)	1,8
Cáncer de piel distinto del melanoma [†]	Frecuentes (7,6)	0,4	Muy frecuentes (11,1)	2,0	Frecuentes (3,1)	0	Frecuentes (1,8)	0,4
SNM excepto cáncer de piel distinto del melanoma [†]	Frecuentes (6,3)	3,6	Frecuentes (9,8)	5,4	Frecuentes (2,7)	1,7	Frecuentes (2,5)	1,4
Trastornos de la sangre y del sistema linfático								
Neutropenia [†]	Muy frecuentes (31,8)	30	Muy frecuentes (54,9)	50,2	Muy frecuentes (37,1)	32,3	Muy frecuentes (50,4)	46,1
Trombocitopenia [†]	Muy frecuentes (13,9)	9	Muy frecuentes (22,9)	9,8	Frecuentes (5,8)	2,1	Muy frecuentes (12,3)	9,2

	Calquence + Obinutuzumab N=223		Calquence + BR N=297		Calquence + venetoclax N=291		Calquence + venetoclax + obinutuzumab N=284	
COS de MedDRA y Términos MedDRA	Todos los Grados (%)	Grado ≥ 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado ≥ 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado ≥ 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado ≥ 3* (%)
Anemia [†]	Muy frecuentes (11,7)	5,8	Muy frecuentes (24,2)	9,4	Frecuentes (6,9)	3,8	Frecuentes (4,6)	2,1
Linfocitosis	Poco frecuentes (0,4)	0,4	Poco frecuentes (0,7)	0	Frecuencia no conocida	0	Poco frecuentes (0,7)	0,4
Trastornos del metabolismo y la nutrición								
Síndrome de lisis tumoral	Frecuentes (1,8)	1,3	Frecuentes (1,3)	1,3	Poco frecuentes (0,3)	0,3	Poco frecuentes (0,4)	0,4
Trastornos del sistema nervioso								
Dolor de cabeza	Muy frecuentes (43)	0,9	Muy frecuentes (30,3)	1,3	Muy frecuentes (35,1)	1,4	Muy frecuentes (28,2)	0,4
Mareo	Muy frecuentes (23,8)	0	Muy frecuentes (14,5)	0,7	Frecuentes (5,5)	0	Frecuentes (6,7)	0
Trastornos cardíacos								
Fibrilación/aleteo auricular [†]	Frecuentes (3,1)	0,9	Frecuentes (6,7)	4,0	Poco frecuentes (0,7)	0,3	Frecuentes (2,1)	0,7
Trastornos vasculares								
Hematomas [†]	Muy frecuentes (38,6)	0	Muy frecuentes (14,1)	0,3	Muy frecuentes (20,6)	0	Muy frecuentes (21,8)	0
Contusión	Muy frecuentes (27,4)	0	Muy frecuentes (11,1)	0	Muy frecuentes (14,1)	0	Muy frecuentes (16,2)	0
Petequias	Muy frecuentes (11,2)	0	Frecuentes (2,0)	0	Frecuentes (4,8)	0	Frecuentes (5,3)	0
Equimosis	Frecuentes (3,1)	0	Frecuentes (3,0)	0,3	Frecuentes (2,7)	0	Frecuentes (3,9)	0

	Calquence + Obinutuzumab N=223		Calquence + BR N=297		Calquence + venetoclax N=291		Calquence + venetoclax + obinutuzumab N=284	
COS de MedDRA y Términos MedDRA	Todos los Grados (%)	Grado ≥ 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado ≥ 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado ≥ 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado ≥ 3* (%)
Hemorragia/ hematoma [†]	Muy frecuentes (17,5)	1,3	Muy frecuentes (15,5)	1,0	Frecuentes (8,9)	0,7	Frecuentes (8,5)	1,1
Hemorragia gastrointestinal	Frecuentes (3,6)	0,9	Poco frecuentes (0,3)	0	Poco frecuentes (0,7)	0,3	Frecuencia no conocida	0
Hemorragia intracraneal	Poco frecuentes (0,9)	0	Frecuencia no conocida	0	Frecuencia no conocida	0	Frecuencia no conocida	0
Hipertensión [†]	Muy frecuentes (13,5)	3,6	Muy frecuentes (12,5)	5,7	Frecuentes (4,1)	2,7	Frecuentes (3,9)	2,1
Epistaxis	Frecuentes (8,5)	0	Frecuentes (2,7)	0	Frecuentes (1,7)	0	Frecuentes (4,2)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos								
Neumonitis [±]	-	-	Frecuentes (2,4)	0,3	-	-	-	-
Trastornos gastrointestinales								
Diarrea	Muy frecuentes (43,9)	4,5	Muy frecuentes (37,4)	3,0	Muy frecuentes (32,6)	1,7	Muy frecuentes (36,3)	1,4
Náuseas	Muy frecuentes (26,9)	0	Muy frecuentes (42,8)	1,3	Muy frecuentes (14,8)	0	Muy frecuentes (21,8)	0,7
Estreñimiento	Muy frecuentes (20,2)	0	Muy frecuentes (24,6)	1,0	Frecuentes (6,5)	0,3	Frecuentes (8,1)	0
Vómitos	Muy frecuentes (19,3)	0,9	Muy frecuentes (25,6)	0,7	Frecuentes (5,5)	0	Frecuentes (6,7)	0
Dolor abdominal [†]	Muy frecuentes (14,8)	1,3	Muy frecuentes (12,1)	2,0	Frecuentes (7,9)	1,0	Frecuentes (8,1)	0,7
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo								
Erupción [†]	Muy frecuentes (30,9)	1,8	Muy frecuentes (39,1)	9,8	Muy frecuentes (12,0)	0,3	Muy frecuentes (16,2)	1,1

	Calquence + Obinutuzumab N=223		Calquence + BR N=297		Calquence + venetoclax N=291		Calquence + venetoclax + obinutuzumab N=284	
COS de MedDRA y Términos MedDRA	Todos los Grados (%)	Grado ≥ 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado ≥ 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado ≥ 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado ≥ 3* (%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo								
Dolor musculoesquelético [†]	Muy frecuentes (44,8)	2,2	Muy frecuentes (34,3)	3,7	Muy frecuentes (24,1)	0,7	Muy frecuentes (21,8)	1,1
Artralgia	Muy frecuentes (26,9)	1,3	Muy frecuentes (17,5)	0,7	Muy frecuentes (12,7)	1,0	Muy frecuentes (10,9)	0,4
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración								
Fatiga	Muy frecuentes (30,5)	1,8	Muy frecuentes (29,3)	2,7	Muy frecuentes (14,8)	0,3	Muy frecuentes (14,4)	0
Astenia	Frecuentes (7,6)	0,4	Muy frecuentes (10,4)	1,0	Frecuentes (4,1)	0	Frecuentes (3,2)	0
Exploraciones complementarias[¶]								
Disminución del recuento absoluto de neutrófilos [§]	Muy frecuentes (57,4)	35	Muy frecuentes (76,8)	56,6	Muy frecuentes (78,0)	38,1	Muy frecuentes (81,7)	53,5
Disminución de plaquetas [§]	Muy frecuentes (46,2)	10,8	Muy frecuentes (69,4)	17,8	Muy frecuentes (42,6)	5,2	Muy frecuentes (54,9)	13,7
Disminución de la hemoglobina [§]	Muy frecuentes (43,9)	9	Muy frecuentes (79,5)	10,8	Muy frecuentes (34,7)	6,5	Muy frecuentes (45,8)	3,5
Alanina aminotransferasa elevada [‡]	-	-	Frecuentes (9,1)	4,4	-	-	-	-
Aspartato aminotransferasa elevada [‡]	-	-	Frecuentes (8,1)	3,0	-	-	-	-

*Según los Criterios de Terminología Común para Acontecimientos Adversos del National Cancer Institute (CTCAE del NCI), versión 4.03.

[†]Incluye varios términos de reacciones adversas.

[‡]Se notificó un acontecimiento con desenlace mortal.

[§]Representa la incidencia de los hallazgos de laboratorio, no de los acontecimientos adversos notificados.

[¶]Presentado como valores de grado de CTCAE.

[‡]Acontecimiento adverso solo para el grupo de Calquence + BR en el ensayo ECHO.

Descripción de algunas reacciones adversas

Infecciones graves al tratar a pacientes con Calquence en combinación con venetoclax con o sin obinutuzumab

De los 291 pacientes tratados con Calquence en combinación con venetoclax, se notificaron infecciones graves (Grado ≥ 3) en el 12,4% de los pacientes (notificada más frecuentemente COVID-19 o neumonía por COVID-19). Hubo infecciones mortales en el 3,1% de los pacientes (notificada más frecuentemente COVID-19 o neumonía por COVID-19).

De los 284 pacientes tratados con Calquence en combinación con venetoclax y obinutuzumab, se notificaron infecciones graves (Grado ≥ 3) en el 23,6% de los pacientes (notificada más frecuentemente COVID-19 o neumonía por COVID-19). Hubo infecciones mortales en el 5,6% de los pacientes (notificada más frecuentemente COVID-19 o neumonía por COVID-19).

Suspensión del tratamiento y reducción de la dosis debido a reacciones adversas

De los 1 478 pacientes tratados con Calquence en monoterapia, el 14,6% suspendieron el tratamiento debido a las reacciones adversas. Las principales reacciones adversas incluyeron neumonía, trombocitopenia y diarrea. Las reducciones de dosis debidas a reacciones adversas fueron notificadas en el 5,9% de los pacientes. Las principales reacciones adversas incluyeron la reactivación de la hepatitis B, sepsis y diarrea.

De los 223 pacientes tratados con Calquence en combinación con obinutuzumab, se notificó la suspensión de Calquence debido a reacciones adversas en el 10,8% de los pacientes. Las principales reacciones adversas incluyeron neumonía, trombocitopenia y diarrea. Las reducciones de dosis debidas a reacciones adversas fueron notificadas en el 6,7% de los pacientes. Las principales reacciones adversas incluyeron neutropenia, diarrea y vómitos.

De los 291 pacientes tratados con Calquence en combinación con venetoclax, se notificó la suspensión de Calquence debido a reacciones adversas en el 7,6% de los pacientes y se notificó la reducción de dosis de Calquence debido a reacciones adversas en el 5,8% de los pacientes. Las principales reacciones adversas que llevaron a la suspensión incluyeron neumonía por COVID-19 y COVID-19 y la reacción adversa que llevó a la reducción de dosis fue neutropenia.

De los 284 pacientes tratados con Calquence en combinación con venetoclax y obinutuzumab, se notificó la suspensión de Calquence debido a reacciones adversas en el 13,7% de los pacientes y se notificó la reducción de dosis de Calquence debido a reacciones adversas en el 6,3% de los pacientes. Las principales reacciones adversas que llevaron a la suspensión incluyeron neumonía por COVID-19 y COVID-19 y la reacción adversa que llevó a la reducción de dosis fue neutropenia.

De los 297 pacientes tratados con Calquence en combinación con bendamustina y rituximab, se notificó la suspensión de Calquence debido a reacciones adversas en el 42,8% de los pacientes. Las principales reacciones adversas incluyeron COVID-19, neumonía por COVID-19, neutropenia y neumonía. Las reducciones de dosis debidas a reacciones adversas fueron notificadas en el 10,1% de los pacientes. Las principales reacciones adversas incluyeron neutropenia y náuseas.

Pacientes de edad avanzada

De los 1 478 pacientes de los ensayos clínicos de Calquence en monoterapia, el 42% eran mayores de 65 años y menores de 75 años y el 20,6% tenían 75 años o más. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en cuanto a la seguridad o la eficacia entre los pacientes de ≥ 65 años y los de menos.

De los 223 pacientes en ensayos clínicos de Calquence en combinación con obinutuzumab, el 47% tenía más de 65 años y menos de 75 años de edad y el 26% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en cuanto a la seguridad o la eficacia entre los pacientes de ≥ 65 años y los de menos.

De los 291 pacientes tratados con Calquence en combinación con venetoclax, el 28,9% tenía más de 65 años y menos de 75 años de edad y el 4,5% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en cuanto a la seguridad o la eficacia entre los pacientes de ≥ 65 años y los de menos.

De los 284 pacientes tratados con Calquence en combinación con venetoclax y obinutuzumab, el 24% tenía más de 65 años y menos de 75 años de edad y el 6,3% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en cuanto a la seguridad o la eficacia entre los pacientes de ≥ 65 años y los de menos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína-quinasa, código ATC: L01EL02.

Mecanismo de acción

Acalabrutinib es un inhibidor selectivo de la tirosina-quinasa de Bruton (BTK). La BTK es una molécula de señalización de la vía del receptor de antígenos de los linfocitos B (BCR) y de la vía del receptor de citoquinas. En los linfocitos B, la señalización de la BTK da lugar a su supervivencia y proliferación y es necesaria para la adhesión, el tráfico y la quimiotaxis celular.

Acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862, forman un enlace covalente con un residuo cisteína del sitio activo de la BTK, lo que provoca una inactivación irreversible de la enzima con mínimas interacciones por efectos inespecíficos.

Efectos farmacodinámicos

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

Electrofisiología cardíaca

En un ensayo aleatorizado y doble ciego del intervalo QT realizado con placebo y controles positivos se evaluó el efecto del acalabrutinib sobre el intervalo QTc en 46 sujetos sanos de ambos sexos. La administración de Calquence a una dosis supratrapéutica, de 4 veces la dosis máxima recomendada, no produjo una prolongación del intervalo QT/QTc de relevancia clínica (es decir, no mayor o igual a 10 ms) (ver las secciones 4.4, 4.8 y 5.3).

Eficacia clínica y seguridad

Pacientes con LLC no tratados previamente

Calquence en monoterapia o en combinación con obinutuzumab

Se evaluó la seguridad y la eficacia de Calquence en monoterapia o en combinación con obinutuzumab en la LLC no tratada previamente en un ensayo Fase 3, aleatorizado, multicéntrico y abierto (ELEVATE-TN) de 535 pacientes. Los pacientes recibieron Calquence más obinutuzumab, Calquence en monoterapia u obinutuzumab más clorambucilo. En el ensayo ELEVATE-TN se incluyeron pacientes de 65 años o más, o entre 18 y 65 años con condiciones médicas coexistentes; el 27,9% de los pacientes tenían un $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$. De los pacientes < 65 años, el 16,1% tenían una mediana de puntuación de 8 en la escala CIRS-G. En el ensayo se permitía el tratamiento con antitrombóticos. Se excluyó a los pacientes que precisaban anticoagulación con warfarina o antagonistas equivalentes de la vitamina K.

Se aleatorizó a los pacientes en tres grupos, en una relación 1:1:1, para recibir uno de los tratamientos siguientes:

- Calquence más obinutuzumab (Calquence + G): se administró 100 mg de Calquence dos veces al día a partir del Día 1 del Ciclo 1 hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Obinutuzumab se administró a partir del Día 1 del Ciclo 2 durante un máximo de 6 ciclos de tratamiento. La dosis de obinutuzumab fue de 1 000 mg administrados los Días 1 y 2 (100 mg el Día 1 y 900 mg el Día 2), 8 y 15 del Ciclo 2, seguidos de 1 000 mg el Día 1 de los Ciclos 3 a 7. Cada ciclo duraba 28 días.
- Calquence en monoterapia: se administró 100 mg de Calquence dos veces al día hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
- Obinutuzumab más clorambucilo (G + Clb): se administró obinutuzumab y clorambucilo durante un máximo de 6 ciclos de tratamiento. Se administró 1 000 mg de obinutuzumab los Días 1 y 2 (100 mg el Día 1 y 900 mg el Día 2), 8 y 15 del Ciclo 1, seguidos de 1 000 mg el Día 1 de los Ciclos 2 a 6. Se administró 0,5 mg/kg de clorambucilo los Días 1 y 15 de los Ciclos 1 a 6. Cada ciclo era de 28 días.

Los pacientes se estratificaron en función de la mutación por delección de 17p (presencia frente a ausencia), el estado funcional del ECOG (0 o 1 frente a 2) y la región geográfica (Norteamérica y Europa occidental frente a otras). Tras la progresión confirmada de la enfermedad, 45 pacientes aleatorizados al

grupo de G + Clb pasaron a recibir Calquence en monoterapia. En la Tabla 6 se resumen los datos demográficos y las características basales de la enfermedad de la población del ensayo.

Tabla 6. Características basales de los pacientes con LLC no tratados previamente (ensayo ELEVATE-TN)

Característica	Calquence más obinutuzumab N = 179	Calquence en monoterapia N = 179	Obinutuzumab más clorambucilo N = 177
Edad, años; mediana (intervalo)	70 (41-88)	70 (44-87)	71 (46-91)
Varones; %	62	62	59,9
Caucásicos; %	91,6	95	93,2
Estado funcional del ECOG de 0-1; %	94,4	92,2	94,4
Mediana del tiempo desde el diagnóstico (meses)	30,5	24,4	30,7
Enfermedad voluminosa con ganglios ≥ 5 cm; %	25,7	38	31,1
Categoría de citogenética/FISH; %			
Deleción de 17p	9,5	8,9	9
Deleción de 11q	17,3	17,3	18,6
Mutación de TP53	11,7	10,6	11,9
IGHV no mutado	57,5	66,5	65,5
Cariotipo complejo (3 o más anomalías)	16,2	17,3	18,1
Estadio de 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

La variable primaria fue supervivencia libre de progresión (SLP) en el grupo de Calquence + G frente al grupo de G + Clb, evaluada por un Comité de Revisión Independiente (CRI) conforme a los criterios de 2008 del Grupo de Trabajo Internacional para la Leucemia Linfocítica Crónica (IWCLL) con la incorporación de la aclaración sobre la linfocitosis inducida por fármacos (Cheson 2012). Con una mediana de seguimiento de 28,3 meses, la SLP según el CRI indicó una reducción estadísticamente significativa del 90% del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en los pacientes con LLC no tratados previamente en el grupo de Calquence + G en comparación con el grupo de G + Clb. En la Tabla 7 se presentan los resultados relativos a la eficacia.

Tabla 7. Resultados de eficacia según evaluación por el CRI en pacientes con LLC (ensayo ELEVATE-TN)

	Calquence más obinutuzumab N = 179	Calquence en monoterapia N = 179	Obinutuzumab más clorambucilo N = 177
Supervivencia libre de progresión*			
Número de acontecimientos (%)	14 (7,8)	26 (14,5)	93 (52,5)
PE, n (%)	9 (5)	20 (11,2)	82 (46,3)
Acontecimientos de muerte (%)	5 (2,8)	6 (3,4)	11 (6,2)
Mediana (IC del 95%), meses	NA	NA (34,2, NA)	22,6 (20,2, 27,6)
HR [†] (IC del 95%)	0,10 (0,06, 0,17)	0,20 (0,13, 0,30)	-
Valor <i>p</i>	< 0,0001	< 0,0001	-
Estimación a los 24 meses, % (IC del 95%)	92,7 (87,4, 95,8)	87,3 (80,9, 91,7)	46,7 (38,5, 54,6)
Supervivencia global^a			
Acontecimientos de muerte (%)	9 (5)	11 (6,1)	17 (9,6)
Hazard Ratio (IC del 95%) [†]	0,47 (0,21, 1,06)	0,60 (0,28, 1,27)	-
Mejor tasa de mejor respuesta global* (RC + RCi + RPn + RP)			
TRG, n (%) (IC del 95%)	168 (93,9) (89,3, 96,5)	153 (85,5) (79,6, 89,9)	139 (78,5) (71,9, 83,9)
Valor <i>p</i>	< 0,0001	0,0763	-
RC, n (%)	23 (12,8)	1 (0,6)	8 (4,5)
RCi, n (%)	1 (0,6)	0	0
RPg, n (%)	1 (0,6)	2 (1,1)	3 (1,7)
RP, n (%)	143 (79,9)	150 (83,8)	128 (72,3)

IC = intervalo de confianza; HR = hazard ratio; NA = no alcanzado; RC = respuesta completa; RCi = respuesta completa con recuperación incompleta del hemograma; RPn = respuesta parcial nodular; RP = respuesta parcial.

*Según la evaluación del CRI.

[†]Basado en un modelo de riesgos proporcionales estratificados de Cox.

^a Mediana de supervivencia global (SG) no alcanzada en ninguno de los dos grupos.

Los resultados de SLP para Calquence, con o sin obinutuzumab, fueron consistentes en todos los subgrupos, incluidos aquellos con características de alto riesgo. En la población con LLC de alto riesgo (deleción de 17p, deleción de 11q, mutación de TP53 o IGHV no mutado), el HR de SLP con Calquence con o sin obinutuzumab en comparación con obinutuzumab más clorambucilo fue de 0,08 [IC del 95% (0,04, 0,15)] y 0,13 [IC del 95% (0,08, 0,21)], respectivamente.

Tabla 8. Análisis de SLP por subgrupos (ensayo ELEVATE-TN)

	Calquence en monoterapia			Calquence + G		
	N	Hazard Ratio	IC del 95%	N	Hazard Ratio	IC del 95%
Todos los pacientes	179	0,20	(0,13, 0,30)	179	0,10	(0,06, 0,17)
Del 17p						
Sí	19	0,20	(0,06, 0,64)	21	0,13	(0,04, 0,46)
No	160	0,20	(0,12, 0,31)	158	0,09	(0,05, 0,17)
Mutación de TP53						
Sí	19	0,15	(0,05, 0,46)	21	0,04	(0,01, 0,22)
No	160	0,20	(0,12, 0,32)	158	0,11	(0,06, 0,20)
Del 17p o/y mutación de TP53						
Sí	23	0,23	(0,09, 0,61)	25	0,10	(0,03, 0,34)
No	156	0,19	(0,11, 0,31)	154	0,10	(0,05, 0,18)
Mutación de IGHV						
Mutado	58	0,69	(0,31, 1,56)	74	0,15	(0,04, 0,52)
No mutado	119	0,11	(0,07, 0,19)	103	0,08	(0,04, 0,16)
Del 11q						
Sí	31	0,07	(0,02, 0,22)	31	0,09	(0,03, 0,26)
No	148	0,26	(0,16, 0,41)	148	0,10	(0,05, 0,20)
Cariotipo complejo						
Sí	31	0,10	(0,03, 0,33)	29	0,09	(0,03, 0,29)
No	117	0,27	(0,16, 0,46)	126	0,11	(0,05, 0,21)

Con datos a largo plazo, la mediana de seguimiento fue de 58,2 meses para el grupo de Calquence + G, 58,1 meses para el grupo de Calquence en monoterapia y 58,2 meses para el grupo de G + Clb. No se alcanzó la mediana de la SLP evaluada por el investigador para Calquence + G y Calquence en monoterapia; y fue de 27,8 meses en el grupo de G + Clb. En el momento más reciente del corte de datos, un total de 72 pacientes (40,7%) aleatorizados originalmente al grupo de G + Clb se cambiaron al grupo de Calquence en monoterapia. La mediana de supervivencia global no se había alcanzado en ningún grupo con un total de 76 muertes: 18 (10,1%) en el grupo de Calquence + G, 30 (16,8%) en el grupo de Calquence en monoterapia y 28 (15,8%) en el grupo de G + Clb.

Tabla 9. Resultados de eficacia según evaluación por el INV en pacientes con LLC (ensayo ELEVATE-TN)

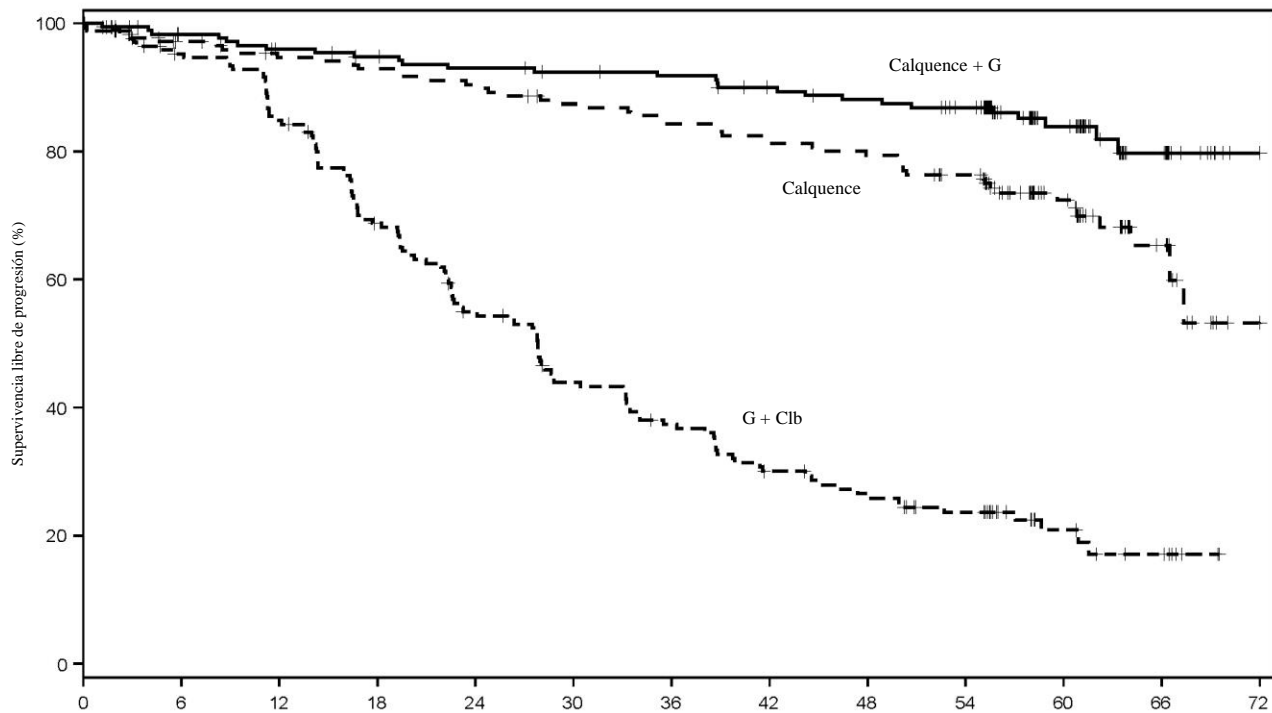
	Calquence más obinutuzumab N = 179	Calquence en monoterapia N = 179	Obinutuzumab más Clorambucilo N = 177
Supervivencia libre de progresión			
Numero de acontecimientos (%)	27 (15,1)	50 (27,9)	124 (70,1)
PE, n (%)	14 (7,8)	30 (16,8)	112 (63,3)
Acontecimientos de muerte (%)	13 (7,3)	20 (11,2)	12 (6,8)
Mediana (IC del 95%), meses*	NA	NA (66,5, NA)	27,8 (22,6, 33,2)
HR [†] (IC del 95%)	0,11 (0,07, 0,16)	0,21 (0,15, 0,30)	-
Supervivencia Global			
Acontecimientos de muerte (%)	18 (10,1)	30 (16,8)	28 (15,8)
Hazard Ratio (IC del 95%) [†]	0,55 (0,30, 0,99)	0,98 (0,58, 1,64)	-

IC = intervalo de confianza; HR = hazard ratio; NA = no alcanzado.

*El intervalo de confianza del 95% se basa en la estimación de Kaplan-Meier.

†Estimación basada en el modelo de Riesgos Proporcionales de Cox estratificado para el Hazard Ratio (IC del 95%) estratificado por estado de delección 17p (sí frente a no).

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de SLP evaluada por el INV en pacientes con LLC (ensayo ELEVATE-TN, población ITT)



Mes	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	70
Calquence	179	167	163	158	156	155	153	150	149	146	142	141	137	135	133	130	129	124	120	93	63	39	22	6	1
Calquence + G	179	175	170	168	164	163	160	157	156	153	152	151	146	144	141	140	138	133	99	65	39	27	7	1	
G + Clb	177	163	156	153	139	125	110	100	86	82	67	66	56	49	44	40	38	31	30	20	13	8	7	2	0

Pacientes con LLC no tratados previamente – Tratamiento de duración fija

Calquence en combinación con venetoclax con o sin obinutuzumab

La seguridad y eficacia de Calquence en combinación con venetoclax con o sin obinutuzumab en la LLC no tratada previamente se evaluó en un ensayo de Fase 3, aleatorizado, multicéntrico y abierto (AMPLIFY) de 867 pacientes. Los pacientes recibieron Calquence más venetoclax, Calquence más venetoclax y obinutuzumab, o quimioinmunoterapia a elección del Investigador, ya sea FCR (fludarabina más ciclofosfamida más rituximab) o BR (bendamustina más rituximab). AMPLIFY incluyó a pacientes no tratados previamente para la LLC sin la mutación del(17p) o TP53 que tenían 18 años o más. El ensayo permitió que los pacientes recibieran antitrombóticos, excepto warfarina y otros antagonistas de la vitamina K.

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

- Calquence más venetoclax (AV): Se administró 100 mg de Calquence dos veces al día desde el Día 1 del Ciclo 1 durante un total de 14 ciclos o hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El Día 1 del Ciclo 3 los pacientes comenzaron el programa de ajuste de dosis de venetoclax de 5 semanas, comenzando con 20 mg y aumentando semanalmente a 50 mg, 100 mg, 200 mg y finalmente a 400 mg una vez al día. Se administró venetoclax durante un total de 12 ciclos. Cada ciclo era de 28 días.

- Calquence más venetoclax más obinutuzumab (AVO): Se administró 100 mg de Calquence dos veces al día desde el Día 1 del Ciclo 1 durante un total de 14 ciclos o hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El Día 1 del Ciclo 3 los pacientes comenzaron el programa de ajuste de dosis de venetoclax de 5 semanas, comenzando con 20 mg y aumentando semanalmente a 50 mg, 100 mg, 200 mg y finalmente a 400 mg una vez al día. Se administró venetoclax durante un total de 12 ciclos. Se administró 1 000 mg de obinutuzumab el Día 1 o el Día 1 y 2 (100 mg el Día 1 y 900 mg el Día 1 o 2), 8 y 15 del Ciclo 2 seguido de 1 000 mg el Día 1 de los Ciclos 3-7. Cada ciclo era de 28 días.
- Quimioinmunoterapia a elección del Investigador (FCR/BR):
 - Fludarabina más ciclofosfamida más rituximab (FCR): Se administró Fludarabina (25 mg/m²) y ciclofosfamida (250 mg/m²) los Días 1-3 hasta un máximo de 6 ciclos. Se administró rituximab a una dosis de 375 mg/m² el Día 1 del Ciclo 1 y 500 mg/m² el Día 1 de los Ciclos 2 hasta 6. Cada ciclo era de 28 días.
 - Bendamustina más rituximab (BR): Se administró bendamustina 90 mg/m² los Días 1 y 2 hasta un máximo de 6 ciclos. Se administró rituximab a una dosis de 375 mg/m² el Día 1 del Ciclo 1 y 500 mg/m² el Día 1 de los Ciclos 2 hasta 6. Cada ciclo era de 28 días.

Los pacientes se estratificaron por edad (> 65 años o ≤ 65 años), estado mutacional de IGHV (mutado frente a no mutado), estadio de Rai (alto riesgo ≥ 3] frente a intermedio y bajo riesgo) y región geográfica (Norteamérica y Europa Occidental frente a otras). En la Tabla 10 se resumen los datos demográficos y las características basales de la enfermedad de la población del ensayo.

Tabla 10. Características basales de los pacientes con LLC no tratados previamente (ensayo AMPLIFY)

Característica	AV N=291	AVO N=286	FCR/BR N=290
Edad, años; mediana (intervalo)	61 (31-84)	61 (29-81)	61 (26-86)
Varones; %	61,2	69,2	63,1
Caucásicos; %	91,1	86,7	86,9
Estado funcional del ECOG de 0-1; %	90,0	95,1	90,3
Mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta la aleatorización (meses)	28,5	26,1	29,6
Enfermedad voluminosa con ganglios ≥ 5 cm; %	38,8	35,0	42,8
Categoría de citogenética/FISH; %			
Deleción de 11q	17,5	19,6	15,9
Cariotipo complejo (3 o más anomalías)	15,5	16,1	14,5
IGHV no mutado; %	57,4	59,1	59,3
Estadio de Rai; %			
0	1,0	0,3	1,4
I	16,2	21,3	21,4
II	35,7	37,8	33,4
III	23,7	17,8	20,3
IV	23,4	22,7	23,4

La variable primaria fue la SLP evaluada por el CRI para el grupo de AV frente al grupo de quimioinmunoterapia a elección del Investigador (FCR/BR) según los criterios de 2018 del IWCLL. Las variables adicionales de eficacia fueron la SLP para el grupo de AVO frente al grupo de

quimioinmunoterapia a elección del Investigador (FCR/BR) evaluada por el CRI y la SG en ambos grupos AV frente al grupo de quimioinmunoterapia a elección del Investigador (FCR/BR) y el grupo de AVO frente al grupo de quimioinmunoterapia a elección del Investigador (FCR/BR).

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 11. La curva de Kaplan-Meier para la SLP evaluada por el CRI se muestra en la Figura 2.

Tabla 11. Resultados de eficacia en pacientes con LLC no tratados previamente (ensayo AMPLIFY)

	AV N=291	AVO N=286	FCR/BR^a N=290
Supervivencia libre de progresión[*]			
Número de acontecimientos (%)	89 (30,6)	56 (19,6)	95 (32,8)
PE, n (%)	77 (26,5)	23 (8,0)	66 (22,8)
Acontecimientos de muerte (%)	12 (4,1)	33 (11,5)	29 (10,0)
Mediana (IC del 95%), meses	NC (51,1, NC)	NC (NC, NC)	47,6 (43,3, NC)
HR [†] (IC del 95%)	0,65 (0,49, 0,87)	0,42 (0,30, 0,59)	-
Valor p	0,0038	<0,0001	-
Supervivencia Global^b			
Acontecimientos de muerte (%)	23 (7,9)	37 (12,9)	44 (15,2)
HR [†] (IC del 95%)	0,42 (0,25, 0,70) ^c	0,75 (0,48, 1,16)	-

NC= no calculable; IC= intervalo de confianza; PE= progresión de la enfermedad.

^{*}Según la evaluación del CRI.

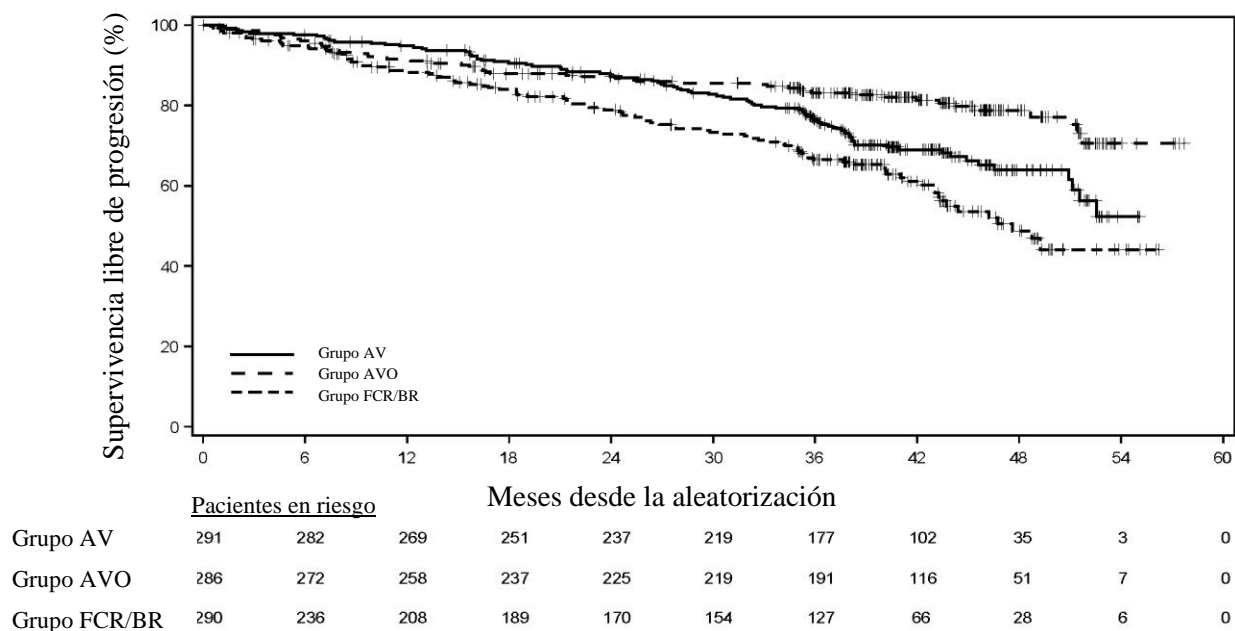
[†]Basado en el modelo de Riesgos Proporcionales de Cox estratificado.

^aEn base a la elección del Investigador, se planificó que 143 pacientes recibieran FCR y 147 pacientes recibieran BR.

^bDatos de SG a los 6 meses adicionales de seguimiento del análisis intermedio de SLP.

^cEl valor p no es significativo después de ajustar la multiplicidad.

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de SLP evaluada por el CRI en pacientes con LLC (ensayo AMPLIFY, población ITT)



Pacientes con LLC que habían recibido al menos un tratamiento previo

La seguridad y la eficacia de Calquence en la LLC en recidiva o resistente se evaluó en un estudio de fase 3 aleatorizado, multicéntrico y abierto (ASCEND) de 310 pacientes que habían recibido al menos un tratamiento previo que no incluyó inhibidores de la BCL-2 ni inhibidores del receptor de los linfocitos B. Los pacientes recibieron Calquence en monoterapia o bien idelalisib más rituximab o bendamustina más rituximab a elección del investigador. En el ensayo se permitía el tratamiento con antitrombóticos. Se excluyó a los pacientes que precisaban anticoagulación con warfarina o antagonistas equivalentes de la vitamina K.

Los pacientes fueron aleatorizados en una relación 1:1 para recibir uno de los tratamientos siguientes:

- Calquence 100 mg dos veces al día hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
- A elección del investigador:
 - Idelalisib 150 mg dos veces al día en combinación con rituximab IV (375 mg/m²) el Día 1 del primer ciclo, seguido de 4 dosis de 500 mg/m² IV cada 2 semanas, y después 3 dosis cada 4 semanas hasta un total de 8 perfusiones.
 - Bendamustina 70 mg/m² (Día 1 y 2 de cada ciclo de 28 días) en combinación con rituximab (375 mg/m²/500 mg/m²) el Día 1 de cada ciclo de 28 días durante un máximo de 6 ciclos.

Se estratificaron los pacientes en función del estado de la mutación por delección de 17p (presencia frente a ausencia), el estado funcional del ECOG (0 o 1 frente a 2) y el número de tratamientos previos (1 a 3 frente a 4 o más). Tras la progresión confirmada de la enfermedad, 35 pacientes aleatorizados para recibir idelalisib más rituximab o bendamustina más rituximab a elección del investigador pasaron a Calquence. En la Tabla 12 se resumen los datos demográficos y las características basales de la enfermedad de la población del ensayo.

Tabla 12. Características basales de los pacientes con LLC (ensayo ASCEND)

Característica	Calquence en monoterapia N = 155	Idelalisib + rituximab o bendamustina + rituximab a elección del investigador N = 155
Edad, años; mediana (intervalo)	68 (32-89)	67 (34-90)
Varones; %	69,7	64,5
Caucásicos; %	93,5	91,0
Estado funcional del ECOG; %		
0	37,4	35,5
1	50,3	51,0
2	12,3	13,5
Mediana del tiempo desde el diagnóstico (meses)	85,3	79,0
Enfermedad voluminosa con ganglios ≥ 5 cm; %	49,0	48,4
Mediana de número de tratamientos previos para la LLC (intervalo)	1 (1-8)	2 (1-10)
Número de tratamientos previos para la LLC; %		
1	52,9	43,2
2	25,8	29,7
3	11,0	15,5
≥ 4	10,3	11,6
Categoría de citogenética/FISH; %		
Deleción de 17p	18,1	13,5
Deleción de 11q	25,2	28,4
Mutación de TP53	25,2	21,9
IGHV no mutado	76,1	80,6
Cariotipo complejo (3 o más anomalías)	32,3	29,7
Estadio de 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

La variable primaria fue la SLP evaluada por el CRI según los criterios de 2008 del IWCLL con la incorporación de la aclaración sobre la linfocitosis inducida por fármacos (Cheson 2012). Con una mediana de seguimiento de 16,1 meses, la SLP en el grupo de Calquence mostró una reducción estadísticamente significativa del 69% en el riesgo de muerte o progresión de los pacientes. En la Tabla 13 se presentan los resultados de eficacia. La curva de Kaplan-Meier para SLP se presenta en la Figura 3.

Tabla 13. Resultados de eficacia según evaluación por el CRI en pacientes con LLC (ensayo ASCEND)

	Calquence en monoterapia N = 155	Idelalisib + rituximab o bendamustina + rituximab a elección del investigador N = 155
Supervivencia libre de progresión*		

Número de acontecimientos (%)	27 (17,4)	68 (43,9)
PE, n (%)	19 (12,3)	59 (38,1)
Episodios de muerte (%)	8 (5,2)	9 (5,8)
Mediana (IC del 95%), meses	NA	16,5 (14,0, 17,1)
HR [†] (IC del 95%)	0,31 (0,20, 0,49)	
Valor <i>p</i>	< 0,0001	
Estimación a los 15 meses, % (IC del 95%)	82,6 (75,0, 88,1)	54,9 (45,4, 63,5)
Supervivencia global^a		
Acontecimientos de muerte (%)	15 (9,7)	18 (11,6)
Hazard Ratio (IC del 95%) [†]	0,84 (0,42,1,66)	-
Mejor tasa de respuesta global* (RC + RCi + RPn + RP)**		
TRG, n (%)	126 (81,3)	117 (75,5)
(IC del 95%)	(74,4, 86,6)	(68,1, 81,6)
Valor <i>p</i>	0,2248	-
RC, n (%)	0	2 (1,3)
RP, n (%)	126 (81,3)	115 (74,2)
Duración de la respuesta (DR)		
Mediana (IC del 95%), meses	NA	13,6 (11,9, NA)

IC = intervalo de confianza; HR = hazard ratio; NA = no alcanzado; RC = respuesta completa; RCi= respuesta completa con una recuperación incompleta del recuento sanguíneo; RPn = respuesta parcial nodular; RP = respuesta parcial; PE = progresión de la enfermedad.

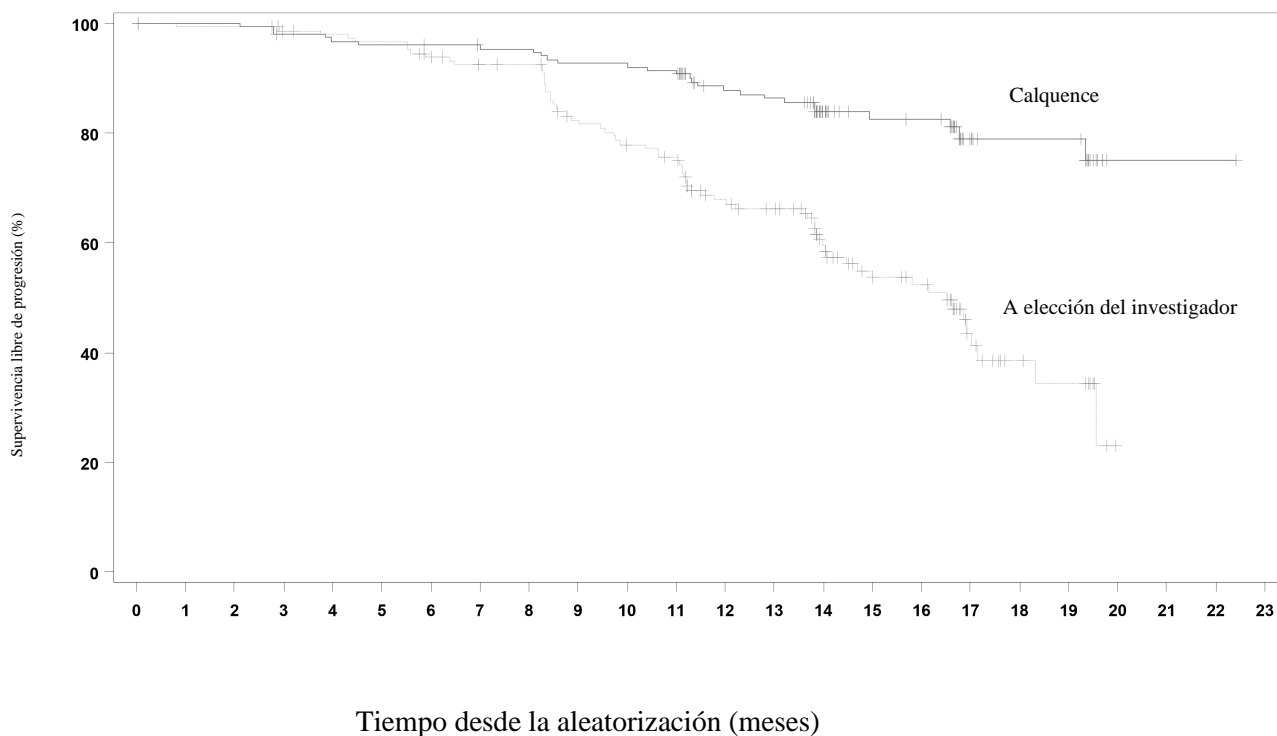
*Según la evaluación del CRI.

^a Mediana de SG no alcanzada en ninguno de los dos grupos. *p* < 0,6089 para la SG.

**RCi y la RPn tienen valores de 0.

[†]Basado en un modelo de riesgos proporcionales estratificados de Cox.

Figura 3. Curva de Kaplan-Meier de SLP evaluada por el CRI en pacientes con LLC (ensayo ASCEND, población ITT)



Número de pacientes en riesgo																								
Mes	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
A elección del investigador	155	150	150	146	144	142	136	130	129	112	105	101	82	77	56	44	39	18	10	8	0			

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

Tabla 14. Análisis de subgrupos de SLP evaluada por el CRI (ensayo ASCEND)

	Calquence en monoterapia		
	N	Hazard Ratio	IC del 95%
Todos los pacientes	155	0,30	(0,19, 0,48)
Del 17p			
Sí	28	0,21	(0,07, 0,68)
No	127	0,33	(0,21, 0,54)
Mutación de TP53			
Sí	39	0,24	(0,11, 0,56)
No	113	0,33	(0,20, 0,57)
Del 17p o mutación de TP53			
Sí	45	0,21	(0,09, 0,48)
No	108	0,36	(0,21, 0,61)
Mutación de IGHV			
Mutado	33	0,32	(0,11, 0,94)
No mutado	118	0,32	(0,19, 0,52)
Del 11q			
Sí	39	0,28	(0,11, 0,70)
No	116	0,31	(0,19, 0,53)
Cariotipo complejo			
Sí	50	0,32	(0,16, 0,63)
No	97	0,23	(0,12, 0,44)

En el análisis final, con una mediana de seguimiento de 46,5 meses para Calquence y 45,3 meses para IR/BR, se observó una reducción del 72% en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte evaluado por el investigador para los pacientes en el grupo de Calquence. La mediana de SLP evaluada por el investigador no se alcanzó para Calquence y fue de 16,8 meses para IR/BR. En la Tabla 15 se presentan los resultados de eficacia con evaluación según el Investigador (INV). En la Figura 4 se muestra la curva de Kaplan-Meier de SLP evaluada por el INV.

Tabla 15. Resultados de eficacia en el análisis final según evaluación por el INV en pacientes con LLC (ensayo ASCEND)

	Calquence en monoterapia N = 155	Idelalisib + rituximab o bendamustina + rituximab a elección del investigador N = 155
Supervivencia libre de progresión*		
Número de acontecimientos (%)	62 (40,0)	119 (76,8)
PE, n (%)	43 (27,7)	102 (65,8)
Acontecimientos de muerte (%)	19 (12,3)	17 (11,0)

Mediana (IC del 95%), meses	NA	16,8 (14,1, 22,5)
HR [†] (IC del 95%)	0,28 (0,20, 0,38)	
Supervivencia global ^a		
Acontecimientos de muerte (%)	41 (26,5)	54 (34,8)
Hazard Ratio (IC del 95%) [†]	0,69 (0,46, 1,04)	-

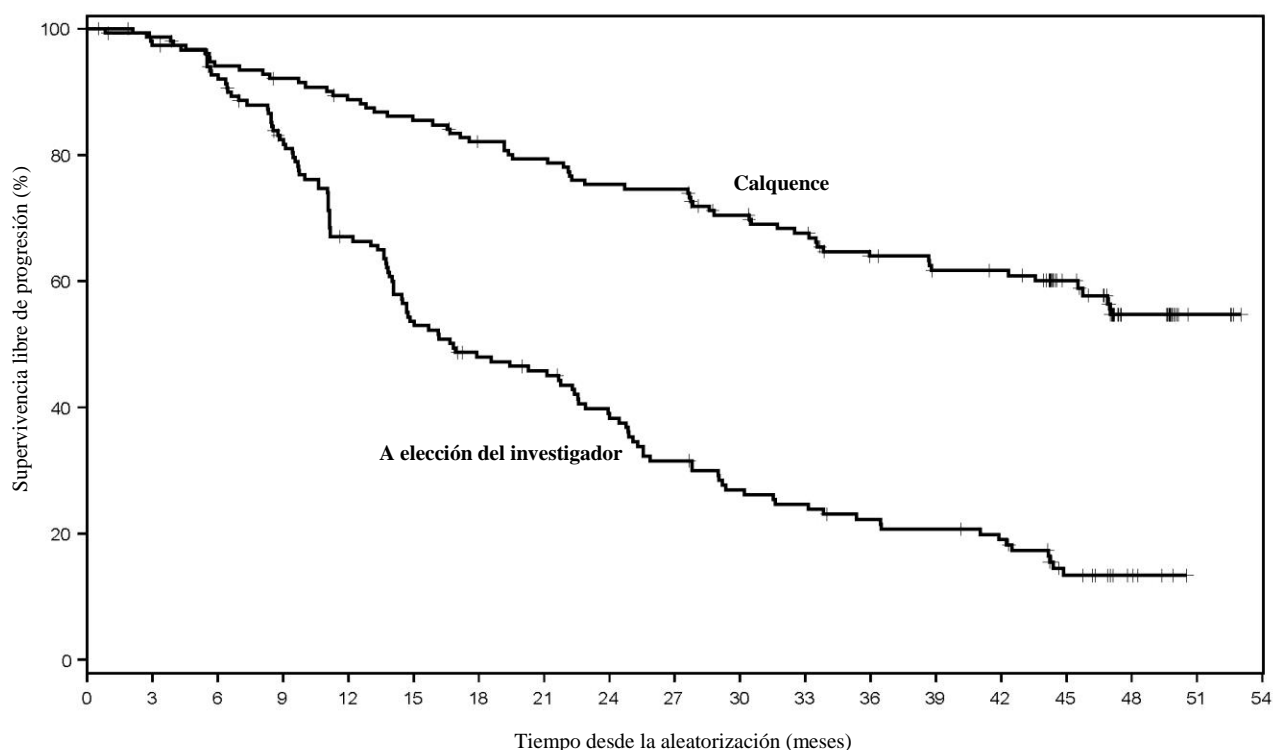
IC=intervalo de confianza; HR=hazard ratio; NA=no alcanzado; PE=progresión de la enfermedad.

*Según la evaluación del INV.

^a Mediana de SG no alcanzada en ninguno de los dos grupos. $p=0,0783$ para la SG.

[†]Basado en un modelo de riesgos proporcionales estratificados de Cox.

Figura 4. Curva de Kaplan-Meier de SLP evaluada por el INV en el análisis final en pacientes con LLC (ensayo ASCEND)



Mes	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54
Calquence	155	151	143	139	133	128	121	117	111	110	100	94	85	80	79	52	21	4	0
A elección del investigador	155	147	138	118	95	76	66	62	52	42	35	32	28	26	23	12	5	0	

Los resultados de SLP evaluada por el investigador en el análisis final para Calquence fueron consistentes en todos los subgrupos, incluidos aquellos con características de alto riesgo, y fueron consistentes con el análisis primario.

Pacientes con LCM no tratados previamente

La seguridad y eficacia de Calquence en pacientes con LCM no tratados previamente se evaluó en ECHO, un ensayo de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico. ECHO incluyó a 598 pacientes de 65 años o más con LCM confirmado que no habían sido tratados previamente. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 en 2 grupos para recibir:

- Grupo de Calquence más bendamustina y rituximab (Calquence + BR): Se administró 100 mg de Calquence dos veces al día desde el Día 1 del Ciclo 1, de forma continua. Se administró

bendamustina, 90 mg/m², por vía intravenosa durante 30 minutos los Días 1 y 2 de cada uno de los seis ciclos de 28 días; y rituximab, 375 mg/m², por vía intravenosa el Día 1 de cada ciclo de los seis ciclos de 28 días. Calquence + BR se administró durante un máximo de 6 ciclos de tratamiento (tratamiento de inducción).

- Grupo de placebo más bendamustina y rituximab (Placebo + BR): se administró placebo dos veces al día desde el Día 1 del Ciclo 1, de forma continua. Se administró bendamustina, 90 mg/m², por vía intravenosa durante 30 minutos los Días 1 y 2 de cada uno de los seis ciclos de 28 días; y rituximab, 375 mg/m², por vía intravenosa el Día 1 de cada ciclo de los seis ciclos de 28 días. Se administró placebo + BR durante un máximo de 6 ciclos de tratamiento (tratamiento de inducción).

Calquence o placebo se administró de forma continua hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Después del tratamiento de inducción, los pacientes que alcanzaron una respuesta (RP o RC) recibieron mantenimiento con rituximab 375 mg/m² el Día 1 de ciclos alternos durante un máximo de 12 dosis adicionales hasta el Ciclo 30. Los pacientes aleatorizados al grupo de placebo + BR que habían confirmado progresión de la enfermedad eran candidatos para pasar a la monoterapia con Calquence a una dosis de 100 mg dos veces al día hasta su segunda progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La aleatorización de los pacientes se estratificó por región geográfica (Norteamérica frente a Europa Occidental frente a Otras) y por puntuación del MIPI (Índice Pronóstico Internacional del Linfoma de Células del Manto) simplificado (0-3 frente a 4-5 frente a 6-11).

La mediana de edad fue de 71 años (65-86), el 70,7% eran hombres, el 78,3% eran Caucásicos, el 93,1% tenían un estado funcional del ECOG de 0-1. La puntuación del MIPI simplificado fue baja (0-3) en el 33,1%, intermedia (4-5) en el 42,8% y alta (6-11) en el 24,1% de los pacientes. Un total del 37,7% de los pacientes presentaban una masa tumoral ≥ 5 cm y el 86% presentaba la enfermedad en estadio IV de Ann Arbor. Se observaron variantes agresivas del LCM como formas blastoides y pleomórficas en el 7,7% y 5,5% de los pacientes respectivamente. Un total de 47,8% de los pacientes tenían una puntuación Ki-67 $\geq 30\%$. Las características basales fueron similares en ambos grupos.

La variable primaria fue la supervivencia libre de progresión (SLP), evaluada por un Comité de Revisión Independiente (CRI) según la Clasificación de Lugano de 2014 para el linfoma no Hodgkin (LNH) en sujetos con LCM no tratados previamente. Además, la tasa de respuesta global (TRG) también fue evaluada por un CRI.

La SLP evaluada por el CRI se evaluó con una mediana de seguimiento de 49,8 meses.

Con un seguimiento adicional de 6 meses desde el análisis primario de la SLP y una mediana de seguimiento de 63,0 meses, la mediana de la supervivencia global no se había alcanzado en ninguno de los grupos. Hubo un total de 218 muertes: 105 (35,1%) en el grupo de Calquence + BR y 113 (37,8%) en el grupo de placebo + BR. Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 16. Las curvas de Kaplan-Meier para la SLP se muestran en la Figura 5.

Tabla 16. Resultados de eficacia en pacientes con LCM no tratados previamente en el ensayo ECHO

	Calquence + BR N=299	Placebo + BR N=299
SLP evaluada por el CRI		
Mediana (IC del 95%)	66,4 (55,1, NE)	49,6 (36,0, 64,1)
HR (IC del 95%) (estratificado)*	0,73 (0,57, 0,94)	
Valor p [‡]	0,0160	

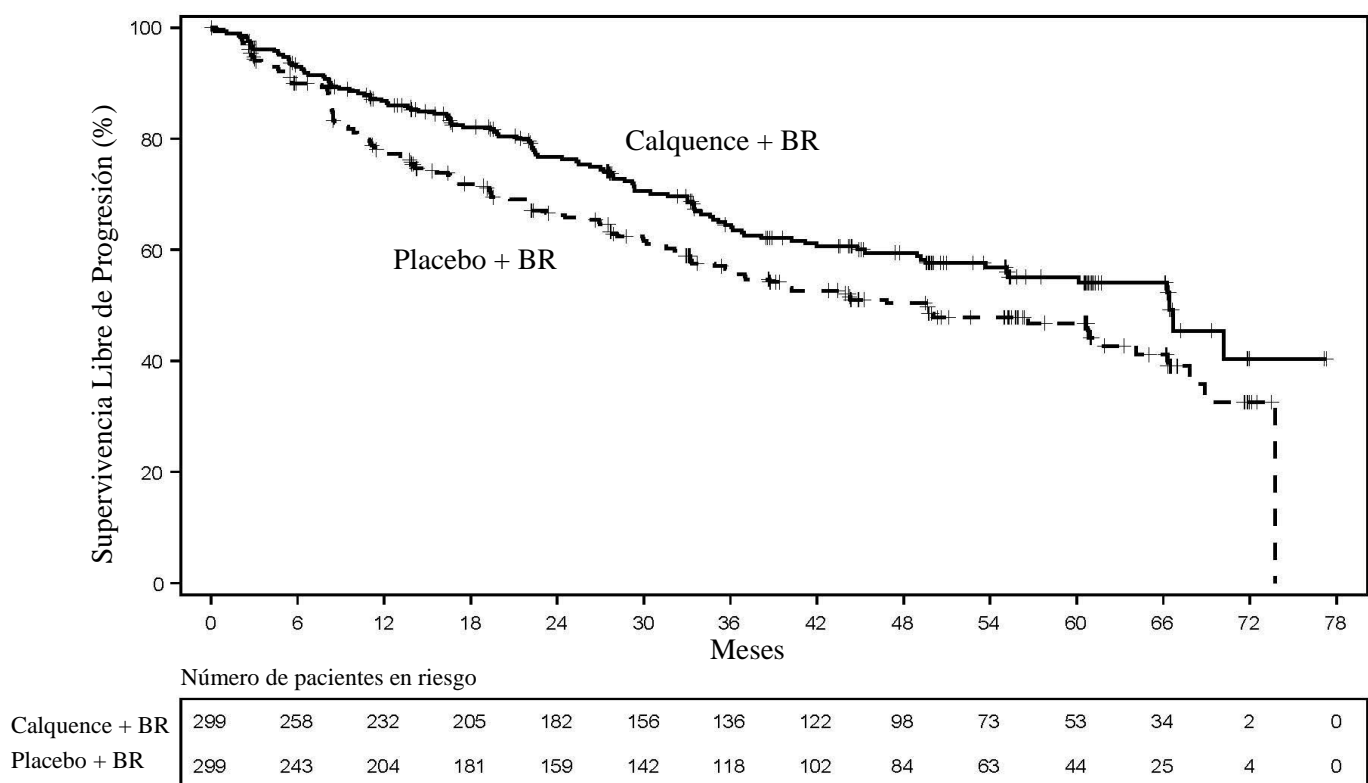
TRG evaluada por el CRI		
RC + RP n (%)	272 (91,0)	263 (88,0)
IC del 95%	87,3, 93,8	83,9, 91,3
RC n (%)	199 (66,6)	160 (53,5)
RP n (%)	73 (24,4)	103 (34,4)
Valor p	0,2196	-

HR = hazard ratio, RC = respuesta completa, RP = respuesta parcial, NE = no evaluable

*Estratificado por factores de estratificación de la aleatorización: Regiones Geográficas (Norteamérica, Europa Occidental, Otras) y puntuación del MIPI simplificado (bajo riesgo [0 a 3], riesgo intermedio [4 a 5], alto riesgo [6 a 11]) recopilada a través del IXRS. Estimación basada en el modelo de Riesgos Proporcionales de Cox estratificado para el hazard ratio (IC del 95%).

‡Estimación basada en la prueba del orden logarítmico estratificada para el valor p.

Figura 5. Curva de Kaplan-Meier de SLP evaluada por el CRI en pacientes con LCM no tratados previamente (ensayo ECHO)



Pacientes con LCM que habían recibido al menos un tratamiento previo

La seguridad y eficacia de Calquence en el LCM se evaluaron en un ensayo de Fase 2 abierto, multicéntrico y de un solo grupo (ACE-LY-004) de 124 pacientes tratados previamente. Todos los pacientes recibieron Calquence 100 mg por vía oral dos veces al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El ensayo no incluyó pacientes que hubieran recibido tratamiento previo con inhibidores de BTK o BCL-2. La variable primaria fue la tasa de respuesta global (TRG) evaluada por el investigador según la clasificación de Lugano para el linfoma no Hodgkin (LNH). La Duración de la Respuesta (DR) fue una medida adicional del resultado. Los resultados de eficacia en el análisis final (54 meses) se presentan en la Tabla 17.

En el análisis final, la mediana de la edad fue de 68 (intervalo de 42 a 90) años, el 79,8% eran hombres y el 74,2% eran caucásicos. Al inicio, el 92,8% de los pacientes tenían un estado funcional ECOG de 0 o 1. La mediana de tiempo desde el diagnóstico fue de 46,3 meses y la mediana del número de tratamientos previos fue de 2 (intervalo de 1 a 5), incluyendo un 17,7% de trasplante de células madre previo. Los regímenes previos más frecuentes fueron los basados en CHOP (51,6%) y ARA-C (33,9%). Al inicio, el 37,1% de los pacientes tenían al menos un tumor con un diámetro máximo ≥ 5 cm, el 72,6% tenía afectación extraganglionar, incluyendo un 50,8% con afectación de la médula ósea. La puntuación del MIPI simplificado (que incluye la edad, la puntuación del ECOG y la lactato deshidrogenasa y el recuento de leucocitos basales) fue intermedia en el 43,5% y alta en el 16,9% de los pacientes.

Tabla 17. TRG y DR en pacientes con LCM (ACE-LY-004) a los 54 meses en el análisis final

	Evaluación del Investigador a los 54 meses N=124 n (%) (IC* del 95%)
Tasa de Respuesta Global (TRG)	
Tasa de Respuesta Global	101 (81,5%) (73,5, 87,9)
Respuesta Completa	59 (47,6%) (38,5, 56,7)
Respuesta Parcial	42 (33,9%) (25,6, 42,9)
No Evaluable [†]	3 (2,4%) (0,5, 6,9)
Duración de la Respuesta (DR)	
Mediana (meses)	28,6 (17,5, 39,1)
IC=Intervalo de Confianza *Intervalo de confianza binomial exacto del 95%. [†] Incluye sujetos sin ninguna evaluación adecuada de la enfermedad posterior al inicio.	

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Calquence en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento de neoplasias de células B maduras (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se ha estudiado la farmacocinética (FC) de acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862, en sujetos sanos y pacientes con neoplasias malignas de linfocitos B. Acalabrutinib presenta proporcionalidad con la dosis, y la farmacocinética de acalabrutinib y de ACP-5862 es prácticamente lineal en el intervalo de dosis de 75 a 250 mg. El modelo de farmacocinética poblacional indica que la farmacocinética de acalabrutinib y de ACP-5862 es similar en los pacientes con diferentes neoplasias malignas de linfocitos B. A la dosis recomendada de 100 mg dos veces al día en pacientes con neoplasias malignas de linfocitos B (incluida LLC), la media geométrica del área bajo la curva de concentración plasmática diaria a lo largo del tiempo (AUC_{24h}) y de la concentración plasmática máxima (C_{max}) en el estado estacionario fue de 1 679 ng•h/ml y 438 ng/ml, respectivamente, para acalabrutinib y de 4 166 ng•h/ml y 446 ng/ml, respectivamente para ACP-5862.

Absorción

El tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración plasmática máxima ($T_{\text{máx}}$) fue de 0,5-1,5 horas para acalabrutinib y de 1,0 hora para ACP-5862. La biodisponibilidad absoluta de Calquence fue del 25%.

Efecto de los alimentos sobre acalabrutinib

En sujetos sanos, la administración de una dosis única de 75 mg de acalabrutinib con una comida rica en grasas y calorías (aproximadamente 918 calorías, 59 gramos de hidratos de carbono, 59 gramos de grasas y 39 gramos de proteínas) no afectó al AUC media en comparación con la administración en ayunas. La $C_{\text{máx}}$ resultante disminuyó un 69% y el $T_{\text{máx}}$ se retrasó entre 1 y 2 horas.

Distribución

La unión reversible a las proteínas plasmáticas humanas fue del 99,4% para acalabrutinib y del 98,8% para ACP-5862. La media del cociente sangre/plasma *in vitro* fue de 0,8 para acalabrutinib y de 0,7 para ACP-5862. El volumen de distribución medio en el estado estacionario (V_{e}) fue de aproximadamente 34 L para acalabrutinib.

Biotransformación y metabolismo

In vitro, acalabrutinib se metaboliza principalmente a través de las enzimas CYP3A y, en menor medida, por conjugación con glutatión e hidrólisis de amidas. ACP-5862 es el principal metabolito identificado en el plasma y se metaboliza principalmente por oxidación mediada por CYP3A, con una media geométrica de exposición (AUC) entre 2 y 3 veces mayor que la exposición a acalabrutinib. El ACP-5862 es aproximadamente un 50% menos potente que el acalabrutinib en lo que respecta a la inhibición de la BTK.

Los estudios *in vitro* indican que acalabrutinib no inhibe las enzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 o UGT2B7 a concentraciones clínicamente relevantes y es poco probable que afecte a la eliminación de los sustratos de estas enzimas CYP.

Los estudios *in vitro* indican que ACP-5862 a las concentraciones clínicamente relevantes no inhibe las enzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5, UGT1A1 o UGT2B7 y es poco probable que afecte a la eliminación de los sustratos de estas enzimas CYP.

Interacciones con proteínas transportadoras

Los estudios *in vitro* indican que acalabrutinib y ACP-5862 son sustratos de la gp-P y de la BCRP. Sin embargo, en la administración concomitante con inhibidores de la BCRP es poco probable que se produzcan interacciones farmacológicas clínicamente relevantes. La administración concomitante con un inhibidor de OATP1B1/1B3 (600 mg de rifampicina, dosis única) aumentó en 1,2 y 1,4 veces la $C_{\text{máx}}$ y el AUC de acalabrutinib ($N = 24$, sujetos sanos), respectivamente, lo que carece de relevancia clínica.

Acalabrutinib y ACP-5862 a concentraciones clínicamente relevantes no inhiben las proteínas gp-P, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 y MATE2-K. A concentraciones clínicamente relevantes, acalabrutinib puede inhibir la BCRP intestinal, mientras que ACP-5862 puede inhibir la MATE1 (ver sección 4.5). Acalabrutinib no inhibe la MATE1, mientras que ACP-5862 a concentraciones clínicamente relevantes no inhibe la BCRP.

Eliminación

Tras administrar una dosis única oral de 100 mg de acalabrutinib, la semivida de eliminación terminal ($t_{1/2}$) de acalabrutinib fue de 1 a 2 horas. La $t_{1/2}$ del metabolito activo, el ACP-5862, fue de 7 horas aproximadamente.

El aclaramiento oral aparente (CL/F) medio fue de 134 l/h para acalabrutinib y de 22 l/h para ACP-5862 en pacientes con neoplasias malignas de linfocitos B.

Tras la administración de una sola dosis radiomarcada de 100 mg [^{14}C]-acalabrutinib a sujetos sanos, el 84% de la dosis se recuperó en las heces y el 12%, en la orina; menos del 2% de la dosis se excretó como acalabrutinib inalterado.

Poblaciones especiales

Según el análisis farmacocinético poblacional, la edad (> 18 años), el sexo, la raza (caucásica, afroamericana) y el peso corporal no tuvieron efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862.

Población pediátrica

No se han realizado estudios farmacocinéticos con Calquence en pacientes menores de 18 años.

Insuficiencia renal

La eliminación renal de acalabrutinib es mínima. No se han realizado estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal.

Según un análisis de farmacocinética poblacional, no se observaron diferencias farmacocinéticas clínicamente relevantes en 408 sujetos con insuficiencia renal leve (filtración glomerular estimada [FGe] mediante la fórmula MDRD de 60 a 89 ml/min/1,73 m²) y 109 sujetos con insuficiencia renal moderada (FGe de 30 a 59 ml/min/1,73 m²) en comparación con 192 sujetos con función renal normal (FGe igual o superior a 90 ml/min/1,73 m²). No se ha caracterizado la farmacocinética de acalabrutinib en pacientes con insuficiencia renal grave (FGe inferior a 29 ml/min/1,73 m²) ni con insuficiencia renal que requiera diálisis. En los ensayos clínicos no se incluyeron pacientes con valores de creatinina superiores a 2,5 veces el LSN del laboratorio local (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

Acalabrutinib se metaboliza en el hígado. En estudios específicos en sujetos con insuficiencia hepática (IH), la exposición a acalabrutinib (AUC) en sujetos con insuficiencia hepática leve (N=6) (clase A de Child-Pugh), moderada (N=6) (clase B de Child-Pugh) y grave (N=8) (clase C de Child-Pugh) aumentó en 1,9, 1,5 y 5,3 veces, respectivamente, en comparación con los sujetos con función hepática normal (N=6). Sin embargo, los sujetos del grupo de IH moderada no se vieron afectados de manera significativa en los marcadores relevantes de la capacidad de eliminación de medicamentos, por lo que es probable que el efecto del daño hepático moderado haya sido subestimado en este estudio. Según un análisis farmacocinético poblacional, no se observaron diferencias clínicamente relevantes entre los sujetos con insuficiencia hepática leve (N=79) o moderada (N=6) (bilirrubina total entre 1,5 y 3 veces el LSN y cualquier AST) en comparación con los sujetos con función hepática normal (N=613) (bilirrubina total y AST dentro del LSN) (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con acalabrutinib.

Genotoxicidad/Mutagenicidad/Fototoxicidad

Acalabrutinib no fue mutagénico en un ensayo de mutación inversa en bacterias, un ensayo *in vitro* de aberraciones cromosómicas y un ensayo *in vivo* de análisis de micronúcleos en médula ósea de ratón.

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

Toxicidad a dosis repetida

Se han observado anomalías microscópicas de intensidad mínima o leve en el páncreas (hemorragia, pigmentación, inflamación y fibrosis de islotes) con todos los niveles de dosis en ratas. En estudios en ratas de hasta 6 meses de duración con una Dosis Máxima sin Efecto Adverso Observado (NOAEL) de 30 mg/kg/día se observaron hallazgos no adversos de intensidad mínima o leve en los riñones (basofilia tubular, regeneración tubular e inflamación). La exposición media (AUC) a la NOAEL en ratas macho y hembra corresponde a 0,6 y 1 veces, respectivamente, la exposición clínica con la dosis recomendada de 100 mg dos veces al día, respectivamente. La dosis mínima con efecto adverso observado (LOAEL) con la que se observaron anomalías reversibles renales (degeneración tubular moderada) y hepáticas (necrosis de hepatocitos individuales) en el estudio de administración prolongada en ratas fue de 100 mg/kg/día y proporcionó un margen de exposición 4,2 veces mayor que la exposición clínica con la dosis recomendada de 100 mg dos veces al día. En estudios de 9 meses de duración en perros, el NOAEL fue de 10 mg/kg/día correspondiente a una exposición 3 veces el AUC clínico a la dosis clínica recomendada. Se observó una degeneración tubular mínima en el riñón, ligeras disminuciones en el peso del bazo y disminuciones transitorias mínimas o leves de la masa de glóbulos rojos y aumentos de la ALT y la ALP a 30 mg/kg/día (9 veces el AUC clínico) en perros. Se observó toxicidad cardíaca en ratas (hemorragia miocárdica, inflamación y necrosis) y en perros (inflamación perivascular/vascular) solo en los animales que fallecieron durante el estudio con dosis superiores a la dosis máxima tolerada (DMT). La exposición en las ratas y en perros con anomalías cardíacas fue al menos 6,8 veces y 25 veces el AUC clínico, respectivamente. No pudo evaluarse la reversibilidad de los hallazgos cardíacos porque estos solo se produjeron con dosis superiores a la DMT.

Toxicidad para la reproducción

No se observaron efectos sobre la fertilidad en ratas macho o hembra con exposiciones 10 y 9 veces superiores a la AUC clínica con la dosis recomendada, respectivamente.

No se observaron efectos sobre el desarrollo y la supervivencia embrionofetales en ratas gestantes con exposiciones aproximadamente 9 veces el AUC en pacientes con la dosis recomendada de 100 mg dos veces al día. En dos estudios sobre la reproducción de las ratas, se observó una distocia (parto prolongado/difícil) a exposiciones > 2,3 veces la exposición clínica a 100 mg dos veces al día. Se confirmó la presencia de acalabrutinib y de su metabolito activo en el plasma de fetos de rata. El acalabrutinib y su metabolito activo estaban presentes en la leche de ratas lactantes.

En un estudio embrio-fetal en conejas gestantes se observó disminución del peso corporal fetal y retraso de la osificación con niveles de exposición que produjeron toxicidad materna y que fueron 2,4 veces mayores que la AUC en humanos con la dosis recomendada.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Celulosa microcristalina
Sílice coloidal anhidra
Almidón de maíz parcialmente pregelatinizado
Estearato de magnesio (E470b)
Almidón glicolato sódico

Cubierta de la cápsula

Gelatina
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Carmín de índigo (E132)

Tinta de impresión

Goma laca
Óxido de hierro negro (E172)
Propilenglicol (E1520)
Hidróxido de amonio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de aluminio/aluminio, con símbolos de sol/luna, que contienen 6 u 8 cápsulas duras. Cajas con 56 o 60 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1479/001
EU/1/20/1479/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 05/noviembre/2020
Fecha de la última renovación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Calquence 100 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de acalabrutinib (como maleato de acalabrutinib).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Naranja, 7,5 x 13 mm, comprimido ovalado, biconvexo, grabado con “ACA 100” en un lado y liso en el reverso.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Calquence en monoterapia o en combinación con obinutuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) no tratados previamente.

Calquence en combinación con venetoclax con o sin obinutuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) no tratados previamente.

Calquence en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) que han recibido al menos un tratamiento previo.

Calquence en combinación con bendamustina y rituximab (BR) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) no tratados previamente y que no son candidatos a trasplante autólogo de células madre (TAPH).

Calquence en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) en recaída o refractario que no hayan sido tratados previamente con un inhibidor de BTK.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con este medicamento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos.

Posología

La dosis recomendada de Calquence en monoterapia o en combinación con otros medicamentos es de 100 mg de acalabrutinib dos veces al día (equivalente a una dosis diaria total de 200 mg).

El intervalo de administración de la dosis de Calquence es de 12 horas aproximadamente.

Cuando se use en combinación, consulte la ficha técnica de cada uno de los medicamentos para obtener la información sobre su administración (para más información sobre los tratamientos en combinación, ver sección 5.1).

Calquence en monoterapia o en combinación con obinutuzumab

El tratamiento con Calquence en monoterapia o en combinación con obinutuzumab debe continuar hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Calquence en combinación con venetoclax con o sin obinutuzumab

El tratamiento con Calquence en combinación con venetoclax con o sin obinutuzumab debe continuar hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o la finalización de 14 ciclos de tratamiento (cada ciclo es de 28 días).

Calquence se debe administrar el Día 1 del Ciclo 1 durante un total de 14 ciclos. Se debe administrar venetoclax el Día 1 del Ciclo 3 durante un total de 12 ciclos, comenzando con 20 mg y aumentando semanalmente a 50 mg, 100 mg, 200 mg y finalmente a 400 mg.

Si se administra Calquence en combinación con venetoclax y obinutuzumab, se debe administrar obinutuzumab a una dosis de 100 mg el Día 1 del Ciclo 2, seguido de una dosis de 900 mg que se puede administrar el Día 1 o 2. Administrar 1 000 mg de obinutuzumab el Día 8 y 15 del Ciclo 2, seguido de 1 000 mg el Día 1 de los Ciclos 3 a 7. Obinutuzumab se administra durante un total de 6 ciclos.

Calquence en combinación con bendamustina y rituximab

Calquence se debe administrar el Día 1 del Ciclo 1 (cada ciclo es de 28 días) hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se debe administrar bendamustina a una dosis de 90 mg/m² los Días 1 y 2 de cada ciclo durante un total de 6 ciclos. Se debe administrar rituximab a una dosis de 375 mg/m² el Día 1 de cada ciclo durante un total de 6 ciclos. Los pacientes que alcancen una respuesta (respuesta parcial [RP] o respuesta completa [RC]) después de los primeros 6 ciclos, pueden recibir mantenimiento con rituximab 375 mg/m² el Día 1 de ciclos alternos durante un máximo de 12 dosis adicionales, empezando en el Ciclo 8 hasta el Ciclo 30.

Ajustes de la dosis

Reacciones adversas

En la Tabla 1 se indican las modificaciones de la dosis de Calquence recomendadas en caso de reacciones adversas de Grado ≥ 3 en pacientes que reciben Calquence en monoterapia y Calquence en combinación con obinutuzumab.

En la Tabla 2 se indican las modificaciones de la dosis recomendadas en caso de reacciones adversas de Grado ≥ 3 en pacientes que reciben Calquence en combinación con bendamustina y rituximab.

Tabla 1. Ajustes de la dosis recomendados en caso de reacciones adversas*

Reacción adversa	Episodio de la reacción adversa	Modificación de la dosis
------------------	---------------------------------	--------------------------

		(Dosis inicial = 100 mg cada 12 horas aproximadamente)
Trombocitopenia de Grado 3 con hemorragia, trombocitopenia de Grado 4 O neutropenia de Grado 4 de más de 7 días de duración Toxicidad no hematológica de Grado 3 o superior	Primero y segundo	Interrumpir la administración de Calquence. Una vez que la toxicidad se haya resuelto hasta Grado 1 o hasta la situación basal, podrá reanudarse la administración de Calquence en una dosis de 100 mg cada 12 horas aproximadamente.
	Tercero	Interrumpir la administración de Calquence. Una vez que la toxicidad se haya resuelto hasta Grado 1 o hasta la situación basal, podrá reanudarse la administración de Calquence con una frecuencia reducida de 100 mg una vez al día.
	Cuarto	Suspender el tratamiento con Calquence.

*El grado de las reacciones adversas se ha clasificado según los Criterios de Terminología Común para Acontecimientos Adversos del National Cancer Institute (CTCAE del NCI), versión 4.03.

Tabla 2. Ajustes de la dosis recomendados en caso de reacciones adversas de Grado $\geq 3^*$ en pacientes que reciben Calquence en combinación con bendamustina y rituximab

Reacción adversa	Modificación de la dosis de bendamustina [†]	Modificación de la dosis de Calquence
Neutropenia	Si se presenta neutropenia de Grado 3 o Grado 4 [‡] : Interrumpir la administración de bendamustina. Una vez que la toxicidad se haya resuelto hasta Grado ≤ 2 o hasta la situación basal, podrá reanudarse la administración de bendamustina a 70 mg/m ² . Suspender el tratamiento con bendamustina si se requiere una reducción adicional de la dosis.	Si se presenta neutropenia de Grado 4 durante más de 7 días, interrumpir la administración de Calquence. Una vez que la toxicidad se haya resuelto hasta Grado ≤ 2 o hasta la situación basal, podrá reanudarse la administración de Calquence a la dosis inicial (1ª aparición de la reacción adversa) o con una frecuencia reducida de 100 mg una vez al día (2ª y 3ª aparición de la reacción adversa). [¶] Suspender el tratamiento con Calquence con la 4ª aparición de la reacción adversa.
Trombocitopenia	Si se presenta trombocitopenia de Grado 3 o Grado 4: Interrumpir la administración de bendamustina. Una vez que la toxicidad se haya resuelto hasta Grado ≤ 2 o hasta la situación basal, podrá reanudarse la	Si se presenta trombocitopenia de Grado 3 con hemorragia significativa o de Grado 4, interrumpir la administración de Calquence. Una vez que la toxicidad se haya resuelto hasta Grado ≤ 2 o hasta la situación basal, podrá reanudarse la administración de Calquence a la dosis inicial (1ª aparición de la reacción adversa) o con una frecuencia reducida de 100 mg una vez al día (2ª y 3ª aparición de la reacción adversa). [¶] Suspender el tratamiento con Calquence con

Reacción adversa	Modificación de la dosis de bendamustina[†]	Modificación de la dosis de Calquence
	administración de bendamustina a 70 mg/m ² . Suspende el tratamiento con bendamustina si se requiere una reducción adicional de la dosis.	la 3ª aparición de la reacción adversa si se presenta trombocitopenia con hemorragia significativa. Suspende el tratamiento con Calquence con la 4ª aparición de la reacción adversa.
Otras toxicidades hematológicas de Grado 4 [§] o incontrolables de Grado 3	Interrumpir la administración de bendamustina. Una vez que la toxicidad se haya resuelto hasta Grado ≤ 2 o hasta la situación basal, podrá reanudarse la administración de bendamustina a 70 mg/m ² . Suspende el tratamiento con bendamustina si se requiere una reducción adicional de la dosis.	Interrumpir la administración de Calquence. Una vez que la toxicidad se haya resuelto hasta Grado ≤ 2 o hasta la situación basal, podrá reanudarse la administración de Calquence a la dosis inicial (1ª aparición de la reacción adversa) o con una frecuencia reducida de 100 mg una vez al día (2ª y 3ª aparición de la reacción adversa). [¶] Suspende el tratamiento con Calquence con la 4ª aparición de la reacción adversa.
Toxicidad no hematológica de Grado 3 o superior	Interrumpir la administración de bendamustina. Una vez que la toxicidad se haya resuelto hasta Grado 1 o hasta la situación basal, podrá reanudarse la administración de bendamustina a 70 mg/m ² . Suspende el tratamiento con bendamustina si se requiere una reducción adicional de la dosis.	Interrumpir la administración de Calquence. Una vez que la toxicidad se haya resuelto hasta Grado 2 o hasta la situación basal, podrá reanudarse la administración de Calquence a la dosis inicial (1ª aparición de la reacción adversa) o con una frecuencia reducida de 100 mg una vez al día (2ª aparición de la reacción adversa). [¶] Suspende el tratamiento con Calquence con la 3ª aparición de la reacción adversa.

*Reacciones adversas clasificadas según los Criterios de Terminología Común para Acontecimientos Adversos del National Cancer Institute (CTCAE del NCI), versión 4.03.

[†]Para cualquier toxicidad no incluida en esta tabla consultar la información de la ficha técnica local de bendamustina.

[‡]Considerar el uso de factores de crecimiento mieloide antes de modificar la dosis de bendamustina.

[§]La linfopenia de Grado 4 es un resultado esperado del tratamiento con bendamustina y rituximab. Solo se espera la modificación de la dosis debido a linfopenia si los investigadores la consideran clínicamente importante, p. ej., infecciones recurrentes asociadas.

[¶]La dosis se puede aumentar nuevamente a criterio del médico si el paciente tolera una dosis reducida durante ≥ 4 semanas.

Consulte la ficha técnica de cada uno de los medicamentos utilizados en combinación con Calquence para obtener información adicional sobre el manejo de la toxicidad.

Interacciones

En la Tabla 3 se facilitan las recomendaciones relativas al uso de Calquence con inhibidores o inductores de la CYP3A (ver sección 4.5).

Tabla 3. Uso con inhibidores o inductores de la CYP3A

	Medicación concomitante	Uso recomendado de Calquence
Inhibidores de la CYP3A	Inhibidor potente de la CYP3A	Evitar el uso concomitante. Si estos inhibidores se van a usar durante un periodo corto (p. ej., antiinfecciosos durante un máximo de siete días), interrumpir Calquence.
	Inhibidor moderado de la CYP3A	No es necesario ajustar la dosis. Vigilar estrechamente a los pacientes si toman inhibidores moderados de la CYP3A por si surgieran reacciones adversas.
	Inhibidor débil de la CYP3A	No es necesario ajustar la dosis.
Inductores de la CYP3A	Inductores potentes de la CYP3A	Evitar el uso concomitante.

Los comprimidos de acalabrutinib se pueden administrar junto con reductores del ácido gástrico (inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H2, antiácidos), a diferencia de las cápsulas de acalabrutinib que muestran una absorción alterada cuando se administran con reductores del ácido (ver sección 4.5).

Dosis omitida

Si un paciente olvida tomar una dosis de Calquence y han pasado más de 3 horas, se debe tomar la siguiente dosis a la hora prevista. No se debe tomar una dosis doble de Calquence para compensar una dosis olvidada.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No se han realizado ensayos clínicos específicos en pacientes con insuficiencia renal. Algunos pacientes con insuficiencia renal leve o moderada recibieron tratamiento en ensayos clínicos de Calquence. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina mayor de 30 ml/min). Se debe mantener la hidratación y vigilar periódicamente la concentración sérica de creatinina. Se debe administrar Calquence a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min) únicamente si el beneficio es mayor que el riesgo y se debe vigilar estrechamente a los pacientes por si presentaran signos de toxicidad. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave ni en pacientes en diálisis (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clase A o B de Child-Pugh o bilirrubina total entre 1,5 y 3 veces el límite superior de la normalidad [LSN] y cualquier valor de AST). Sin embargo, se deben vigilar estrechamente a los pacientes con insuficiencia hepática moderada por si presentaran signos de toxicidad. No se recomienda el uso de Calquence en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh o bilirrubina total mayor de 3 veces el LSN y cualquier valor de AST) (ver sección 5.2).

Cardiopatía grave

En los ensayos clínicos de Calquence se excluyeron a los pacientes con enfermedad cardiovascular grave.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Calquence en niños y adolescentes de 0 a 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Calquence se administra por vía oral. Los comprimidos deben tragarse enteros con agua, aproximadamente a la misma hora cada día, con o sin alimentos (ver sección 4.5). Los comprimidos no deben masticarse, triturarse, disolverse ni dividirse.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hemorragia

Se han producido acontecimientos hemorrágicos graves incluyendo hemorragias gastrointestinales y del sistema nervioso central, algunos con desenlace mortal, en pacientes con neoplasias hematológicas malignas tratados con Calquence en monoterapia o en combinación con otros medicamentos. Estos acontecimientos se notificaron en pacientes con y sin trombocitopenia. En general, los acontecimientos hemorrágicos fueron menos graves, incluidos hematomas y petequias (ver sección 4.8).

No se conoce bien el mecanismo de los acontecimientos hemorrágicos.

Los pacientes tratados con antitrombóticos pueden presentar un mayor riesgo de hemorragia. Se debe tener precaución con los antitrombóticos e intensificar la vigilancia de los signos de hemorragia cuando el uso concomitante sea médicamente necesario. No se debe administrar warfarina u otros antagonistas de la vitamina K de manera concomitante con Calquence.

Se deben considerar los riesgos y beneficios de la interrupción del tratamiento con Calquence durante al menos 3 días antes y después de la cirugía.

Infecciones

Se han producido infecciones graves (bacterianas, víricas o fúngicas), incluyendo acontecimientos mortales, en pacientes con neoplasias hematológicas malignas tratados con Calquence en monoterapia o en combinación con otros medicamentos. Estas infecciones se produjeron mayoritariamente en ausencia de neutropenia, con infección neutropénica en el 10,1% de los pacientes que lo recibieron en monoterapia y en el 26,8% de los pacientes que lo recibieron en combinación. Se han notificado infecciones por reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) y del virus del herpes zóster (VHZ), aspergilosis y leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) (ver sección 4.8).

Reactivación vírica

Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes en tratamiento con Calquence. Antes de iniciar el tratamiento con Calquence debe comprobarse si existe infección por el virus de la hepatitis B (VHB). Si el paciente presenta serología positiva para la hepatitis B, se debe consultar a un hepatólogo antes de iniciar el tratamiento y se supervisará y atenderá al paciente siguiendo las directrices médicas locales para evitar la reactivación de la hepatitis B.

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), incluyendo acontecimientos mortales, tras el uso de Calquence en el contexto de un tratamiento inmunodepresor previo o concomitante. Los médicos deben tener en cuenta la LMP en el diagnóstico diferencial de los pacientes con signos o síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales nuevos o que hayan empeorado. Ante una sospecha de LMP se deben realizar las evaluaciones diagnósticas oportunas y suspender el tratamiento con Calquence hasta descartar LMP. En caso de duda, se considerará la derivación a un neurólogo y la realización de las pruebas diagnósticas adecuadas para la LMP, incluyendo resonancia magnética preferiblemente con contraste, análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) para detectar ADN del virus JC y evaluaciones neurológicas repetidas.

En los pacientes con mayor riesgo de infecciones oportunistas se considerará la profilaxis conforme a las normas asistenciales. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección e instaurar tratamiento según indicación médica.

Citopenias

Se han producido citopenias de Grado 3 o 4 aparecidas durante el tratamiento, como neutropenia, anemia y trombocitopenia, en pacientes con neoplasias hematológicas malignas tratados con Calquence en monoterapia o en combinación con otros medicamentos. La vigilancia con hemograma completo se hará según indicación médica (ver sección 4.8).

Segundas neoplasias malignas primarias

Se han producido segundas neoplasias malignas primarias, incluidos cánceres cutáneos y extracutáneos, en pacientes con neoplasias hematológicas malignas tratados con Calquence en monoterapia o en combinación con otros medicamentos. Se han notificado frecuentemente cánceres de piel. Hay que vigilar a los pacientes para detectar la aparición de cáncer de piel y aconsejar medidas de protección frente a la exposición solar (ver sección 4.8).

Fibrilación auricular

Se han producido casos de fibrilación o aleteo auricular en pacientes con neoplasias hematológicas malignas tratados con Calquence en monoterapia o en combinación con otros medicamentos. Se debe vigilar la aparición de síntomas de fibrilación o aleteo auricular (p. ej., palpitaciones, mareo, síncope, dolor torácico, disnea) y obtener un ECG según indicación médica (ver las secciones 4.5 y 4.2). A los pacientes que presenten fibrilación auricular durante el tratamiento con Calquence, se les debe realizar una evaluación minuciosa del riesgo de enfermedad tromboembólica. En pacientes con alto riesgo de enfermedad tromboembólica, se debe considerar un tratamiento estrictamente controlado con anticoagulantes y opciones de tratamiento alternativas a Calquence.

Síndrome de lisis tumoral

Se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral (SLT) con el tratamiento con Calquence. Se debe evaluar a los pacientes que se consideran en riesgo de SLT (p. ej., presencia de enfermedad voluminosa al inicio) para detectar un posible riesgo de SLT y monitorizarlos estrechamente, según esté clínicamente indicado.

Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis en pacientes tratados con Calquence en combinación con bendamustina y rituximab en el LCM. Se debe monitorizar a los pacientes para detectar síntomas pulmonares indicativos de EPI/neumonitis (p. ej., tos, disnea o hipoxia) y manejar la EPI/neumonitis, según esté clínicamente indicado.

Otros medicamentos

La administración conjunta de inhibidores potentes de la CYP3A con Calquence puede aumentar la exposición a acalabrutinib y, en consecuencia, el riesgo de toxicidad. Por el contrario, la administración concomitante con inductores de la CYP3A puede hacer que se reduzca la exposición a acalabrutinib y, en consecuencia, aumentar el riesgo de falta de eficacia. Se debe evitar el uso concomitante con inhibidores potentes de la CYP3A. Si estos inhibidores se van a usar durante un periodo corto (p. ej., antiinfecciosos durante un máximo de siete días), se debe interrumpir el tratamiento con Calquence. En el caso de que se tenga que utilizar un inhibidor moderado de la CYP3A, se vigilará estrechamente a los pacientes por si presentaran signos de toxicidad (ver las secciones 4.2 y 4.5). Se debe evitar el uso concomitante con inductores potentes de la CYP3A debido al riesgo de falta de eficacia.

Calquence contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Acalabrutinib y su metabolito activo se metabolizan principalmente a través de la enzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4), y ambas sustancias son sustratos de la gp-P y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP).

Principios activos que pueden aumentar la concentración plasmática de acalabrutinib

Inhibidores de la CYP3A/gp-P

La administración conjunta con un inhibidor potente de la CYP3A/gp-P (200 mg de itraconazol una vez al día durante 5 días) en sujetos sanos (N = 17) aumentó la $C_{\text{máx}}$ y el AUC de acalabrutinib en 3,9 y 5,0 veces, respectivamente.

Se debe evitar el uso concomitante con inhibidores potentes de la CYP3A/gp-P. Si se van a utilizar inhibidores potentes de la CYP3A/gp-P (p. ej., ketoconazol, conivaptán, claritromicina, indinavir, itraconazol, ritonavir, telaprevir, posaconazol, voriconazol) durante un periodo corto, se debe interrumpir el tratamiento con Calquence (ver sección 4.2).

La administración conjunta con inhibidores moderados de la CYP3A (400 mg de fluconazol en dosis única o 200 mg de isavuconazol en dosis repetidas durante 5 días) en sujetos sanos aumentó la $C_{\text{máx}}$ y el AUC de acalabrutinib de 1,4 a 2 veces, mientras que la $C_{\text{máx}}$ y el AUC del metabolito activo ACP-5862 disminuyeron de 0,65 a 0,88 veces en relación a cuando se administró acalabrutinib solo. No se requiere ajuste de dosis de acalabrutinib en combinación con inhibidores moderados de la CYP3A. Hay que monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar reacciones adversas (ver sección 4.2).

Principios activos que pueden disminuir la concentración plasmática de acalabrutinib

Inductores del CYP3A

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

Se debe evitar el uso concomitante con inductores potentes de la actividad del CYP3A (p. ej., fenitoína, rifampicina, carbamazepina). Se debe evitar el tratamiento concomitante con la Hierba de San Juan, que puede reducir de manera impredecible la concentración plasmática de acalabrutinib.

Medicamentos reductores del ácido gástrico

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de acalabrutinib cuando se usó concomitantemente un comprimido de 100 mg de acalabrutinib con un inhibidor de la bomba de protones (rabeprazol 20 mg dos veces al día durante 3 días). Los comprimidos de acalabrutinib se pueden administrar concomitantemente con reductores del ácido gástrico (inhibidores de la bomba de protones, antagonistas del receptor H₂, antiácidos), a diferencia de las cápsulas de acalabrutinib, que muestran una absorción alterada cuando se administran con reductores del ácido.

Principios activos cuya concentración plasmática puede verse alterada por Calquence

Sustratos del CYP3A

Según los datos *in vitro*, no se puede descartar que acalabrutinib es un inhibidor de la CYP3A4 a nivel intestinal y podría aumentar la exposición de los sustratos CYP3A4 que son sensibles al metabolismo intestinal de CYP3A. Se debe tener precaución si se coadministra acalabrutinib con sustratos de CYP3A4 de rango terapéutico estrecho administrados por vía oral (por ej., ciclosporina, ergotamina, pimozida).

Efecto de acalabrutinib sobre los sustratos del CYP1A2

Los estudios *in vitro* indican que acalabrutinib es inductor del CYP1A2. La administración concomitante de acalabrutinib con sustratos del CYP1A2 (p.ej., teofilina o cafeína) puede reducir su exposición.

Efectos de acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862, sobre los sistemas de transporte de fármacos

Acalabrutinib, mediante la inhibición de la BCRP intestinal, puede aumentar la exposición a los sustratos de la BCRP (p. ej., metotrexato) que se administren de forma concomitante (ver sección 5.2). Para minimizar la posibilidad de que se produzca interacción en el tracto Gastrointestinal (GI), los sustratos orales de la BCRP que tengan un rango terapéutico estrecho, como metotrexato, deben tomarse al menos 6 horas antes o después de acalabrutinib.

El ACP-5862, mediante la inhibición de la MATE1, puede aumentar la exposición a los sustratos de la MATE1 (p. ej., metformina) que se administren conjuntamente (ver sección 5.2). En los pacientes que reciban concomitantemente medicamentos cuya eliminación depende de la MATE1 (p. ej., metformina) se debe vigilar la aparición de signos de cambios en la tolerabilidad como resultado del aumento de la exposición al medicamento concomitante mientras reciben Calquence.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se debe indicar a las mujeres en edad fértil que no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento con Calquence.

Embarazo

No existen datos o son limitados sobre el uso de acalabrutinib en mujeres embarazadas. Según los resultados de estudios en animales, la exposición a acalabrutinib durante el embarazo puede suponer un riesgo para el feto. Se observó distocia (parto difícil o prolongado) en la rata y la administración a conejas embarazadas se asoció con crecimiento fetal reducido (ver sección 5.3).

No se debe usar Calquence durante el embarazo a menos que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con acalabrutinib.

Lactancia

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

Fertilidad

No se dispone de datos sobre el efecto de Calquence en la fertilidad humana. En un estudio preclínico con acalabrutinib en ratas de ambos sexos no se observaron efectos adversos sobre los parámetros de fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Calquence sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, durante el tratamiento con acalabrutinib se han notificado casos de fatiga y mareo, y se debe aconsejar a los pacientes que experimenten estos síntomas que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que hayan desaparecido.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Calquence en monoterapia

De los 1 478 pacientes tratados con Calquence en monoterapia, las reacciones adversas al medicamento (RAMs) más frecuentes ($\geq 20\%$) de cualquier grado fueron infección, diarrea, dolor de cabeza, dolor musculoesquelético, hematomas, tos, artralgia, fatiga, náuseas y erupción cutánea. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente ($\geq 5\%$) de Grado ≥ 3 fueron infección, leucopenia, neutropenia, anemia, segunda neoplasia maligna primaria y trombocitopenia.

Calquence en combinación con obinutuzumab

De los 223 pacientes tratados con la terapia de Calquence en combinación con obinutuzumab, las RAMs más frecuentes ($\geq 20\%$) de cualquier grado fueron infección, dolor musculoesquelético, diarrea, dolor de cabeza, leucopenia, neutropenia, tos, fatiga, artralgia, náuseas, mareo y estreñimiento. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente ($\geq 5\%$) de Grado ≥ 3 fueron leucopenia, neutropenia, infección, trombocitopenia y anemia.

Calquence en combinación con venetoclax

De los 291 pacientes tratados con Calquence en combinación con venetoclax, las RAMs más frecuentes ($\geq 20\%$) de cualquier grado fueron infecciones, neutropenia, dolor de cabeza, hematomas, diarrea y dolor musculoesquelético. La reacción adversa notificada más frecuentemente ($\geq 5\%$) de Grado ≥ 3 fue neutropenia.

Calquence en combinación con venetoclax y obinutuzumab

De los 284 pacientes tratados con Calquence en combinación con venetoclax y obinutuzumab, las RAMs más frecuentes ($\geq 20\%$) de cualquier grado fueron infecciones, neutropenia, dolor de cabeza, hematomas, diarrea, náuseas y dolor musculoesquelético. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente ($\geq 5\%$) de Grado ≥ 3 fueron neutropenia y trombocitopenia.

Calquence en combinación con bendamustina y rituximab

De los 297 pacientes tratados con Calquence en combinación con bendamustina y rituximab, las RAMs más frecuentes ($\geq 20\%$) de cualquier grado fueron neutropenia, náuseas, erupción cutánea, diarrea, dolor musculoesquelético, dolor de cabeza, fatiga, vómitos, estreñimiento, anemia y trombocitopenia. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente ($\geq 5\%$) de Grado ≥ 3 fueron neutropenia, erupción cutánea, trombocitopenia, anemia, neumonía, segundas neoplasias malignas primarias, hipertensión y segunda neoplasia maligna primaria excluyendo el cáncer de piel distinto del melanoma.

Tabla de reacciones adversas

En las siguientes tablas se presentan las reacciones adversas al medicamento (RAMs) identificadas en los ensayos clínicos con pacientes que recibieron Calquence en monoterapia o en combinación para una neoplasia hematológica maligna. La mediana de la duración del tratamiento con Calquence en monoterapia en el conjunto de datos agrupados fue de 38,2 meses. La mediana de la duración del tratamiento con Calquence en los pacientes tratados con Calquence en combinación con bendamustina y rituximab fue de 28,6 meses. La mediana de la duración del tratamiento con Calquence en los pacientes tratados con Calquence en combinación con venetoclax con o sin obinutuzumab fue de 12,9 meses.

Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas (COS) de MedDRA. Dentro de cada clase de órganos y sistemas, las reacciones adversas al medicamento se presentan en orden decreciente de frecuencia. Además, la categoría de frecuencia de cada RAM se define como sigue: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$); muy raras ($< 1/10\,000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 4. Reacciones adversas* en pacientes con neoplasias hematológicas tratados con acalabrutinib en monoterapia (N=1 478)

COS de MedDRA	Término MedDRA	Todos los Grados (%)	Grado $\geq 3^*$ (%)
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior	Muy frecuentes (25,8)	1,2
	Neumonía	Muy frecuentes (15,8)	8,7
	Sinusitis	Muy frecuentes (11,4)	0,4
	Infección del tracto urinario	Frecuentes (9,9)	1,8
	Bronquitis	Frecuentes (9,7)	0,6
	Infecciones virales por herpes [†]	Frecuentes (9,1)	0,9
	Nasofaringitis	Frecuentes (8,3)	0
	Infecciones por Aspergillus [†]	Poco frecuentes (0,7)	0,6
	Reactivación de la hepatitis B	Poco frecuentes (0,4)	0,3
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	Segunda neoplasia maligna primaria(SNM) [†]	Muy frecuentes (17,6)	6,7
	Cáncer de piel distinto del melanoma [†]	Frecuentes (9,9)	1,4
	SNM excepto cáncer de piel distinto del melanoma [†]	Frecuentes (9,7)	5,5
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia [†]	Muy frecuentes (19,4)	17,5
	Anemia [†]	Muy frecuentes (17,1)	9,5

COS de MedDRA	Término MedDRA	Todos los Grados (%)	Grado $\geq 3^*$ (%)
	Trombocitopenia [†]	Muy frecuentes (11,5)	6,2
	Linfocitosis	Poco frecuentes (0,5)	0,3
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Síndrome de Lisis Tumoral	Poco frecuentes (0,5)	0,4
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Muy frecuentes (36,5)	1,2
	Mareo	Muy frecuentes (13,9)	0,1
Trastornos cardíacos	Fibrilación auricular /Aleteo auricular [†]	Frecuentes (7,4)	2,3
Trastornos vasculares	Hematomas [†]	Muy frecuentes (30,9)	0
	Contusión	Muy frecuentes (20,7)	0
	Petequias	Frecuentes (8,9)	0
	Equimosis	Frecuentes (5,7)	0
	Hemorragia/hematoma [†]	Muy frecuentes (16,3)	3,2
	Hemorragia gastrointestinal	Poco frecuentes (0,9)	0,7
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia intracraneal	Poco frecuentes (0,1)	0,1
	Hipertensión [†]	Muy frecuentes (11,9)	4,9
	Epistaxis	Frecuentes (8,0)	0,3
	Diarrea	Muy frecuentes (36,7)	2,6
	Náuseas	Muy frecuentes (21,8)	0,8
	Estreñimiento	Muy frecuentes (15,2)	0,1
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Dolor abdominal [†]	Muy frecuentes (14,5)	1,2
	Vómitos	Muy frecuentes (14,0)	0,7
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Erupción [†]	Muy frecuentes (20,3)	0,9
	Dolor musculoesquelético [†]	Muy frecuentes (31,9)	1,8
	Artralgia	Muy frecuentes (24,0)	0,9
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Muy frecuentes (23,6)	2,0
	Astenia	Frecuentes (7,0)	0,9
	Disminución de la hemoglobina [±]	Muy frecuentes (47,4)	10,8
	Disminución del recuento absoluto de neutrófilos [±]	Muy frecuentes (43,9)	24,0

COS de MedDRA	Término MedDRA	Todos los Grados (%)	Grado ≥ 3* (%)
Exploraciones complementarias[§] (Hallazgos basados en los resultados de las pruebas)	Disminución de plaquetas [‡]	Muy frecuentes (36,9)	9,5

*Según los Criterios de Terminología Común para Acontecimientos Adversos del National Cancer Institute (CTCAE del NCI), versión 4.03.

[†]Incluye varios términos de reacciones adversas.

[‡]Representa la incidencia de los hallazgos de laboratorio, no de los acontecimientos adversos notificados.

[§]Presentado como valores de grado de CTCAE.

Tabla 5. Reacciones adversas* en pacientes con neoplasias malignas hematológicas tratados con acalabrutinib en combinación (N=1 095)

	Calquence + Obinutuzumab N=223		Calquence + BR N=297		Calquence + venetoclax N=291		Calquence + venetoclax + obinutuzumab N=284	
COS de MedDRA y Términos MedDRA	Todos los Grados (%)	Grado ≥ 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado ≥ 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado ≥ 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado ≥ 3* (%)
Infecciones e infestaciones								
Infección del tracto respiratorio superior	Muy frecuentes (31,4)	1,8	Muy frecuentes (18,2)	0,3	Frecuentes (8,2)	0,3	Frecuentes (6,3)	0
Sinusitis	Muy frecuentes (15,2)	0,4	Frecuentes (6,4)	0	Frecuentes (2,7)	0	Frecuentes (2,5)	0
Nasofaringitis	Muy frecuentes (13,5)	0,4	Frecuentes (5,4)	0	Frecuentes (1,4)	0	Frecuentes (1,1)	0
Infección del tracto urinario	Muy frecuentes (13)	0,9	Muy frecuentes (11,1)	1,7	Frecuentes (3,1)	0	Frecuentes (6,0)	0,4
Neumonía	Muy frecuentes (10,8)	5,4	Muy frecuentes (16,2)	8,8	Frecuentes (3,8)	1,4	Frecuentes (5,3)	3,9
Bronquitis	Frecuentes (9,9)	0	Frecuentes (6,4)	0,3	Frecuentes (2,1)	0	Frecuentes (2,5)	0
Infecciones virales por herpes [†]	Frecuentes (6,7)	1,3	Muy frecuentes (12,8)	1,0	Frecuentes (4,8)	0	Frecuentes (3,5)	0,4

	Calquence + Obinutuzumab N=223		Calquence + BR N=297		Calquence + venetoclax N=291		Calquence + venetoclax + obinutuzumab N=284	
COS de MedDRA y Términos MedDRA	Todos los Grados (%)	Grado ≥ 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado ≥ 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado ≥ 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado ≥ 3* (%)
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	Poco frecuentes (0,4)	0,4	Frecuencia no conocida	0	Frecuencia no conocida	0	Frecuencia no conocida	0
Reactivación de la hepatitis B	Poco frecuentes (0,9)	0,1	Frecuentes (1,3)	0,3	Frecuencia no conocida	0	Frecuencia no conocida	0
Infecciones por Aspergillus [†]	Frecuencia no conocida	0	Poco frecuentes (0,3)	0,3	Frecuencia no conocida	0	Poco frecuentes (0,4)	0,4
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas								
Segunda neoplasia maligna primaria [†] (SNM)	Muy frecuentes (13)	4,0	Muy frecuentes (17,8)	7,4	Frecuentes (5,2)	1,7	Frecuentes (4,2)	1,8
Cáncer de piel distinto del melanoma [†]	Frecuentes (7,6)	0,4	Muy frecuentes (11,1)	2,0	Frecuentes (3,1)	0	Frecuentes (1,8)	0,4
SNM excepto cáncer de piel distinto del melanoma [†]	Frecuentes (6,3)	3,6	Frecuentes (9,8)	5,4	Frecuentes (2,7)	1,7	Frecuentes (2,5)	1,4
Trastornos de la sangre y del sistema linfático								
Neutropenia [†]	Muy frecuentes (31,8)	30	Muy frecuentes (54,9)	50,2	Muy frecuentes (37,1)	32,3	Muy frecuentes (50,4)	46,1
Trombocitopenia [†]	Muy frecuentes (13,9)	9	Muy frecuentes (22,9)	9,8	Frecuentes (5,8)	2,1	Muy frecuentes (12,3)	9,2
Anemia [†]	Muy frecuentes (11,7)	5,8	Muy frecuentes (24,2)	9,4	Frecuentes (6,9)	3,8	Frecuentes (4,6)	2,1
Linfocitosis	Poco frecuentes (0,4)	0,4	Poco frecuentes (0,7)	0	Frecuencia no conocida	0	Poco frecuentes (0,7)	0,4
Trastornos del metabolismo y la nutrición								
Síndrome de lisis tumoral	Frecuentes (1,8)	1,3	Frecuentes (1,3)	1,3	Poco frecuentes (0,3)	0,3	Poco frecuentes (0,4)	0,4

	Calquence + Obinutuzumab N=223		Calquence + BR N=297		Calquence + venetoclax N=291		Calquence + venetoclax + obinutuzumab N=284	
COS de MedDRA y Términos MedDRA	Todos los Grados (%)	Grado ≥ 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado ≥ 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado ≥ 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado ≥ 3* (%)
Trastornos del sistema nervioso								
Dolor de cabeza	Muy frecuentes (43)	0,9	Muy frecuentes (30,3)	1,3	Muy frecuentes (35,1)	1,4	Muy frecuentes (28,2)	0,4
Mareo	Muy frecuentes (23,8)	0	Muy frecuentes (14,5)	0,7	Frecuentes (5,5)	0	Frecuentes (6,7)	0
Trastornos cardíacos								
Fibrilación/aleteo auricular†	Frecuentes (3,1)	0,9	Frecuentes (6,7)	4,0	Poco frecuentes (0,7)	0,3	Frecuentes (2,1)	0,7
Trastornos vasculares								
Hematomas†	Muy frecuentes (38,6)	0	Muy frecuentes (14,1)	0,3	Muy frecuentes (20,6)	0	Muy frecuentes (21,8)	0
Contusión	Muy frecuentes (27,4)	0	Muy frecuentes (11,1)	0	Muy frecuentes (14,1)	0	Muy frecuentes (16,2)	0
Petequias	Muy frecuentes (11,2)	0	Frecuentes (2,0)	0	Frecuentes (4,8)	0	Frecuentes (5,3)	0
Equimosis	Frecuentes (3,1)	0	Frecuentes (3,0)	0,3	Frecuentes (2,7)	0	Frecuentes (3,9)	0
Hemorragia/ hematoma†	Muy frecuentes (17,5)	1,3	Muy frecuentes (15,5)	1,0	Frecuentes (8,9)	0,7	Frecuentes (8,5)	1,1
Hemorragia gastrointestinal	Frecuentes (3,6)	0,9	Poco frecuentes (0,3)	0	Poco frecuentes (0,7)	0,3	Frecuencia no conocida	0
Hemorragia intracraneal	Poco frecuentes (0,9)	0	Frecuencia no conocida	0	Frecuencia no conocida	0	Frecuencia no conocida	0

	Calquence + Obinutuzumab N=223		Calquence + BR N=297		Calquence + venetoclax N=291		Calquence + venetoclax + obinutuzumab N=284	
COS de MedDRA y Términos MedDRA	Todos los Grados (%)	Grado ≥ 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado ≥ 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado ≥ 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado ≥ 3* (%)
Hipertensión [†]	Muy frecuentes (13,5)	3,6	Muy frecuentes (12,5)	5,7	Frecuentes (4,1)	2,7	Frecuentes (3,9)	2,1
Epistaxis	Frecuentes (8,5)	0	Frecuentes (2,7)	0	Frecuentes (1,7)	0	Frecuentes (4,2)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos								
Neumonitis [±]	-	-	Frecuentes (2,4)	0,3	-	-	-	-
Trastornos gastrointestinales								
Diarrea	Muy frecuentes (43,9)	4,5	Muy frecuentes (37,4)	3,0	Muy frecuentes (32,6)	1,7	Muy frecuentes (36,3)	1,4
Náuseas	Muy frecuentes (26,9)	0	Muy frecuentes (42,8)	1,3	Muy frecuentes (14,8)	0	Muy frecuentes (21,8)	0,7
Estreñimiento	Muy frecuentes (20,2)	0	Muy frecuentes (24,6)	1,0	Frecuentes (6,5)	0,3	Frecuentes (8,1)	0
Vómitos	Muy frecuentes (19,3)	0,9	Muy frecuentes (25,6)	0,7	Frecuentes (5,5)	0	Frecuentes (6,7)	0
Dolor abdominal [†]	Muy frecuentes (14,8)	1,3	Muy frecuentes (12,1)	2,0	Frecuentes (7,9)	1,0	Frecuentes (8,1)	0,7
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo								
Erupción [†]	Muy frecuentes (30,9)	1,8	Muy frecuentes (39,1)	9,8	Muy frecuentes (12,0)	0,3	Muy frecuentes (16,2)	1,1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo								
Dolor musculoesquelético [†]	Muy frecuentes (44,8)	2,2	Muy frecuentes (34,3)	3,7	Muy frecuentes (24,1)	0,7	Muy frecuentes (21,8)	1,1
Artralgia	Muy frecuentes (26,9)	1,3	Muy frecuentes (17,5)	0,7	Muy frecuentes (12,7)	1,0	Muy frecuentes (10,9)	0,4
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración								
Fatiga	Muy frecuentes (30,5)	1,8	Muy frecuentes (29,3)	2,7	Muy frecuentes (14,8)	0,3	Muy frecuentes (14,4)	0

	Calquence + Obinutuzumab N=223		Calquence + BR N=297		Calquence + venetoclax N=291		Calquence + venetoclax + obinutuzumab N=284	
COS de MedDRA y Términos MedDRA	Todos los Grados (%)	Grado ≥ 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado ≥ 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado ≥ 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado ≥ 3* (%)
Astenia	Frecuentes (7,6)	0,4	Muy frecuentes (10,4)	1,0	Frecuentes (4,1)	0	Frecuentes (3,2)	0
Exploraciones complementarias[¶]								
Disminución del recuento absoluto de neutrófilos [§]	Muy frecuentes (57,4)	35	Muy frecuentes (76,8)	56,6	Muy frecuentes (78,0)	38,1	Muy frecuentes (81,7)	53,5
Disminución de plaquetas [§]	Muy frecuentes (46,2)	10,8	Muy frecuentes (69,4)	17,8	Muy frecuentes (42,6)	5,2	Muy frecuentes (54,9)	13,7
Disminución de la hemoglobina [§]	Muy frecuentes (43,9)	9	Muy frecuentes (79,5)	10,8	Muy frecuentes (34,7)	6,5	Muy frecuentes (45,8)	3,5
Alanina aminotransferasa elevada [‡]	-	-	Frecuentes (9,1)	4,4	-	-	-	-
Aspartato aminotransferasa elevada [‡]	-	-	Frecuentes (8,1)	3,0	-	-	-	-

*Según los Criterios de Terminología Común para Acontecimientos Adversos del National Cancer Institute (CTCAE del NCI), versión 4.03.

[†]Incluye varios términos de reacciones adversas.

[‡]Se notificó un acontecimiento con desenlace mortal.

[§]Representa la incidencia de los hallazgos de laboratorio, no de los acontecimientos adversos notificados.

[¶]Presentado como valores de grado de CTCAE.

[‡]Acontecimiento adverso solo para el grupo de Calquence + BR en el ensayo ECHO.

Descripción de algunas reacciones adversas

Infecciones graves al tratar a pacientes con Calquence en combinación con venetoclax con o sin obinutuzumab

De los 291 pacientes tratados con Calquence en combinación con venetoclax, se notificaron infecciones graves (Grado ≥ 3) en el 12,4% de los pacientes (notificada más frecuentemente COVID-19 o neumonía por COVID-19). Hubo infecciones mortales en el 3,1% de los pacientes (notificada más frecuentemente COVID-19 o neumonía por COVID-19).

De los 284 pacientes tratados con Calquence en combinación con venetoclax y obinutuzumab, se notificaron infecciones graves (Grado ≥ 3) en el 23,6% de los pacientes (notificada más frecuentemente COVID-19 o neumonía por COVID-19). Hubo infecciones mortales en el 5,6% de los pacientes (notificada más frecuentemente COVID-19 o neumonía por COVID-19).

Suspensión del tratamiento y reducción de la dosis debido a reacciones adversas

De los 1 478 pacientes tratados con Calquence en monoterapia, el 14,6% suspendieron el tratamiento debido a las reacciones adversas. Las principales reacciones adversas incluyeron neumonía, trombocitopenia y diarrea. Las reducciones de dosis debidas a reacciones adversas fueron notificadas en el 5,9% de los pacientes. Las principales reacciones adversas incluyeron la reactivación de la hepatitis B, sepsis y diarrea.

De los 223 pacientes tratados con Calquence en combinación con obinutuzumab, se notificó la suspensión de Calquence debido a reacciones adversas en el 10,8% de los pacientes. Las principales reacciones adversas incluyeron neumonía, trombocitopenia y diarrea. Las reducciones de dosis debidas a reacciones adversas fueron notificadas en el 6,7% de los pacientes. Las principales reacciones adversas incluyeron neutropenia, diarrea y vómitos.

De los 291 pacientes tratados con Calquence en combinación con venetoclax, se notificó la suspensión de Calquence debido a reacciones adversas en el 7,6% de los pacientes y se notificó la reducción de dosis de Calquence debido a reacciones adversas en el 5,8% de los pacientes. Las principales reacciones adversas que llevaron a la suspensión incluyeron neumonía por COVID-19 y COVID-19 y la reacción adversa que llevó a la reducción de dosis fue neutropenia.

De los 284 pacientes tratados con Calquence en combinación con venetoclax y obinutuzumab, se notificó la suspensión de Calquence debido a reacciones adversas en el 13,7% de los pacientes y se notificó la reducción de dosis de Calquence debido a reacciones adversas en el 6,3% de los pacientes. Las principales reacciones adversas que llevaron a la suspensión incluyeron neumonía por COVID-19 y COVID-19 y la reacción adversa que llevó a la reducción de dosis fue neutropenia.

De los 297 pacientes tratados con Calquence en combinación con bendamustina y rituximab, se notificó la suspensión de Calquence debido a reacciones adversas en el 42,8% de los pacientes. Las principales reacciones adversas incluyeron COVID-19, neumonía por COVID-19, neutropenia y neumonía. Las reducciones de dosis debidas a reacciones adversas fueron notificadas en el 10,1% de los pacientes. Las principales reacciones adversas incluyeron neutropenia y náuseas.

Pacientes de edad avanzada

De los 1 478 pacientes de los ensayos clínicos de Calquence en monoterapia, el 42% eran mayores de 65 años y menores de 75 años y el 20,6% tenían 75 años o más. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en cuanto a la seguridad o la eficacia entre los pacientes de ≥ 65 años y los de menos.

De los 223 pacientes en ensayos clínicos de Calquence en combinación con obinutuzumab, el 47% tenía más de 65 años y menos de 75 años de edad y el 26% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en cuanto a la seguridad o la eficacia entre los pacientes de ≥ 65 años y los de menos.

De los 291 pacientes tratados con Calquence en combinación con venetoclax, el 28,9% tenía más de 65 años y menos de 75 años de edad y el 4,5% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en cuanto a la seguridad o la eficacia entre los pacientes de ≥ 65 años y los de menos.

De los 284 pacientes tratados con Calquence en combinación con venetoclax y obinutuzumab, el 24% tenía más de 65 años y menos de 75 años de edad y el 6,3% tenía 75 años o más. No se observaron

diferencias clínicamente relevantes en cuanto a la seguridad o la eficacia entre los pacientes de ≥ 65 años y los de menos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína-quinasa, código ATC: L01EL02.

Mecanismo de acción

Acalabrutinib es un inhibidor selectivo de la tirosina-quinasa de Bruton (BTK). La BTK es una molécula de señalización de la vía del receptor de antígenos de los linfocitos B (BCR) y de la vía del receptor de citoquinas. En los linfocitos B, la señalización de la BTK da lugar a su supervivencia y proliferación y es necesaria para la adhesión, el tráfico y la quimiotaxis celular.

Acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862, forman un enlace covalente con un residuo cisteína del sitio activo de la BTK, lo que provoca una inactivación irreversible de la enzima con mínimas interacciones por efectos inespecíficos.

Efectos farmacodinámicos

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

Electrofisiología cardíaca

En un ensayo aleatorizado y doble ciego del intervalo QT realizado con placebo y controles positivos se evaluó el efecto del acalabrutinib sobre el intervalo QTc en 46 sujetos sanos de ambos sexos. La administración de Calquence a una dosis supratrapéutica, de 4 veces la dosis máxima recomendada, no produjo una prolongación del intervalo QT/QTc de relevancia clínica (es decir, no mayor o igual a 10 ms) (ver las secciones 4.4, 4.8 y 5.3).

Eficacia clínica y seguridad

Pacientes con LLC no tratados previamente

Calquence en monoterapia o en combinación con obinutuzumab

Se evaluó la seguridad y la eficacia de Calquence en monoterapia o en combinación con obinutuzumab en la LLC no tratada previamente en un ensayo Fase 3, aleatorizado, multicéntrico y abierto (ELEVATE-TN) de 535 pacientes. Los pacientes recibieron Calquence más obinutuzumab, Calquence en monoterapia u obinutuzumab más clorambucilo. En el ensayo ELEVATE-TN se incluyeron pacientes de 65 años o más, o entre 18 y 65 años con condiciones médicas coexistentes; el 27,9% de los pacientes tenían un $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$. De los pacientes < 65 años, el 16,1% tenían una mediana de puntuación de 8 en la escala CIRS-G. En el ensayo se permitía el tratamiento con antitrombóticos. Se excluyó a los pacientes que precisaban anticoagulación con warfarina o antagonistas equivalentes de la vitamina K.

Se aleatorizó a los pacientes en tres grupos, en una relación 1:1:1, para recibir uno de los tratamientos siguientes:

- Calquence más obinutuzumab (Calquence + G): se administró 100 mg de Calquence dos veces al día a partir del Día 1 del Ciclo 1 hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Obinutuzumab se administró a partir del Día 1 del Ciclo 2 durante un máximo de 6 ciclos de tratamiento. La dosis de obinutuzumab fue de 1 000 mg administrados los Días 1 y 2 (100 mg el Día 1 y 900 mg el Día 2), 8 y 15 del Ciclo 2, seguidos de 1 000 mg el Día 1 de los Ciclos 3 a 7. Cada ciclo duraba 28 días.
- Calquence en monoterapia: se administró 100 mg de Calquence dos veces al día hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
- Obinutuzumab más clorambucilo (G + Clb): se administró obinutuzumab y clorambucilo durante un máximo de 6 ciclos de tratamiento. Se administró 1 000 mg de obinutuzumab los Días 1 y 2 (100 mg el Día 1 y 900 mg el Día 2), 8 y 15 del Ciclo 1, seguidos de 1 000 mg el Día 1 de los Ciclos 2 a 6. Se administró 0,5 mg/kg de clorambucilo los Días 1 y 15 de los Ciclos 1 a 6. Cada ciclo era de 28 días.

Los pacientes se estratificaron en función de la mutación por delección de 17p (presencia frente a ausencia), el estado funcional del ECOG (0 o 1 frente a 2) y la región geográfica (Norteamérica y Europa occidental frente a otras). Tras la progresión confirmada de la enfermedad, 45 pacientes aleatorizados al grupo de G + Clb pasaron a recibir Calquence en monoterapia. En la Tabla 6 se resumen los datos demográficos y las características basales de la enfermedad de la población del ensayo.

Tabla 6. Características basales de los pacientes con LLC no tratados previamente (ensayo ELEVATE-TN)

Característica	Calquence más obinutuzumab N = 179	Calquence en monoterapia N = 179	Obinutuzumab más clorambucilo N = 177
Edad, años; mediana (intervalo)	70 (41-88)	70 (44-87)	71 (46-91)
Varones; %	62	62	59,9
Caucásicos; %	91,6	95	93,2
Estado funcional del ECOG de 0-1; %	94,4	92,2	94,4
Mediana del tiempo desde el diagnóstico (meses)	30,5	24,4	30,7
Enfermedad voluminosa con ganglios ≥ 5 cm; %	25,7	38	31,1
Categoría de citogenética/FISH; %			
Deleción de 17p	9,5	8,9	9
Deleción de 11q	17,3	17,3	18,6
Mutación de TP53	11,7	10,6	11,9
IGHV no mutado	57,5	66,5	65,5
Cariotipo complejo (3 o más anomalías)	16,2	17,3	18,1
Estadio de 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

La variable primaria fue supervivencia libre de progresión (SLP) en el grupo de Calquence + G frente al grupo de G + Clb, evaluada por un Comité de Revisión Independiente (CRI) conforme a los criterios de 2008 del Grupo de Trabajo Internacional para la Leucemia Linfocítica Crónica (IWCLL) con la incorporación de la aclaración sobre la linfocitosis inducida por fármacos (Cheson 2012). Con una mediana de seguimiento de 28,3 meses, la SLP según el CRI indicó una reducción estadísticamente significativa del 90% del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en los pacientes con LLC no tratados previamente en el grupo de Calquence + G en comparación con el grupo de G + Clb. En la Tabla 7 se presentan los resultados relativos a la eficacia.

Tabla 7. Resultados de eficacia según evaluación por el CRI en pacientes con LLC (ensayo ELEVATE-TN)

	Calquence más obinutuzumab N = 179	Calquence en monoterapia N = 179	Obinutuzumab más clorambucilo N = 177
Supervivencia libre de progresión*			
Número de acontecimientos (%)	14 (7,8)	26 (14,5)	93 (52,5)
PE, n (%)	9 (5)	20 (11,2)	82 (46,3)
Acontecimientos de muerte (%)	5 (2,8)	6 (3,4)	11 (6,2)
Mediana (IC del 95%), meses	NA	NA (34,2, NA)	22,6 (20,2, 27,6)
HR [†] (IC del 95%)	0,10 (0,06, 0,17)	0,20 (0,13, 0,30)	-
Valor <i>p</i>	< 0,0001	< 0,0001	-
Estimación a los 24 meses, % (IC del 95%)	92,7 (87,4, 95,8)	87,3 (80,9, 91,7)	46,7 (38,5, 54,6)
Supervivencia global^a			
Acontecimientos de muerte (%)	9 (5)	11 (6,1)	17 (9,6)
Hazard Ratio (IC del 95%) [†]	0,47 (0,21, 1,06)	0,60 (0,28, 1,27)	-
Mejor tasa de mejor respuesta global* (RC + RCi + RPn + RP)			
TRG, n (%) (IC del 95%)	168 (93,9) (89,3, 96,5)	153 (85,5) (79,6, 89,9)	139 (78,5) (71,9, 83,9)
Valor <i>p</i>	< 0,0001	0,0763	-
RC, n (%)	23 (12,8)	1 (0,6)	8 (4,5)
RCi, n (%)	1 (0,6)	0	0
RPg, n (%)	1 (0,6)	2 (1,1)	3 (1,7)
RP, n (%)	143 (79,9)	150 (83,8)	128 (72,3)

IC = intervalo de confianza; HR = hazard ratio; NA = no alcanzado; RC = respuesta completa; RCi = respuesta completa con recuperación incompleta del hemograma; RPn = respuesta parcial nodular; RP = respuesta parcial.

*Según la evaluación del CRI.

[†]Basado en un modelo de riesgos proporcionales estratificados de Cox.

^a Mediana de supervivencia global (SG) no alcanzada en ninguno de los dos grupos.

Los resultados de SLP para Calquence, con o sin obinutuzumab, fueron consistentes en todos los subgrupos, incluidos aquellos con características de alto riesgo. En la población con LLC de alto riesgo (deleción de 17p, deleción de 11q, mutación de TP53 o IGHV no mutado), el HR de SLP con Calquence con o sin obinutuzumab en comparación con obinutuzumab más clorambucilo fue de 0,08 [IC del 95% (0,04, 0,15)] y 0,13 [IC del 95% (0,08, 0,21)], respectivamente.

Tabla 8. Análisis de SLP por subgrupos (ensayo ELEVATE-TN)

	Calquence en monoterapia			Calquence + G		
	N	Hazard Ratio	IC del 95%	N	Hazard Ratio	IC del 95%
Todos los pacientes	179	0,20	(0,13, 0,30)	179	0,10	(0,06, 0,17)
Del 17p						
Sí	19	0,20	(0,06, 0,64)	21	0,13	(0,04, 0,46)
No	160	0,20	(0,12, 0,31)	158	0,09	(0,05, 0,17)
Mutación de TP53						
Sí	19	0,15	(0,05, 0,46)	21	0,04	(0,01, 0,22)
No	160	0,20	(0,12, 0,32)	158	0,11	(0,06, 0,20)
Del 17p o/y mutación de TP53						
Sí	23	0,23	(0,09, 0,61)	25	0,10	(0,03, 0,34)
No	156	0,19	(0,11, 0,31)	154	0,10	(0,05, 0,18)
Mutación de IGHV						
Mutado	58	0,69	(0,31, 1,56)	74	0,15	(0,04, 0,52)
No mutado	119	0,11	(0,07, 0,19)	103	0,08	(0,04, 0,16)
Del 11q						
Sí	31	0,07	(0,02, 0,22)	31	0,09	(0,03, 0,26)
No	148	0,26	(0,16, 0,41)	148	0,10	(0,05, 0,20)
Cariotipo complejo						
Sí	31	0,10	(0,03, 0,33)	29	0,09	(0,03, 0,29)
No	117	0,27	(0,16, 0,46)	126	0,11	(0,05, 0,21)

Con datos a largo plazo, la mediana de seguimiento fue de 58,2 meses para el grupo de Calquence + G, 58,1 meses para el grupo de Calquence en monoterapia y 58,2 meses para el grupo de G + Clb. No se alcanzó la mediana de la SLP evaluada por el investigador para Calquence + G y Calquence en monoterapia; y fue de 27,8 meses en el grupo de G + Clb. En el momento más reciente del corte de datos, un total de 72 pacientes (40,7%) aleatorizados originalmente al grupo de G + Clb se cambiaron al grupo de Calquence en monoterapia. La mediana de supervivencia global no se había alcanzado en ningún grupo con un total de 76 muertes: 18 (10,1%) en el grupo de Calquence + G, 30 (16,8%) en el grupo de Calquence en monoterapia y 28 (15,8%) en el grupo de G + Clb.

Tabla 9. Resultados de eficacia según evaluación por el INV en pacientes con LLC (ensayo ELEVATE-TN)

	Calquence más obinutuzumab N = 179	Calquence en monoterapia N = 179	Obinutuzumab más Clorambucilo N = 177
Supervivencia libre de progresión			
Numero de acontecimientos (%)	27 (15,1)	50 (27,9)	124 (70,1)

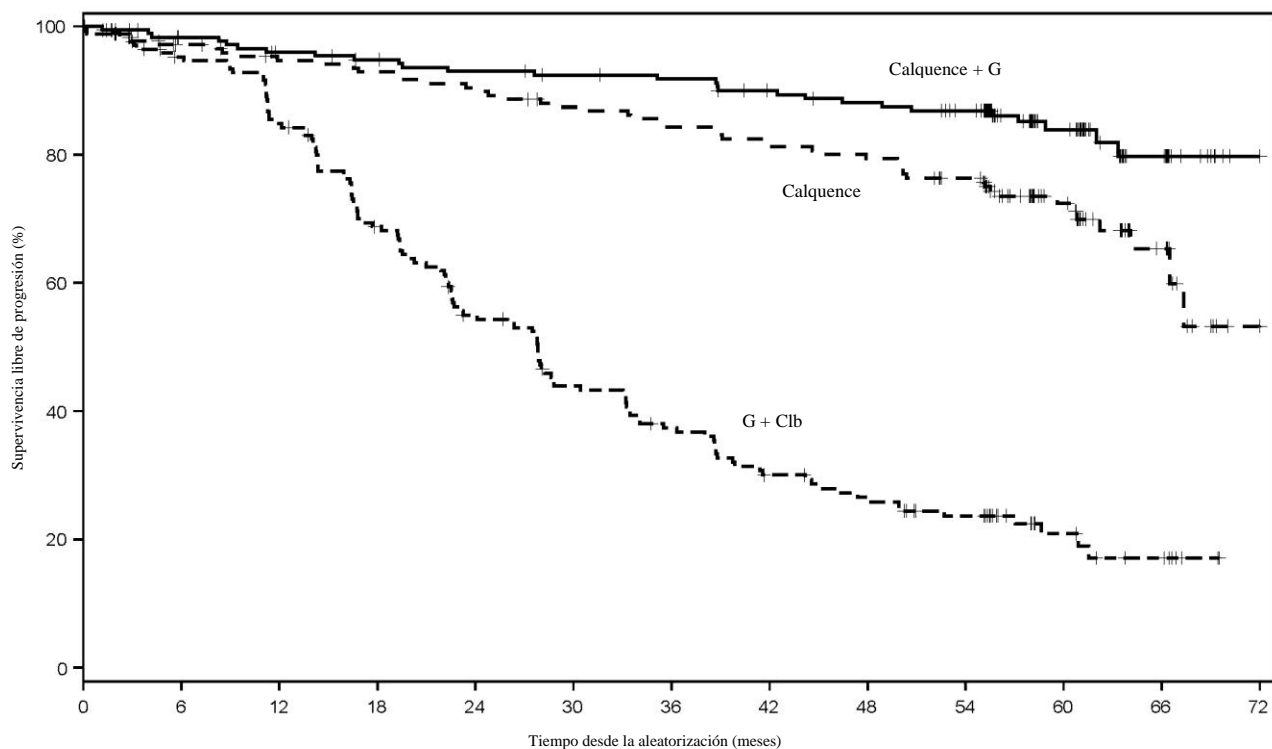
	Calquence más obinutuzumab N = 179	Calquence en monoterapia N = 179	Obinutuzumab más Clorambucilo N = 177
PE, n (%)	14 (7,8)	30 (16,8)	112 (63,3)
Acontecimientos de muerte (%)	13 (7,3)	20 (11,2)	12 (6,8)
Mediana (IC del 95%), meses*	NA	NA (66,5, NA)	27,8 (22,6, 33,2)
HR [†] (IC del 95%)	0,11 (0,07, 0,16)	0,21 (0,15, 0,30)	-
Supervivencia Global			
Acontecimientos de muerte (%)	18 (10,1)	30 (16,8)	28 (15,8)
Hazard Ratio (IC del 95%) [†]	0,55 (0,30, 0,99)	0,98 (0,58, 1,64)	-

IC = intervalo de confianza; HR = hazard ratio; NA = no alcanzado.

*El intervalo de confianza del 95% se basa en la estimación de Kaplan-Meier.

†Estimación basada en el modelo de Riesgos Proporcionales de Cox estratificado para el Hazard Ratio (IC del 95%) estratificado por estado de delección 17p (sí frente a no).

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de SLP evaluada por el INV en pacientes con LLC (ensayo ELEVATE-TN, población ITT)



Mes	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	70
Calquence	179	167	163	158	156	155	153	150	149	146	142	141	137	135	133	130	129	124	120	93	63	39	22	6	1
Calquence + G	179	175	170	168	164	163	160	157	156	156	153	152	151	146	144	141	140	138	133	99	65	39	27	7	1
G + Clb	177	163	156	153	139	125	110	100	86	82	67	66	56	49	44	40	38	31	30	20	13	8	7	2	0

Pacientes con LLC no tratados previamente – Tratamiento de duración fija

Calquence en combinación con venetoclax con o sin obinutuzumab

La seguridad y eficacia de Calquence en combinación con venetoclax con o sin obinutuzumab en la LLC no tratada previamente se evaluó en un ensayo de Fase 3, aleatorizado, multicéntrico y abierto (AMPLIFY) de 867 pacientes. Los pacientes recibieron Calquence más venetoclax, Calquence más venetoclax y obinutuzumab, o quimioinmunoterapia a elección del Investigador, ya sea FCR (fludarabina más ciclofosfamida más rituximab) o BR (bendamustina más rituximab). AMPLIFY incluyó a pacientes no tratados previamente para la LLC sin la mutación del(17p) o TP53 que tenían 18 años o más. El ensayo permitió que los pacientes recibieran antitrombóticos, excepto warfarina y otros antagonistas de la vitamina K.

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

- Calquence más venetoclax (AV): Se administró 100 mg de Calquence dos veces al día desde el Día 1 del Ciclo 1 durante un total de 14 ciclos o hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El Día 1 del Ciclo 3 los pacientes comenzaron el programa de ajuste de dosis de venetoclax de 5 semanas, comenzando con 20 mg y aumentando semanalmente a 50 mg, 100 mg, 200 mg y finalmente a 400 mg una vez al día. Se administró venetoclax durante un total de 12 ciclos. Cada ciclo era de 28 días.
- Calquence más venetoclax más obinutuzumab (AVO): Se administró 100 mg de Calquence dos veces al día desde el Día 1 del Ciclo 1 durante un total de 14 ciclos o hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El Día 1 del Ciclo 3 los pacientes comenzaron el programa de ajuste de dosis de venetoclax de 5 semanas, comenzando con 20 mg y aumentando semanalmente a 50 mg, 100 mg, 200 mg y finalmente a 400 mg una vez al día. Se administró venetoclax durante un total de 12 ciclos. Se administró 1 000 mg de obinutuzumab el Día 1 o el Día 1 y 2 (100 mg el Día 1 y 900 mg el Día 1 o 2), 8 y 15 del Ciclo 2 seguido de 1 000 mg el Día 1 de los Ciclos 3-7. Cada ciclo era de 28 días.
- Quimioinmunoterapia a elección del Investigador (FCR/BR):
 - Fludarabina más ciclofosfamida más rituximab (FCR): Se administró Fludarabina (25 mg/m²) y ciclofosfamida (250 mg/m²) los Días 1-3 hasta un máximo de 6 ciclos. Se administró rituximab a una dosis de 375 mg/m² el Día 1 del Ciclo 1 y 500 mg/m² el Día 1 de los Ciclos 2 hasta 6. Cada ciclo era de 28 días.
 - Bendamustina más rituximab (BR): Se administró bendamustina 90 mg/m² los Días 1 y 2 hasta un máximo de 6 ciclos. Se administró rituximab a una dosis de 375 mg/m² el Día 1 del Ciclo 1 y 500 mg/m² el Día 1 de los Ciclos 2 hasta 6. Cada ciclo era de 28 días.

Los pacientes se estratificaron por edad (> 65 años o ≤ 65 años), estado mutacional de IGHV (mutado frente a no mutado), estadio de Rai (alto riesgo [≥ 3] frente a intermedio y bajo riesgo) y región geográfica (Norteamérica y Europa Occidental frente a otras). En la Tabla 10, se resumen los datos demográficos y las características basales de la enfermedad de la población del ensayo.

Tabla 10. Características basales de los pacientes con LLC no tratados previamente (ensayo AMPLIFY)

Característica	AV N=291	AVO N=286	FCR/BR N=290
Edad, años; mediana (intervalo)	61 (31-84)	61 (29-81)	61 (26-86)
Varones; %	61,2	69,2	63,1
Caucásicos; %	91,1	86,7	86,9
Estado funcional del ECOG de 0-1; %	90,0	95,1	90,3
Mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta la aleatorización (meses)	28,5	26,1	29,6
Enfermedad voluminosa con ganglios ≥ 5 cm; %	38,8	35,0	42,8
Categoría de citogenética/FISH; %			
Deleción de 11q	17,5	19,6	15,9
Cariotipo complejo (3 o más anomalías)	15,5	16,1	14,5
IGHV no mutado; %	57,4	59,1	59,3
Estadio de Rai; %			
0	1,0	0,3	1,4
I	16,2	21,3	21,4
II	35,7	37,8	33,4
III	23,7	17,8	20,3
IV	23,4	22,7	23,4

La variable primaria fue la SLP evaluada por el CRI para el grupo de AV frente al grupo de quimioinmunoterapia a elección del Investigador (FCR/BR) según los criterios de 2018 del IWCLL. Las variables adicionales de eficacia fueron la SLP para el grupo de AVO frente al grupo de quimioinmunoterapia a elección del Investigador (FCR/BR) evaluada por el CRI y la SG en ambos grupos AV frente al grupo de quimioinmunoterapia a elección del Investigador (FCR/BR) y el grupo de AVO frente al grupo de quimioinmunoterapia a elección del Investigador (FCR/BR).

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 11. La curva de Kaplan-Meier para la SLP evaluada por el CRI se muestra en la Figura 2.

Tabla 11. Resultados de eficacia en pacientes con LLC no tratados previamente (ensayo AMPLIFY)

	AV N=291	AVO N=286	FCR/BR ^a N=290
Supervivencia libre de progresión*			
Número de acontecimientos (%)	89 (30,6)	56 (19,6)	95 (32,8)
PE, n (%)	77 (26,5)	23 (8,0)	66 (22,8)
Acontecimientos de muerte (%)	12 (4,1)	33 (11,5)	29 (10,0)
Mediana (IC del 95%), meses	NC (51,1, NC)	NC (NC, NC)	47,6 (43,3, NC)
HR [†] (IC del 95%)	0,65 (0,49, 0,87)	0,42 (0,30, 0,59)	-
Valor p	0,0038	<0,0001	-
Supervivencia Global^b			
Acontecimientos de muerte (%)	23 (7,9)	37 (12,9)	44 (15,2)
HR [†] (IC del 95%)	0,42 (0,25, 0,70) ^c	0,75 (0,48, 1,16)	-

NC= no calculable; IC= intervalo de confianza; PE= progresión de la enfermedad.

*Según la evaluación del CRI.

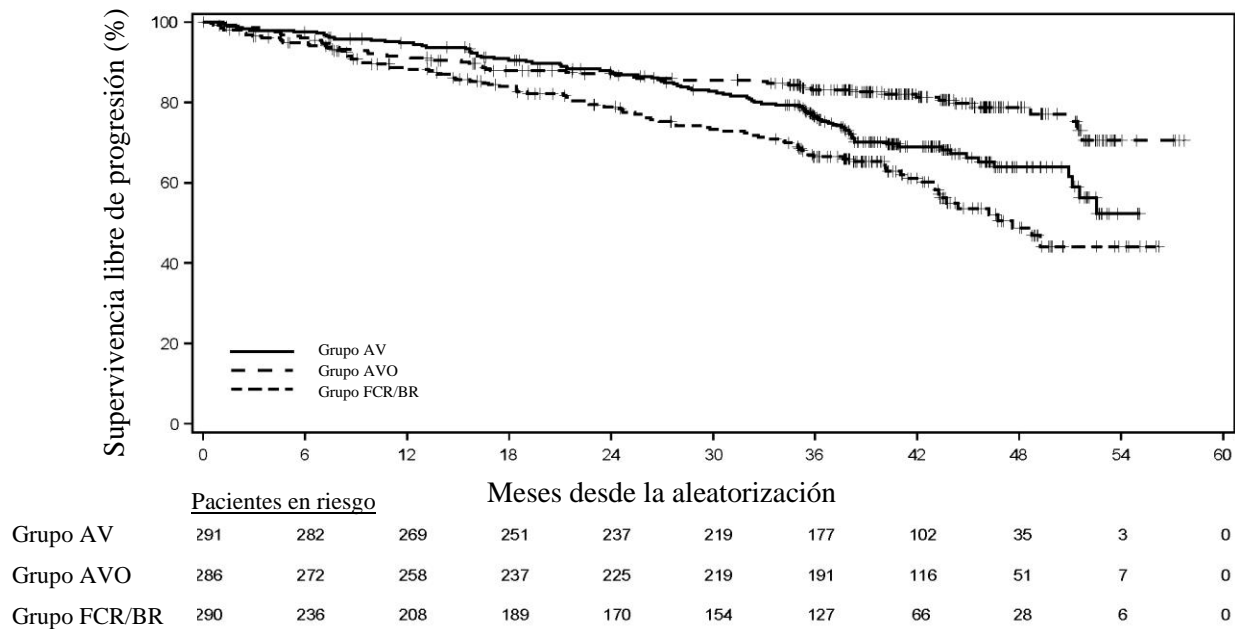
†Basado en el modelo de Riesgos Proporcionales de Cox estratificado.

^aEn base a la elección del Investigador, se planificó que 143 pacientes recibieran FCR y 147 pacientes recibieran BR.

^bDatos de SG a los 6 meses adicionales de seguimiento del análisis intermedio de SLP.

^cEl valor p no es significativo después de ajustar la multiplicidad.

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de SLP evaluada por el CRI en pacientes con LLC (ensayo AMPLIFY, población ITT)



Pacientes con LLC que habían recibido al menos un tratamiento previo.

La seguridad y la eficacia de Calquence en la LLC en recidiva o resistente se evaluó en un estudio de fase 3 aleatorizado, multicéntrico y abierto (ASCEND) de 310 pacientes que habían recibido al menos un tratamiento previo que no incluyó inhibidores de la BCL-2 ni inhibidores del receptor de los linfocitos B. Los pacientes recibieron Calquence en monoterapia o bien idelalisib más rituximab o bendamustina más rituximab a elección del investigador. En el ensayo se permitía el tratamiento con antitrombóticos. Se excluyó a los pacientes que precisaban anticoagulación con warfarina o antagonistas equivalentes de la vitamina K.

Los pacientes fueron aleatorizados en una relación 1:1 para recibir uno de los tratamientos siguientes:

- Calquence 100 mg dos veces al día hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
- A elección del investigador:
 - Idelalisib 150 mg dos veces al día en combinación con rituximab IV (375 mg/m²) el Día 1 del primer ciclo, seguido de 4 dosis de 500 mg/m² IV cada 2 semanas, y después 3 dosis cada 4 semanas hasta un total de 8 perfusiones.
 - Bendamustina 70 mg/m² (Día 1 y 2 de cada ciclo de 28 días) en combinación con rituximab (375 mg/m²/500 mg/m²) el Día 1 de cada ciclo de 28 días durante un máximo de 6 ciclos.

Se estratificaron los pacientes en función del estado de la mutación por delección de 17p (presencia frente a ausencia), el estado funcional del ECOG (0 o 1 frente a 2) y el número de tratamientos previos (1 a 3 frente a 4 o más). Tras la progresión confirmada de la enfermedad, 35 pacientes aleatorizados para recibir

idelalisib más rituximab o bendamustina más rituximab a elección del investigador pasaron a Calquence. En la Tabla 12 se resumen los datos demográficos y las características basales de la enfermedad de la población del ensayo.

Tabla 12. Características basales de los pacientes con LLC (ensayo ASCEND)

Característica	Calquence en monoterapia N = 155	Idelalisib + rituximab o bendamustina + rituximab a elección del investigador N = 155
Edad, años; mediana (intervalo)	68 (32-89)	67 (34-90)
Varones; %	69,7	64,5
Caucásicos; %	93,5	91,0
Estado funcional del ECOG; %		
0	37,4	35,5
1	50,3	51,0
2	12,3	13,5
Mediana del tiempo desde el diagnóstico (meses)	85,3	79,0
Enfermedad voluminosa con ganglios ≥ 5 cm; %	49,0	48,4
Mediana de número de tratamientos previos para la LLC (intervalo)	1 (1-8)	2 (1-10)
Número de tratamientos previos para la LLC; %		
1	52,9	43,2
2	25,8	29,7
3	11,0	15,5
≥ 4	10,3	11,6
Categoría de citogenética/FISH; %		
Deleción de 17p	18,1	13,5
Deleción de 11q	25,2	28,4
Mutación de TP53	25,2	21,9
IGHV no mutado	76,1	80,6
Cariotipo complejo (3 o más anomalías)	32,3	29,7
Estadio de 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

La variable primaria fue la SLP evaluada por el CRI según los criterios de 2008 del IWCLL con la incorporación de la aclaración sobre la linfocitosis inducida por fármacos (Cheson 2012). Con una mediana de seguimiento de 16,1 meses, la SLP en el grupo de Calquence mostró una reducción estadísticamente significativa del 69% en el riesgo de muerte o progresión de los pacientes. En la Tabla 13 se presentan los resultados de eficacia. La curva de Kaplan-Meier para SLP se presenta en la Figura 3.

Tabla 13. Resultados de eficacia según evaluación por el CRI en pacientes con LLC (ensayo ASCEND)

	Calquence en monoterapia N = 155	Idelalisib + rituximab o bendamustina + rituximab a elección del investigador N = 155
Supervivencia libre de progresión*		
Número de acontecimientos (%)	27 (17,4)	68 (43,9)
PE, n (%)	19 (12,3)	59 (38,1)
Episodios de muerte (%)	8 (5,2)	9 (5,8)
Mediana (IC del 95%), meses	NA	16,5 (14,0, 17,1)
HR [†] (IC del 95%)	0,31 (0,20, 0,49)	
Valor <i>p</i>	< 0,0001	
Estimación a los 15 meses, % (IC del 95%)	82,6 (75,0, 88,1)	54,9 (45,4, 63,5)
Supervivencia global^a		
Acontecimientos de muerte (%)	15 (9,7)	18 (11,6)
Hazard Ratio (IC del 95%) [†]	0,84 (0,42,1,66)	-
Mejor tasa de respuesta global* (RC + RCi + RPn + RP)**		
TRG, n (%) (IC del 95%)	126 (81,3) (74,4, 86,6)	117 (75,5) (68,1, 81,6)
Valor <i>p</i>	0,2248	-
RC, n (%)	0	2 (1,3)
RP, n (%)	126 (81,3)	115 (74,2)
Duración de la respuesta (DR)		
Mediana (IC del 95%), meses	NA	13,6 (11,9, NA)

IC = intervalo de confianza; HR = hazard ratio; NA = no alcanzado; RC = respuesta completa; RCi= respuesta completa con una recuperación incompleta del recuento sanguíneo; RPn = respuesta parcial nodular; RP = respuesta parcial; PE = progresión de la enfermedad.

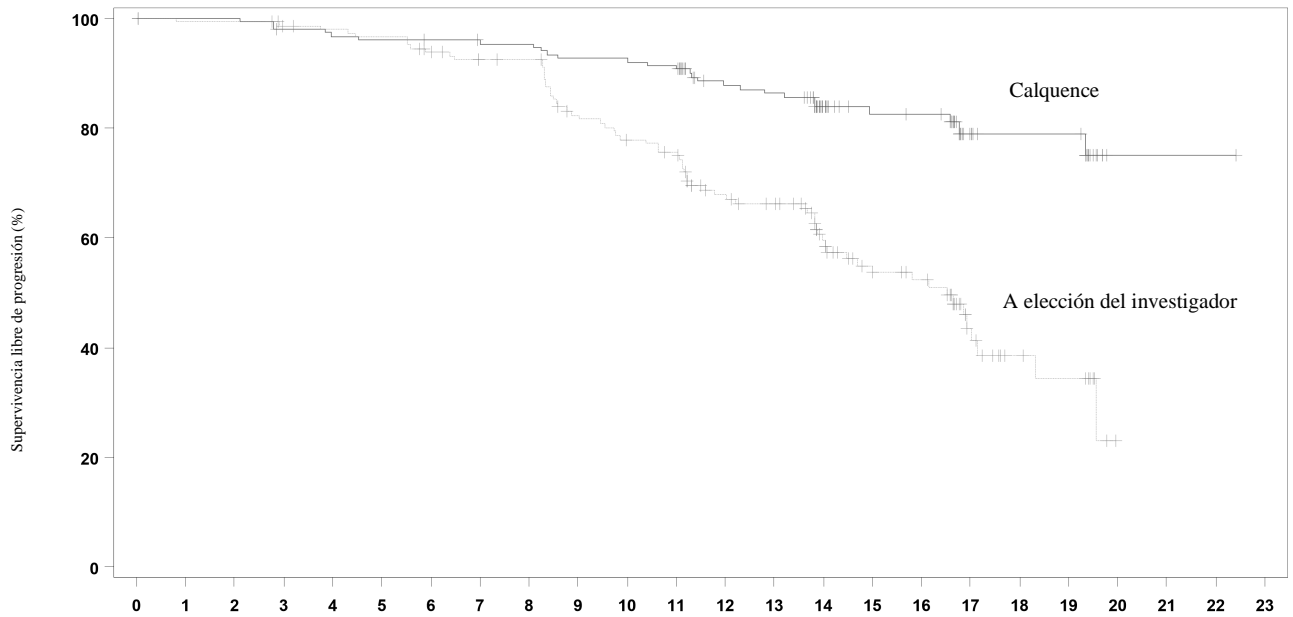
*Según la evaluación del CRI.

^a Mediana de SG no alcanzada en ninguno de los dos grupos. *p* < 0,6089 para la SG.

**RCi y la RPn tienen valores de 0.

[†]Basado en un modelo de riesgos proporcionales estratificados de Cox

Figura 3. Curva de Kaplan-Meier de SLP evaluada por el CRI en pacientes con LLC (ensayo ASCEND, población ITT)



Tiempo desde la aleatorización (meses)

Número de pacientes en riesgo																								
Mes	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
A elección del investigador	155	150	150	146	144	142	136	130	129	112	105	101	82	77	56	44	39	18	10	8	0			

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

Tabla 14. Análisis de subgrupos de SLP evaluada por el CRI (ensayo ASCEND)

	Calquence en monoterapia		
	N	Hazard Ratio	IC del 95%
Todos los pacientes	155	0,30	(0,19, 0,48)
Del 17p			
Sí	28	0,21	(0,07, 0,68)
No	127	0,33	(0,21, 0,54)
Mutación de TP53			
Sí	39	0,24	(0,11, 0,56)
No	113	0,33	(0,20, 0,57)
Del 17p o mutación de TP53			
Sí	45	0,21	(0,09, 0,48)
No	108	0,36	(0,21, 0,61)
Mutación de IGHV			
Mutado	33	0,32	(0,11, 0,94)
No mutado	118	0,32	(0,19, 0,52)
Del 11q			
Sí	39	0,28	(0,11, 0,70)
No	116	0,31	(0,19, 0,53)
Cariotipo complejo			
Sí	50	0,32	(0,16, 0,63)
No	97	0,23	(0,12, 0,44)

En el análisis final, con una mediana de seguimiento de 46,5 meses para Calquence y 45,3 meses para IR/BR, se observó una reducción del 72% en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte evaluado por el investigador para los pacientes en el grupo de Calquence. La mediana de SLP evaluada por el investigador no se alcanzó para Calquence y fue de 16,8 meses para IR/BR. En la Tabla 15 se presentan los resultados de eficacia con evaluación según el Investigador (INV). En la Figura 4 se muestra la curva de Kaplan-Meier de SLP evaluada por el INV.

Tabla 15. Resultados de eficacia en el análisis final según evaluación por el INV en pacientes con LLC (ensayo ASCEND)

	Calquence en monoterapia N = 155	Idelalisib + rituximab o bendamustina + rituximab a elección del investigador N = 155
Supervivencia libre de progresión*		
Número de acontecimientos (%)	62 (40,0)	119 (76,8)
PE, n (%)	43 (27,7)	102 (65,8)
Acontecimientos de muerte (%)	19 (12,3)	17 (11,0)
Mediana (IC del 95%), meses	NA	16,8 (14,1, 22,5)
HR [†] (IC del 95%)	0,28 (0,20, 0,38)	
Supervivencia global ^a		
Acontecimientos de muerte (%)	41 (26,5)	54 (34,8)
Hazard Ratio (IC del 95%) [†]	0.69 (0.46, 1.04)	-

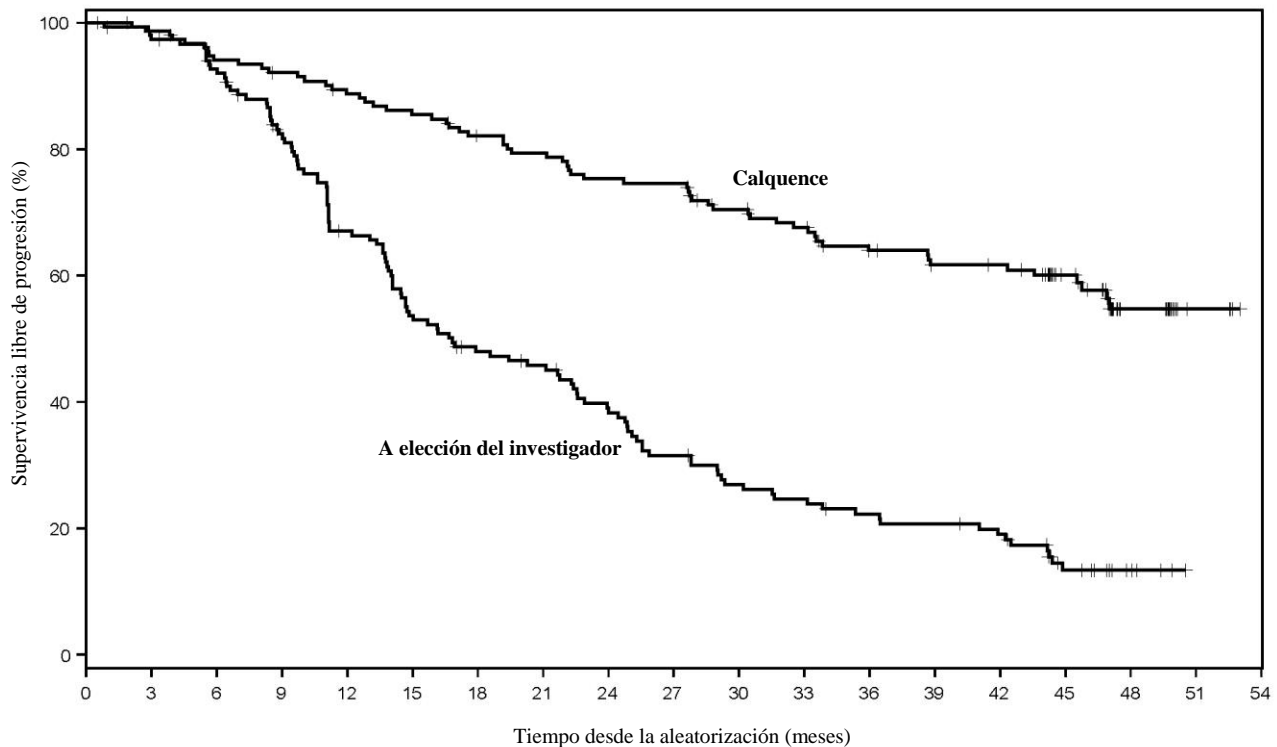
IC=intervalo de confianza; HR=hazard ratio; NA=no alcanzado; PE=progresión de la enfermedad.

*Según la evaluación del INV.

^a Mediana de SG no alcanzada en ninguno de los dos grupos. $p=0,0783$ para la SG.

[†]Basado en un modelo de riesgos proporcionales estratificados de Cox.

Figura 4. Curva de Kaplan-Meier de SLP evaluada por el INV en el análisis final en pacientes con LLC (ensayo ASCEND)



Mes	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54
Calquence	155	151	143	139	133	128	121	117	111	110	100	94	85	80	79	52	21	4	0
A elección del investigador	155	147	138	118	95	76	66	62	52	42	35	32	28	26	23	12	5	0	

Los resultados de SLP evaluada por el investigador en el análisis final para Calquence fueron consistentes en todos los subgrupos, incluidos aquellos con características de alto riesgo, y fueron consistentes con el análisis primario.

Pacientes con LCM no tratados previamente

La seguridad y eficacia de Calquence en pacientes con LCM no tratados previamente se evaluó en ECHO, un ensayo de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico. ECHO incluyó a 598 pacientes de 65 años o más con LCM confirmado que no habían sido tratados previamente. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 en 2 grupos para recibir:

- Grupo de Calquence más bendamustina y rituximab (Calquence + BR): Se administró 100 mg de Calquence dos veces al día desde el Día 1 del Ciclo 1, de forma continua. Se administró bendamustina, 90 mg/m², por vía intravenosa durante 30 minutos los Días 1 y 2 de cada uno de los seis ciclos de 28 días; y rituximab, 375 mg/m², por vía intravenosa el Día 1 de cada ciclo de los seis ciclos de 28 días. Calquence + BR se administró durante un máximo de 6 ciclos de tratamiento (tratamiento de inducción).
- Grupo de placebo más bendamustina y rituximab (Placebo + BR): se administró placebo dos veces al día desde el Día 1 del Ciclo 1, de forma continua. Se administró bendamustina, 90 mg/m², por vía intravenosa durante 30 minutos los Días 1 y 2 de cada uno de los seis ciclos de 28 días; y rituximab, 375 mg/m², por vía intravenosa el Día 1 de cada ciclo de los seis ciclos de 28 días. Se

administró placebo + BR durante un máximo de 6 ciclos de tratamiento (tratamiento de inducción).

Calquence o placebo se administró de forma continua hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Después del tratamiento de inducción, los pacientes que alcanzaron una respuesta (RP o RC) recibieron mantenimiento con rituximab 375 mg/m² el Día 1 de ciclos alternos durante un máximo de 12 dosis adicionales hasta el Ciclo 30. Los pacientes aleatorizados al grupo de placebo + BR que habían confirmado progresión de la enfermedad eran candidatos para pasar a la monoterapia con Calquence a una dosis de 100 mg dos veces al día hasta su segunda progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La aleatorización de los pacientes se estratificó por región geográfica (Norteamérica frente a Europa Occidental frente a Otras) y por puntuación del MIPI (Índice Pronóstico Internacional del Linfoma de Células del Manto) simplificado (0-3 frente a 4-5 frente a 6-11).

La mediana de edad fue de 71 años (65-86), el 70,7% eran hombres, el 78,3% eran Caucásicos, el 93,1% tenían un estado funcional del ECOG de 0-1. La puntuación del MIPI simplificado fue baja (0-3) en el 33,1%, intermedia (4-5) en el 42,8% y alta (6-11) en el 24,1% de los pacientes. Un total del 37,7% de los pacientes presentaban una masa tumoral ≥ 5 cm y el 86% presentaba la enfermedad en estadio IV de Ann Arbor. Se observaron variantes agresivas del LCM como formas blastoides y pleomórficas en el 7,7% y 5,5% de los pacientes respectivamente. Un total de 47,8% de los pacientes tenían una puntuación Ki-67 $\geq 30\%$. Las características basales fueron similares en ambos grupos.

La variable primaria fue la supervivencia libre de progresión (SLP), evaluada por un Comité de Revisión Independiente (CRI) según la Clasificación de Lugano de 2014 para el linfoma no Hodgkin (LNH) en sujetos con LCM no tratados previamente. Además, la tasa de respuesta global (TRG) también fue evaluada por un CRI.

La SLP evaluada por el CRI se evaluó con una mediana de seguimiento de 49,8 meses.

Con un seguimiento adicional de 6 meses desde el análisis primario de la SLP y una mediana de seguimiento de 63,0 meses, la mediana de la supervivencia global no se había alcanzado en ninguno de los grupos. Hubo un total de 218 muertes: 105 (35,1%) en el grupo de Calquence + BR y 113 (37,8%) en el grupo de placebo + BR. Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 16. Las curvas de Kaplan-Meier para la SLP se muestran en la Figura 5.

Tabla 16. Resultados de eficacia en pacientes con LCM no tratados previamente en el ensayo ECHO

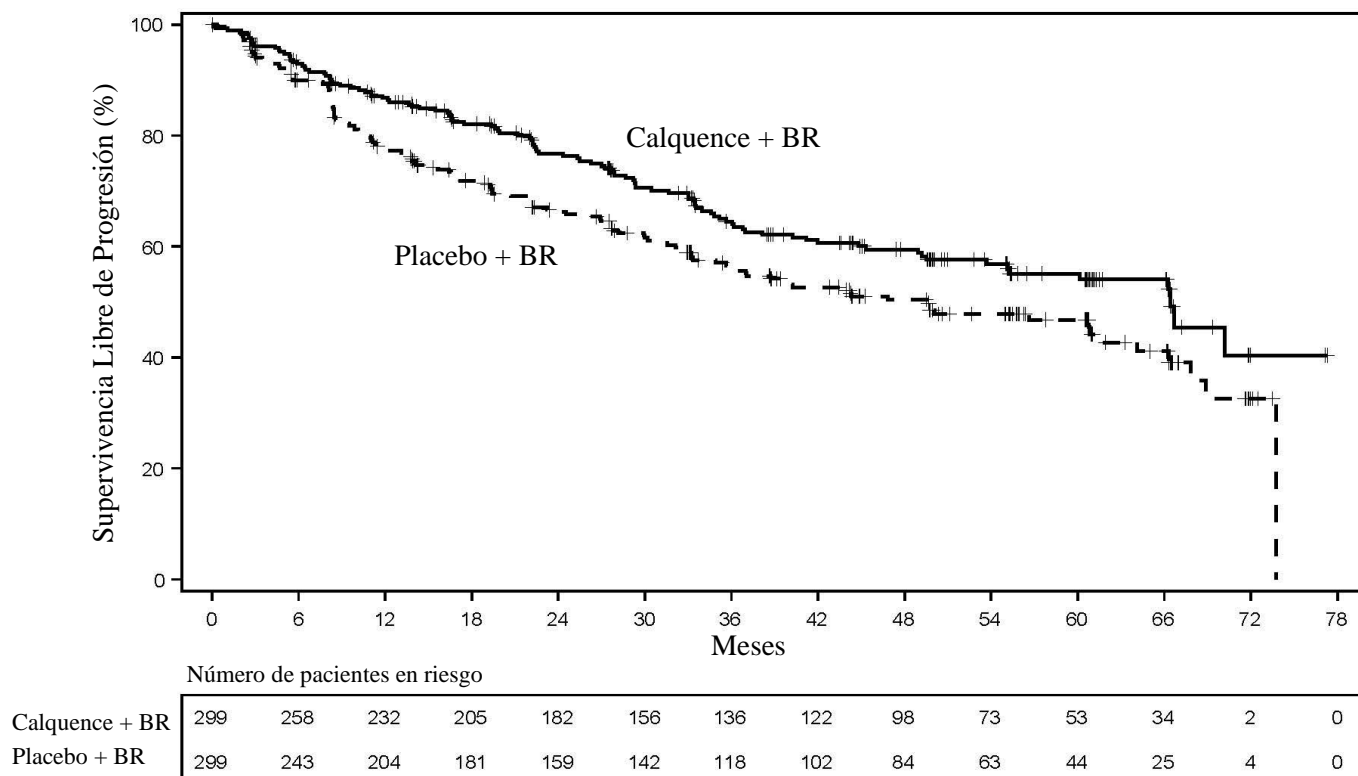
	Calquence + BR N=299	Placebo + BR N=299
SLP evaluada por el CRI		
Mediana (IC del 95%)	66,4 (55,1, NE)	49,6 (36,0, 64,1)
HR (IC del 95%) (estratificado)*	0,73 (0,57, 0,94)	
Valor p‡	0,0160	
TRG evaluada por el CRI		
RC + RP n (%)	272 (91,0)	263 (88,0)
IC del 95%	87,3, 93,8	83,9, 91,3
RC n (%)	199 (66,6)	160 (53,5)
RP n (%)	73 (24,4)	103 (34,4)
Valor p	0,2196	-

HR = hazard ratio, RC = respuesta completa, RP = respuesta parcial, NE = no evaluable

*Estratificado por factores de estratificación de la aleatorización: Regiones Geográficas (Norteamérica, Europa Occidental, Otras) y puntuación del MIPI simplificado (bajo riesgo [0 a 3], riesgo intermedio [4 a 5], alto riesgo [6 a 11]) recopilada a través del IXRS. Estimación basada en el modelo de Riesgos Proporcionales de Cox estratificado para el hazard ratio (IC del 95%).

‡Estimación basada en la prueba del orden logarítmico estratificada para el valor p.

Figura 5. Curva de Kaplan-Meier de SLP evaluada por el CRI en pacientes con LCM no tratados previamente (ensayo ECHO)



Pacientes con LCM que habían recibido al menos un tratamiento previo

La seguridad y eficacia de Calquence en el LCM se evaluaron en un ensayo de Fase 2 abierto, multicéntrico y de un solo grupo (ACE-LY-004) de 124 pacientes tratados previamente. Todos los pacientes recibieron Calquence 100 mg por vía oral dos veces al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El ensayo no incluyó pacientes que hubieran recibido tratamiento previo con inhibidores de BTK o BCL-2. La variable primaria fue la tasa de respuesta global (TRG) evaluada por el investigador según la clasificación de Lugano para el linfoma no Hodgkin (LNH). La Duración de la Respuesta (DR) fue una medida adicional del resultado. Los resultados de eficacia en el análisis final (54 meses) se presentan en la Tabla 17.

En el análisis final, la mediana de la edad fue de 68 (intervalo de 42 a 90) años, el 79,8% eran hombres y el 74,2% eran caucásicos. Al inicio, el 92,8% de los pacientes tenían un estado funcional ECOG de 0 o 1. La mediana de tiempo desde el diagnóstico fue de 46,3 meses y la mediana del número de tratamientos previos fue de 2 (intervalo de 1 a 5), incluyendo un 17,7% de trasplante de células madre previo. Los regímenes previos más frecuentes fueron los basados en CHOP (51,6%) y ARA-C (33,9%). Al inicio, el 37,1% de los pacientes tenían al menos un tumor con un diámetro máximo ≥ 5 cm, el 72,6% tenía afectación extraganglionar, incluyendo un 50,8% con afectación de la médula ósea. La puntuación del

MIPI simplificado (que incluye la edad, la puntuación del ECOG y la lactato deshidrogenasa y el recuento de leucocitos basales) fue intermedia en el 43,5% y alta en el 16,9% de los pacientes.

Tabla 17. TRG y DR en pacientes con LCM (ACE-LY-004) a los 54 meses en el análisis final

	Evaluación del Investigador a los 54 meses N=124 n (%) (IC* del 95%)
Tasa de Respuesta Global (TRG)	
Tasa de Respuesta Global	101 (81,5%) (73,5, 87,9)
Respuesta Completa	59 (47,6%) (38,5, 56,7)
Respuesta Parcial	42 (33,9%) (25,6, 42,9)
No Evaluable [†]	3 (2,4%) (0,5, 6,9)
Duración de la Respuesta (DR)	
Mediana (meses)	28,6 (17,5, 39,1)
IC=Intervalo de Confianza *Intervalo de confianza binomial exacto del 95%. †Incluye sujetos sin ninguna evaluación adecuada de la enfermedad posterior al inicio.	

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Calquence en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento de neoplasias de células B maduras (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se ha estudiado la farmacocinética (FC) de acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862, en sujetos sanos y pacientes con neoplasias malignas de linfocitos B. Acalabrutinib presenta proporcionalidad con la dosis, y la farmacocinética de acalabrutinib y de ACP-5862 es prácticamente lineal en el intervalo de dosis de 75 a 250 mg. El modelo de farmacocinética poblacional indica que la farmacocinética de acalabrutinib y de ACP-5862 es similar en los pacientes con diferentes neoplasias malignas de linfocitos B. A la dosis recomendada de 100 mg dos veces al día en pacientes con neoplasias malignas de linfocitos B (incluida LLC), la media geométrica del área bajo la curva de concentración plasmática diaria a lo largo del tiempo (AUC_{24h}) y de la concentración plasmática máxima (C_{max}) en el estado estacionario fue de 1 679 ng•h/ml y 438 ng/ml, respectivamente, para acalabrutinib y de 4 166 ng•h/ml y 446 ng/ml, respectivamente para ACP-5862.

Se ha demostrado que los comprimidos de Calquence y las cápsulas de Calquence son bioequivalentes. Los comprimidos de Calquence contienen maleato de acalabrutinib, una sal de acalabrutinib que muestra una mayor solubilidad a pH alto que acalabrutinib base, que es el principio activo de las cápsulas de Calquence. Los comprimidos de Calquence tienen por tanto, una mejor absorción cuando se combinan con reductores del ácido.

Absorción

El tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración plasmática máxima ($T_{\text{máx}}$) fue de 0,2-3,0 horas para acalabrutinib y de 0,5-4,0 horas para ACP-5862. La biodisponibilidad absoluta de Calquence fue del 25%.

Efecto de los alimentos sobre acalabrutinib

En sujetos sanos, la administración de una dosis única de un comprimido de 100 mg de acalabrutinib con una comida rica en grasas y calorías (aproximadamente 918 calorías, 59 gramos de hidratos de carbono, 59 gramos de grasas y 39 gramos de proteínas) no afectó al AUC media en comparación con la administración en ayunas. La $C_{\text{máx}}$ resultante disminuyó un 54% y el $T_{\text{máx}}$ se retrasó entre 1 y 2 horas.

Distribución

La unión reversible a las proteínas plasmáticas humanas fue del 99,4% para acalabrutinib y del 98,8% para ACP-5862. La media del cociente sangre/plasma *in vitro* fue de 0,8 para acalabrutinib y de 0,7 para ACP-5862. El volumen de distribución medio en el estado estacionario (V_{e}) fue de aproximadamente 34 L para acalabrutinib.

Biotransformación y metabolismo

In vitro, acalabrutinib se metaboliza principalmente a través de las enzimas CYP3A y, en menor medida, por conjugación con glutatión e hidrólisis de amidas. ACP-5862 es el principal metabolito identificado en el plasma y se metaboliza principalmente por oxidación mediada por CYP3A, con una media geométrica de exposición (AUC) entre 2 y 3 veces mayor que la exposición a acalabrutinib. El ACP-5862 es aproximadamente un 50% menos potente que el acalabrutinib en lo que respecta a la inhibición de la BTK.

Los estudios *in vitro* indican que acalabrutinib no inhibe las enzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 o UGT2B7 a concentraciones clínicamente relevantes y es poco probable que afecte a la eliminación de los sustratos de estas enzimas CYP.

Los estudios *in vitro* indican que ACP-5862 a las concentraciones clínicamente relevantes no inhibe las enzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5, UGT1A1 o UGT2B7 y es poco probable que afecte a la eliminación de los sustratos de estas enzimas CYP.

Interacciones con proteínas transportadoras

Los estudios *in vitro* indican que acalabrutinib y ACP-5862 son sustratos de la gp-P y de la BCRP. Sin embargo, en la administración concomitante con inhibidores de la BCRP es poco probable que se produzcan interacciones farmacológicas clínicamente relevantes. La administración concomitante con un inhibidor de OATP1B1/1B3 (600 mg de rifampicina, dosis única) aumentó en 1,2 y 1,4 veces la $C_{\text{máx}}$ y el AUC de acalabrutinib ($N = 24$, sujetos sanos), respectivamente, lo que carece de relevancia clínica.

Acalabrutinib y ACP-5862 a concentraciones clínicamente relevantes no inhiben las proteínas gp-P, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 y MATE2-K. A concentraciones clínicamente relevantes, acalabrutinib puede inhibir la BCRP intestinal, mientras que ACP-5862 puede inhibir la MATE1 (ver sección 4.5). Acalabrutinib no inhibe la MATE1, mientras que ACP-5862 a concentraciones clínicamente relevantes no inhibe la BCRP.

Eliminación

Tras administrar una dosis única oral de un comprimido 100 mg de acalabrutinib, la media geométrica de la semivida de eliminación terminal ($t_{1/2}$) de acalabrutinib fue de 1,4 horas. La $t_{1/2}$ del metabolito activo, el ACP-5862, fue de 6,6 horas aproximadamente.

El aclaramiento oral aparente (CL/F) medio fue de 134 l/h para acalabrutinib y de 22 l/h para ACP-5862 en pacientes con neoplasias malignas de linfocitos B.

Tras la administración de una sola dosis radiomarcada de 100 mg [^{14}C]-acalabrutinib a sujetos sanos, el 84% de la dosis se recuperó en las heces y el 12%, en la orina; menos del 2% de la dosis se excretó como acalabrutinib inalterado.

Poblaciones especiales

Según el análisis farmacocinético poblacional, la edad (> 18 años), el sexo, la raza (caucásica, afroamericana) y el peso corporal no tuvieron efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862.

Población pediátrica

No se han realizado estudios farmacocinéticos con Calquence en pacientes menores de 18 años.

Insuficiencia renal

La eliminación renal de acalabrutinib es mínima. No se han realizado estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal.

Según un análisis de farmacocinética poblacional, no se observaron diferencias farmacocinéticas clínicamente relevantes en 408 sujetos con insuficiencia renal leve (filtración glomerular estimada [FGe] mediante la fórmula MDRD de 60 a 89 ml/min/1,73 m²) y 109 sujetos con insuficiencia renal moderada (FGe de 30 a 59 ml/min/1,73 m²) en comparación con 192 sujetos con función renal normal (FGe igual o superior a 90 ml/min/1,73 m²). No se ha caracterizado la farmacocinética de acalabrutinib en pacientes con insuficiencia renal grave (FGe inferior a 29 ml/min/1,73 m²) ni con insuficiencia renal que requiera diálisis. En los ensayos clínicos no se incluyeron pacientes con valores de creatinina superiores a 2,5 veces el LSN del laboratorio local (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

Acalabrutinib se metaboliza en el hígado. En estudios específicos en sujetos con insuficiencia hepática (IH), la exposición a acalabrutinib (AUC) en sujetos con insuficiencia hepática leve (N=6) (clase A de Child-Pugh), moderada (N=6) (clase B de Child-Pugh) y grave (N=8) (clase C de Child-Pugh) aumentó en 1,9, 1,5 y 5,3 veces, respectivamente, en comparación con los sujetos con función hepática normal (N=6). Sin embargo, los sujetos del grupo de IH moderada no se vieron afectados de manera significativa en los marcadores relevantes de la capacidad de eliminación de medicamentos, por lo que es probable que el efecto del daño hepático moderado haya sido subestimado en este estudio. Según un análisis farmacocinético poblacional, no se observaron diferencias clínicamente relevantes entre los sujetos con insuficiencia hepática leve (N=79) o moderada (N=6) (bilirrubina total entre 1,5 y 3 veces el LSN y cualquier AST) en comparación con los sujetos con función hepática normal (N=613) (bilirrubina total y AST dentro del LSN) (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con acalabrutinib.

Genotoxicidad/Mutagenicidad/Fototoxicidad

Acalabrutinib no fue mutagénico en un ensayo de mutación inversa en bacterias, un ensayo *in vitro* de aberraciones cromosómicas y un ensayo *in vivo* de análisis de micronúcleos en médula ósea de ratón.

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

Toxicidad a dosis repetida

Se han observado anomalías microscópicas de intensidad mínima o leve en el páncreas (hemorragia, pigmentación, inflamación y fibrosis de islotes) con todos los niveles de dosis en ratas. En estudios en ratas de hasta 6 meses de duración con una Dosis Máxima sin Efecto Adverso Observado (NOAEL) de 30 mg/kg/día se observaron hallazgos no adversos de intensidad mínima o leve en los riñones (basofilia tubular, regeneración tubular e inflamación). La exposición media (AUC) a la NOAEL en ratas macho y hembra corresponde a 0,6 y 1 veces, respectivamente, la exposición clínica con la dosis recomendada de 100 mg dos veces al día, respectivamente. La dosis mínima con efecto adverso observado (LOAEL) con la que se observaron anomalías reversibles renales (degeneración tubular moderada) y hepáticas (necrosis de hepatocitos individuales) en el estudio de administración prolongada en ratas fue de 100 mg/kg/día y proporcionó un margen de exposición 4,2 veces mayor que la exposición clínica con la dosis recomendada de 100 mg dos veces al día. En estudios de 9 meses de duración en perros, el NOAEL fue de 10 mg/kg/día correspondiente a una exposición 3 veces el AUC clínico a la dosis clínica recomendada. Se observó una degeneración tubular mínima en el riñón, ligeras disminuciones en el peso del bazo y disminuciones transitorias mínimas o leves de la masa de glóbulos rojos y aumentos de la ALT y la ALP a 30 mg/kg/día (9 veces el AUC clínico) en perros. Se observó toxicidad cardíaca en ratas (hemorragia miocárdica, inflamación y necrosis) y en perros (inflamación perivascular/vascular) solo en los animales que fallecieron durante el estudio con dosis superiores a la dosis máxima tolerada (DMT). La exposición en las ratas y en perros con anomalías cardíacas fue al menos 6,8 veces y 25 veces el AUC clínico, respectivamente. No pudo evaluarse la reversibilidad de los hallazgos cardíacos porque estos solo se produjeron con dosis superiores a la DMT.

Toxicidad para la reproducción

No se observaron efectos sobre la fertilidad en ratas macho o hembra con exposiciones 10 y 9 veces superiores a la AUC clínica con la dosis recomendada, respectivamente.

No se observaron efectos sobre el desarrollo y la supervivencia embrionofetales en ratas gestantes con exposiciones aproximadamente 9 veces el AUC en pacientes con la dosis recomendada de 100 mg dos veces al día. En dos estudios sobre la reproducción de las ratas, se observó una distocia (parto prolongado/difícil) a exposiciones > 2,3 veces la exposición clínica a 100 mg dos veces al día. Se confirmó la presencia de acalabrutinib y de su metabolito activo en el plasma de fetos de rata. El acalabrutinib y su metabolito activo estaban presentes en la leche de ratas lactantes.

En un estudio embrio-fetal en conejas gestantes se observó disminución del peso corporal fetal y retraso de la osificación con niveles de exposición que produjeron toxicidad materna y que fueron 2,4 veces mayores que la AUC en humanos con la dosis recomendada.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Manitol (E421)
Celulosa microcristalina (E460)
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (E463)
Estearil fumarato de sodio

Recubrimiento del comprimido

Hipromelosa (E464)
Copovidona
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol
Triglicéridos de cadena media
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de aluminio/aluminio, con símbolos de sol/luna, que contienen 8 o 10 comprimidos recubiertos con película. Cajas con 56 o 60 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1479/003
EU/1/20/1479/004

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 05/noviembre/2020
Fecha de la última renovación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES RELATIVAS AL USO SEGURO Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Suecia

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSS)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CARTONAJE 100 MG CÁPSULA****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Calquence 100 mg cápsulas duras
acalabrutinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 100 mg de acalabrutinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Cápsulas duras
56 cápsulas duras
60 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Tragar entera.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1479/001 56 cápsulas duras
EU/1/20/1479/002 60 cápsulas duras

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

calquence

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER 100 MG CÁPSULA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CALQUENCE 100 mg cápsulas
acalabrutinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Símbolos de sol/luna

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CARTONAJE 100 MG COMPRIMIDO****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Calquence 100 mg comprimidos recubiertos con película
acalabrutinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de acalabrutinib (como maleato de acalabrutinib).

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimidos recubiertos con película
56 comprimidos recubiertos con película
60 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Tragar entero.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1479/003 56 comprimidos recubiertos con película
EU/1/20/1479/004 60 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

calquence

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER 100 MG COMPRIMIDO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CALQUENCE 100 mg comprimidos
acalabrutinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Símbolos de sol/luna

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Calquence 100 mg cápsulas duras acalabrutinib

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto (ver sección 4).

Contenido del prospecto:

1. Qué es Calquence y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Calquence
3. Cómo tomar Calquence
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Calquence
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Calquence y para qué se utiliza

Qué es Calquence

- Calquence contiene el principio activo akalabrutinib.
- Pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la tirosina-quinasa de Bruton (BTK).

Para qué se utiliza Calquence

Calquence se utiliza para tratar a adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC).

La LLC es un cáncer de los glóbulos blancos de la sangre llamados linfocitos B (o células B). Estas células forman parte del sistema inmune (las defensas del cuerpo).

Calquence se utiliza para tratar a adultos con linfoma de células del manto (LCM).

El LCM es un tipo de cáncer de la sangre que afecta a los ganglios linfáticos.

Cómo funciona Calquence

Calquence actúa bloqueando la BTK, una proteína del cuerpo que ayuda a estas células cancerosas a crecer y sobrevivir. Al bloquear la BTK, Calquence ayuda a matar y puede reducir el número de células cancerosas lo que puede frenar el empeoramiento de la enfermedad.

Si tiene alguna pregunta sobre cómo actúa Calquence o por qué se le ha recetado este medicamento, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Calquence

No tome Calquence:

- Si es alérgico al acalabrutinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Si tiene dudas, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Calquence.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Calquence si usted:

- ha tenido alguna vez hematomas o hemorragias anormales o está tomando algún medicamento que aumente el riesgo de hemorragia (ver sección 4 “Posibles efectos adversos”).
- tiene una infección (ver sección 4 “Posibles efectos adversos”).
- se ha sometido recientemente a una intervención quirúrgica o está a punto de hacerlo. Su médico podrá interrumpir el tratamiento con Calquence antes y después de un procedimiento médico, quirúrgico o dental.
- alguna vez ha tenido hepatitis B (una infección del hígado) – esto es porque Calquence podría volver a activar la hepatitis B, por lo que su médico buscará signos de reaparición de esta infección (ver sección 4 “Posibles efectos adversos”).
- tiene o ha tenido alguna vez un latido cardíaco irregular (ver sección 4 “Posibles efectos adversos”).

Consulte a su médico si desarrolla una nueva lesión o cualquier cambio en la apariencia de un área de la piel, ya que tiene un alto riesgo de desarrollar cáncer de piel, ver sección 4. Use protección solar y realice examen regular de la piel.

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

Niños y adolescentes

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

Otros medicamentos y Calquence

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

- antibióticos para infecciones bacterianas – como claritromicina
- medicamentos para las infecciones por hongos – como posaconazol, itraconazol o voriconazol
- ketoconazol – un medicamento para cuando el organismo produce demasiado cortisol (síndrome de Cushing)
- medicamentos para la infección por el VIH – como indinavir y ritonavir
- medicamentos para la hepatitis C – como telaprevir
- rifampicina – un antibiótico para las infecciones bacterianas (tuberculosis)
- ergotamina – un medicamento para las migrañas
- conivaptán – un medicamento para los niveles bajos de sodio en sangre
- metformina – un medicamento para los niveles elevados de azúcar en la sangre
- ciclosporina – un medicamento para prevenir el rechazo de órganos
- medicamentos para las convulsiones o la epilepsia – como carbamazepina o fenitoína
- pimozida – un medicamento utilizado para el síndrome de Tourette (afección que causa movimientos incontrolados y emisiones repentinas de palabras y sonidos)

- hipérico (hierba de San Juan) – un medicamento a base de plantas que se utiliza para la depresión
- teofilina – un medicamento utilizado para los pitidos en la respiración, la dificultad para respirar y la opresión en el pecho
- agentes que disminuyen la acidez del estómago:
 - antiácidos – como carbonato cálcico. Tome Calquence 2 horas antes o 2 horas después de tomar estos medicamentos.
 - bloqueantes de los receptores de la histamina de tipo 2 – como ranitidina o famotidina. Tome Calquence 2 horas antes o 10 horas después de tomar estos medicamentos.
 - inhibidores de la bomba de protones – como omeprazol. Evite tomar estos medicamentos mientras esté tomando Calquence.
- metotrexato – un medicamento para enfermedades como la artritis reumatoide, psoriasis y colitis ulcerosa, que son causadas cuando hay problemas en el sistema inmune.
 - Este medicamento se debe tomar al menos 6 horas antes o después de Calquence.

Medicamentos que aumentan el riesgo de hemorragia

Calquence puede hacer que sangre más fácilmente. Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si toma otros medicamentos que aumentan el riesgo de hemorragia:

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

Embarazo

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

Lactancia

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

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que Calquence afecte a la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, si se siente mareado, débil o cansado mientras toma Calquence, no debe conducir o utilizar máquinas.

Calquence contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo tomar Calquence

Calquence solo se lo recetará un médico con experiencia en el uso de medicamentos para el cáncer. Siga exactamente las instrucciones de administración de Calquence indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

Dependiendo del tipo de cáncer que tenga, Calquence se puede administrar en combinación con otros medicamentos contra el cáncer.

Qué cantidad debe tomar

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

Cómo tomar Calquence

- Trague la cápsula entera con agua, aproximadamente a la misma hora todos los días.
- No mastique, disuelva ni abra las cápsulas, ya que esto puede cambiar la velocidad a la que entra el medicamento en su organismo.
- Puede tomar Calquence con alimentos o entre las comidas.
- Puede comprobar cuándo tomó por última vez una cápsula de Calquence mirando el blíster. Las imágenes en el blíster le ayudarán a tomar su dosis en el momento adecuado – el sol para la dosis de la mañana y la luna para la dosis de la noche.

Si toma más Calquence del que debe

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

Si olvidó tomar Calquence

- Si han pasado menos de 3 horas de la hora habitual de la toma, tome la dosis olvidada inmediatamente. Tome la dosis siguiente a la hora habitual.
- Si han pasado más de 3 horas de la hora habitual de la toma, sátese la dosis olvidada. Tome la dosis siguiente a la hora habitual.
- No tome una dosis doble de Calquence para compensar la dosis olvidada.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

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

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

Efectos adversos graves muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

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

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

- frecuencia cardíaca rápida, latidos cardíacos perdidos, pulso débil o irregular, mareo, sensación de desmayo, molestias en el pecho o dificultad para respirar (signos de problemas del ritmo cardíaco, conocidos como fibrilación o aleteo auricular).
- fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos, confusión, dificultad para respirar, convulsiones, latidos cardíacos irregulares, orina oscura o turbia, cansancio inusual o dolor muscular o articular. Esto puede ser signo de un síndrome de lisis tumoral (SLT) – una afección causada por la rápida descomposición de las células cancerosas.

Otros efectos adversos

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

- dolor muscular o articular
- dolor de cabeza
- erupción cutánea
- sensación de cansancio (fatiga), debilidad o falta de energía
- sensación de malestar en el estómago (náuseas), vómitos, dolor de estómago, estreñimiento (heces poco frecuentes o difíciles de evacuar), diarrea (heces frecuentes o sueltas)
- disminución del número de glóbulos rojos en sangre, disminución del número de neutrófilos (un tipo de glóbulos blancos de la sangre) o disminución del número de células que ayudan a coagular la sangre (plaquetas)
- presión sanguínea alta
- mareo
- dolor de cabeza, presión en los ojos, nariz o zona de las mejillas (sinusitis)
- dolor de garganta y moqueo nasal (nasofaringitis)
- infección del tracto respiratorio superior
- infección del tracto urinario (dolor o sensación de ardor al orinar)
- nuevos cánceres, incluido cánceres de la piel, pueden aparecer durante el tratamiento con Calquence (ver sección 2. “Qué necesita saber antes de empezar a tomar Calquence”)
- herpes

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

- niveles elevados de enzimas hepáticas (aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa) en los análisis de sangre [cuando se usa en combinación con ciertos medicamentos para tratar el linfoma de células del manto (LCM)]
- bronquitis
- fiebre, escalofríos, debilidad, confusión, malestar y coloración amarillenta de la piel o los ojos (ictericia) – estos pueden ser signos de que la hepatitis B (una infección hepática) se ha vuelto a activar
- inflamación de los pulmones (neumonitis)

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

- pérdida de memoria, problemas para pensar, dificultad para caminar o pérdida de la vista – estos pueden ser signos de una grave infección cerebral (Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva o LMP)
- linfocitosis (aumento del nivel normal de los linfocitos, un tipo de glóbulos blancos de la sangre)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Calquence

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster y en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Calquence

El principio activo es acalabrutinib. Cada cápsula dura contiene 100 mg de acalabrutinib.

Los demás componentes son:

- Contenido de la cápsula: celulosa microcristalina, sílice anhidra coloidal, almidón de maíz parcialmente pregelatinizado, estearato de magnesio (E470b) y almidón glicolato sódico (ver sección 2 “Calquence contiene sodio”).
- Cubierta de la cápsula: gelatina, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172) y carmín de índigo (E132).
- Tinta de impresión: goma laca, óxido de hierro negro (E172), propilenglicol (E1520) e hidróxido de amonio.

Aspecto del producto y contenido del envase

Calquence es una cápsula dura de gelatina de 20 mm con cuerpo de color amarillo y tapa azul, marcada con “ACA 100 mg” en negro.

Calquence se suministra en blísteres de aluminio que contienen 6 o 8 cápsulas duras. Cada caja contiene 56 o 60 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

Responsable de la fabricación

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Suecia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел: +359 24455000

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf.: +45 43 66 64 62

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

Francia

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland)
DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel: +48 22 245 73 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

Prospecto: información para el paciente

Calquence 100 mg comprimidos recubiertos con película acalabrutinib

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Calquence y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Calquence
3. Cómo tomar Calquence
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Calquence
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Calquence y para qué se utiliza

Qué es Calquence

- Calquence contiene el principio activo acalabrutinib.
- Pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la tirosina-quinasa de Bruton (BTK).

Para qué se utiliza Calquence

Calquence se utiliza para tratar a adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC).

La LLC es un cáncer de los glóbulos blancos de la sangre llamados linfocitos B (o células B). Estas células forman parte del sistema inmune (las defensas del cuerpo).

Calquence se utiliza para tratar a adultos con linfoma de células del manto (LCM).

El LCM es un tipo de cáncer de la sangre que afecta a los ganglios linfáticos.

Cómo funciona Calquence

Calquence actúa bloqueando la BTK, una proteína del cuerpo que ayuda a estas células cancerosas a crecer y sobrevivir. Al bloquear la BTK, Calquence ayuda a matar y puede reducir el número de células cancerosas lo que puede frenar el empeoramiento de la enfermedad.

Si tiene alguna pregunta sobre cómo actúa Calquence o por qué se le ha recetado este medicamento, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Calquence

No tome Calquence:

- si es alérgico al acalabrutinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Si tiene dudas, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Calquence.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Calquence si usted:

- ha tenido alguna vez hematomas o hemorragias anormales o está tomando algún medicamento que aumente el riesgo de hemorragia, (ver sección 4 “Posibles efectos adversos”).
- tiene una infección (ver sección 4 “Posibles efectos adversos”).
- se ha sometido recientemente a una intervención quirúrgica o está a punto de hacerlo. Su médico podrá interrumpir el tratamiento con Calquence antes y después de un procedimiento médico, quirúrgico o dental.
- alguna vez ha tenido hepatitis B (una infección del hígado) – esto es porque Calquence podría volver a activar la hepatitis B, por lo que su médico buscará signos de reaparición de esta infección (ver sección 4 “Posibles efectos adversos”).
- tiene o ha tenido alguna vez un latido cardíaco irregular (ver sección 4 “Posibles efectos adversos”).

Consulte a su médico si desarrolla una nueva lesión o cualquier cambio en la apariencia de un área de la piel, ya que tiene un alto riesgo de desarrollar cáncer de piel, ver sección 4. Use protección solar y realice examen regular de la piel.

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

Niños y adolescentes

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

Otros medicamentos y Calquence

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

- antibióticos para infecciones bacterianas – como claritromicina
- medicamentos para las infecciones por hongos – como posaconazol, itraconazol o voriconazol
- ketoconazol – un medicamento para cuando el organismo produce demasiado cortisol (síndrome de Cushing)
- medicamentos para la infección por el VIH – como indinavir y ritonavir
- medicamentos para la hepatitis C – como telaprevir
- rifampicina – un antibiótico para las infecciones bacterianas (tuberculosis)
- ergotamina – un medicamento para las migrañas
- conivaptán – un medicamento para los niveles bajos de sodio en sangre
- metformina – un medicamento para los niveles elevados de azúcar en la sangre
- ciclosporina – un medicamento para prevenir el rechazo de órganos
- medicamentos para las convulsiones o la epilepsia – como carbamazepina o fenitoína
- pimozida – un medicamento utilizado para el síndrome de Tourette (afección que causa movimientos incontrolados y emisiones repentinas de palabras y sonidos)

- hipérico (hierba de San Juan) – un medicamento a base de plantas que se utiliza para la depresión
- teofilina – un medicamento utilizado para los pitidos en la respiración, la dificultad para respirar y la opresión en el pecho
- metotrexato – un medicamento para enfermedades como la artritis reumatoide, psoriasis y colitis ulcerosa, que son causadas cuando hay problemas en el sistema inmune.
 - Este medicamento se debe tomar al menos 6 horas antes o después de Calquence.

Puede tomar medicamentos reductores del ácido del estómago como antiácidos (carbonato de calcio), antagonistas del receptor de histamina-2 (ranitidina y famotidina) e inhibidores de la bomba de protones (omeprazol) con los comprimidos de Calquence.

Medicamentos que aumentan el riesgo de hemorragia

Calquence puede hacer que sangre más fácilmente. Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si toma otros medicamentos que aumentan el riesgo de hemorragia:

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

Embarazo

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

Lactancia

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

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que Calquence afecte a la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, si se siente mareado, débil o cansado mientras toma Calquence, no debe conducir o utilizar máquinas.

Calquence contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo tomar Calquence

Calquence solo se lo recetará un médico con experiencia en el uso de medicamentos para el cáncer. Siga exactamente las instrucciones de administración de Calquence indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

Dependiendo del tipo de cáncer que tenga, Calquence se puede administrar en combinación con otros medicamentos contra el cáncer.

Qué cantidad debe tomar

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

Cómo tomar Calquence

- Trague el comprimido entero con agua, aproximadamente a la misma hora todos los días.
- No mastique, triture, disuelva o divida los comprimidos.
- Puede tomar Calquence con alimentos o entre las comidas.

- Puede comprobar cuándo tomó por última vez un comprimido de Calquence mirando el blíster. Las imágenes en el blíster le ayudarán a tomar su dosis en el momento adecuado – el sol para la dosis de la mañana y la luna para la dosis de la noche.

Si toma más Calquence del que debe

Si ha tomado más Calquence del que debe, consulte a un médico o acuda inmediatamente al hospital más cercano. Lleve consigo los comprimidos y este prospecto.

Si olvidó tomar Calquence

- Si han pasado menos de 3 horas de la hora habitual de la toma, tome la dosis olvidada inmediatamente. Tome la dosis siguiente a la hora habitual.
- Si han pasado más de 3 horas de la hora habitual de la toma, sátese la dosis olvidada. Tome la dosis siguiente a la hora habitual.
- No tome una dosis doble de Calquence para compensar la dosis olvidada.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

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

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

Efectos adversos graves muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

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

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

- frecuencia cardíaca rápida, latidos cardíacos perdidos, pulso débil o irregular, mareo, sensación de desmayo, molestias en el pecho o dificultad para respirar (signos de problemas del ritmo cardíaco, conocidos como fibrilación o aleteo auricular).
- fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos, confusión, dificultad para respirar, convulsiones, latidos cardíacos irregulares, orina oscura o turbia, cansancio inusual o dolor muscular o articular. Esto puede ser signo de un síndrome de lisis tumoral (SLT) – una afección causada por la rápida descomposición de las células cancerosas.

Otros efectos adversos

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

- dolor muscular o articular
- dolor de cabeza
- erupción cutánea

- sensación de cansancio (fatiga), debilidad o falta de energía
- sensación de malestar en el estómago (náuseas), vómitos, dolor de estómago, estreñimiento (heces poco frecuentes o difíciles de evacuar), diarrea (heces frecuentes o sueltas)
- disminución del número de glóbulos rojos en sangre, disminución del número de neutrófilos (un tipo de glóbulos blancos de la sangre) o disminución del número de células que ayudan a coagular la sangre (plaquetas)
- presión sanguínea alta
- mareo
- dolor de cabeza, presión en los ojos, nariz o zona de las mejillas (sinusitis)
- dolor de garganta y moqueo nasal (nasofaringitis)
- infección del tracto respiratorio superior
- infección del tracto urinario (dolor o sensación de ardor al orinar)
- nuevos cánceres, incluido cánceres de la piel, pueden aparecer durante el tratamiento con Calquence (ver sección 2. “Qué necesita saber antes de empezar a tomar Calquence”)
- herpes

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

- niveles elevados de enzimas hepáticas (aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa) en los análisis de sangre [cuando se usa en combinación con ciertos medicamentos para tratar el linfoma de células del manto (LCM)]
- bronquitis
- fiebre, escalofríos, debilidad, confusión, malestar y coloración amarillenta de la piel o los ojos (ictericia) – estos pueden ser signos de que la hepatitis B (una infección hepática) se ha vuelto a activar
- inflamación de los pulmones (neumonitis)

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

- pérdida de memoria, problemas para pensar, dificultad para caminar o pérdida de la vista – estos pueden ser signos de una grave infección cerebral (Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva o LMP)
- linfocitosis (aumento del nivel normal de los linfocitos, un tipo de glóbulos blancos de la sangre)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Calquence

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster y en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Calquence

El principio activo es acalabrutinib. Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de acalabrutinib (como maleato de acalabrutinib).

Los demás componentes son:

- Núcleo del comprimido: manitol (E421), celulosa microcristalina (E460), hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (E463) y estearilfumarato de sodio (ver sección 2 “Calquence contiene sodio”).
- Recubrimiento del comprimido: hipromelosa (E464), copovidona, dióxido de titanio (E171), macrogol, triglicéridos de cadena media, óxido de hierro amarillo (E172) y óxido de hierro rojo (E172)

Aspecto del producto y contenido del envase

Calquence es un comprimido naranja, de 7,5 x 13 mm, ovalado, biconvexo, grabado con “ACA 100” en un lado y liso en el reverso.

Calquence se presenta en blísteres de aluminio que contienen 8 o 10 comprimidos recubiertos con película. En cada blíster hay símbolos de un sol/luna para ayudarlo a tomar su dosis en el momento adecuado — el sol para la dosis de la mañana y la luna para la dosis de la tarde. Tanto los blísteres con sol como los de la luna contienen la misma medicina. Cada caja contiene 56 o 60 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

Responsable de la fabricación

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Suecia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел: +359 24455000

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf.: +45 43 66 64 62

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

Francia

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland)
DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel: +48 22 245 73 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.