

# Acalanib®

# Acalabrutinib

# 100 mg

Cápsula dura
Vía de administración oral

Venta bajo receta archivada INDUSTRIA ARGENTINA

**COMPOSICIÓN**
Cada cápsula de Acalanib® contiene: 100 mg de Acalabrutinib (como Acalabrutinib Dihidrato 107,74 mg). Excipientes: celulosa microcristalina, almidón de maíz pregelatinizado, dióxido de silicio coloidal, almidón glicolato de sodio, estearato de magnesio, dióxido de titanio, colorante azul brillante (CI 42090), colorante rojo carmoisina (CI 14720), gelatina.
**Este medicamento es Libre de Gluten.**

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**
Antineoplásico. Inhibidor de tirosina quinasa de Bruton.

**INDICACIONES**

**Acalanib®** es un inhibidor de tirosina quinasa de Bruton indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:

- Linfoma de células del manto (LCM) que han recibido por lo menos una terapia previa.
- Leucemia linfocítica crónica (LLC) o linfoma linfocítico de células pequeñas (LLCP).

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

Código ATC: L01LE02.

Grupo farmacoterapéutico: otros agentes antineoplásicos. Inhibidor de tirosina quinasa de Bruton.

**Mecanismo de acción**

Acalabrutinib es un inhibidor de la BTK de molécula pequeña. Acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862, forman un enlace covalente con un residuo de cisteína en el sitio activo de la BTK, lo cual conduce a la inhibición de la actividad enzimática de la BTK. La BTK es una molécula de señalización del receptor del antígeno de las células B (BCR) y de las vías del receptor de citoquinas. En las células B, la señalización de la BTK da como resultado la activación de las vías necesarias para la proliferación, el tráfico, la quimiotaxis y la adhesión de las células B. En estudios no clínicos, Acalabrutinib inhibió la activación mediada por las BTK de las proteínas de señalización en cascada CD86 y CD69 e inhibió la proliferación de las células B malignas y el crecimiento tumoral en modelos de xenoinjerto en ratón.

**Propiedades farmacocinéticas**

En pacientes con neoplasia de células B a quienes se les administraron dosis de 100 mg aproximadamente cada 12 hs, la mediana de ocupación de las BTK en estado estacionario fue de ≥95% en sangre periférica se mantuvo durante 12 horas, resultando en la activación de las BTK durante todo el intervalo de dosificación recomendado.

**Electrofisiología cardíaca**

El efecto de Acalabrutinib sobre el intervalo QTc se evaluó en un estudio aleatorizado doble ciego, de doble simulación, controlado con placebo y con control positivo, de 4 ramas cruzado, del QTc en 48 sujetos adultos sanos. La administración de una dosis única de Acalabrutinib la cual es 4 veces la dosis única máxima recomendada, no prolongó el intervalo QTc en ningún grado clínicamente relevante (es decir, ≥10 mseg).

**Propiedades farmacocinéticas**

Acalabrutinib exhibe una PK casi lineal en un rango de dosis de 75 a 250 mg (0,75 a 2,5 veces la dosis única recomendada aprobada) y exhibe proporcionalidad con la 2,5 veces la dosis en pacientes con neoplasia de células B. El área bajo la curva de la concentración plasmática (ABC) y la concentración plasmática máxima (C<sub>máx</sub>) para Acalabrutinib fue 1843 (38%) ng·h/ml y 563 ng/ml (29%) respectivamente, y para ACP-5862 fue 3947 (43%) ng·h/ml y 451 (52%) ng/ml respectivamente.

**Absorción**

La media geométrica de la biodisponibilidad absoluta de Acalabrutinib fue del 25%. La mediana de tiempo hasta el pico de las concentraciones plasmáticas de Acalabrutinib (T<sub>máx</sub>) fue de 0,9 [0,5, 1,9] horas, y 1,6 [0,9, 2,7] horas para ACP-5862 *Efectos de los alimentos*
En sujetos sanos, la administración de una dosis única de 75 mg de Acalabrutinib (0,75 veces la dosis única recomendada aprobada) con una comida con alto contenido graso y rica en calorías (aproximadamente 918 calorías, 59 gramos de carbohidratos, 59 gramos de grasa y 39 gramos de proteínas) no afecto la media del ABC en comparación con la dosificación en condiciones de ayuno. La C<sub>máx</sub> resultante disminuyó en un 73% y el T<sub>máx</sub> se retrasó en 1-2 horas.

**Distribución**

La unión reversible del Acalabrutinib a las proteínas plasmáticas humanas fue del 97,5% y del 98,6% para ACP-5862. La proporción media sangre/plasma *in vitro* fue de 0,8 para Acalabrutinib y 0,7 para ACP-5862. La media del volumen de distribución en estado estacionario (Vee) fue de aproximadamente 101 L (52%) para Acalabrutinib y 67L (32%) para ACP-5862.

**Eliminación**

La media geométrica (%CV) de la vida media de eliminación terminal (t1/2) fue de 1 (59%) hora para Acalabrutinib y 0,7 para ACP-5862. La media geométrica (%CV) de depuración oral aparente (CL/F) fue de 71 l/h (35%) para Acalabrutinib y de 13 l/h (42%) para ACP-5862.

**Metabolismo**

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

**Excreción**

Después de la administración de una dosis única radiomarcada de 100 mg de Acalabrutinib, en sujetos sanos, el 84% de la dosis se recuperó en las heces y el 12% de la dosis se recuperó en la orina, con menos del 2% de la dosis excretada como Acalabrutinib inalterado.

**Farmacocnética en grupos específicos de pacientes**

***Edad, raza y peso corporal***

La edad (21 a 90 años), el sexo, la raza (caucásica, afroamericana) y el peso corporal (40 a 149 Kg) no tuvieron efectos clínicamente significativos sobre la PK de Acalabrutinib ni de su metabolito activo ACP-5862.

***Insuficiencia renal***

No se observaron diferencias clínicamente significativas de PK en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (TFGe ≥30 mL/min/1,73m², estimada por MDRD). La PK de Acalabrutinib no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia renal severa (TFGe <29 ml/min/1,73m², MDRD) o insuficiencia renal que requiere diálisis.

***Insuficiencia hepática***

Acalabrutinib se metaboliza en el hígado. En un estudio de insuficiencia hepática, en comparación con sujetos con función hepática normal, la exposición a Acalabrutinib (ABC) aumentó 1,9 veces en sujetos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A), 1,5 veces en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) y 5,3 veces en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C). En base a un análisis de PK poblacional, no se observó una diferencia PK clínicamente relevante del metabolito ACP-5862, en sujetos con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C) comparado con sujeto con función hepática normal. No se observaron diferencias clínicamente relevantes de PK en Acalabrutinib y ACP-5862 en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (bilirrubina total menor o igual al límite superior de lo normal [LSN] y AST mayor, a LSN o bilirrubina total mayor a LSN y cualquier AST) en relación con pacientes con función hepática normal (bilirrubina total y AST dentro de LSN).

**Estudios de interacción farmacológica**

***Efectos de los inhibidores del CYP3A sobre Acalabrutinib***

La administración concomitante con un inhibidor fuerte del CYP3A (200 mg de itraconazol una vez al día durante 5 días) aumentó la C<sub>máx</sub> de Acalabrutinib en 3,9 veces y el ABC en 5,1 veces en sujetos sanos.

Las simulaciones farmacocinéticas basadas en la fisiología (PBPK) con Acalabrutinib e inhibidores moderados del CYP3A (eritromicina, fluconazol, diltiazem) mostraron que la administración concomitante aumento la C<sub>máx</sub> y el ABC de Acalabrutinib aproximadamente 2-3 veces (Ver Interacciones farmacológicas).

***Efectos de los inductores del CYP3A sobre Acalabrutinib***

La administración concomitante con un inductor potente del CYP3A (600 mg de rifampicina) una vez al día durante 9 días)

disminuyó la C<sub>máx</sub> de Acalabrutinib en un 68% y el ABC en un 77% en sujetos sanos (ver Interacciones farmacológicas).

***Agentes reductores del ácido gástrico***

En sujetos sanos la solubilidad de Acalabrutinib disminuye con el aumento del pH. La administración concomitante con un antiácido (1 g de carbonato de calcio) disminuyó el ABC de Acalabrutinib en un 53%. La administración concomitante con un inhibidor de la bomba de protones (40 mg de omeprazol durante 5 días) disminuyó el ABC de Acalabrutinib en un 43% (ver Interacciones Farmacológicas).

***Estudios in vitro***

*Vías Metabólicas*

Acalabrutinib es un inhibidor débil del CYP3A4/5, del CYP2C8 y del CYP2C9, pero no inhibe al CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 y al UGT2B7. El metabolito activo (ACP 5862) induce débilmente al CYP3A4.

En base a los datos *in vitro* y al modelo de PBPK, no se prevé ninguna interacción con los sustratos del CYP a concentraciones clínicamente relevantes.

***Sistema de transporte del medicamento***

Acalabrutinib y su metabolito activo ACO-5862, son sustrato de la glicoproteína P (P-gp) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). Acalabrutinib no es un sustrato de los transportadores de captación renal OAT1, AOT3 y OCT2, ni de los transportadores hepáticos OATP1B1 y OATP1B3. ACP-5862, sustrato de OATP1B1 ni de OATP1B3.

Acalabrutinib y su metabolito activo ACP-5862 no inhiben a la P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 y de MATE2-K a concentraciones clínicamente relevantes.

Acalabrutinib puede aumentar la exposición a sustratos de la BCRP administrados de forma concomitante (por ejemplo, metotrexato) mediante la inhibición de la BCRP intestinal. ACP-5862 no inhibe a la BCRP a concentraciones clínicamente relevantes. Acalabrutinib no inhibe a MATE1, mientras que ACP-5862 puede incrementar la exposición a sustratos de MATE1 (por ejemplo, metformina) administrados en forma concomitante, por inhibición de MATE1.

**DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD**

**Carcinogenicidad**

Con Acalabrutinib no se han realizado estudios de carcinogénesis.

**Genotoxicidad, mutagenicidad y fototoxicidad**

Acalabrutinib no fue mutagénico en un ensayo de mutación bacteriana inversa (AMES), un ensayo *In vitro* de aberración cromosómica y un ensayo *in vitro* de micronúcleos de medula 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 para la reproducción**

En un estudio de fertilidad en ratas, no hubo efectos de Acalabrutinib sobre fertilidad en ratas macho a exposiciones de 11 veces, o en ratas hembra a exposiciones de 9 veces el ABC observado en pacientes con la dosis recomendada de 100 mg dos veces al día.

**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**Posología**

***Acalanib™ como monoterapia***

Para pacientes con LCM, LLCLLCP, la dosis recomendada de **Acalanib®** es de 100 mg tomados por vía oral aproximadamente cada 12 horas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

***Acalanib® en combinación con Obinutuzumab***

Para pacientes con LLCLLCP no tratados previamente, la dosis recomendada de **Acalanib®** es de 100 mg por vía oral aproximadamente cada 12 horas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Iniciar **Acalanib®** en el ciclo 1 (cada ciclo es de 28 días). Comenzar con Obinutuzumab en el Ciclo 2 por un total de 6 ciclos y consultar la información de prescripción de Obinutuzumab en cuanto a la dosis recomendada. Administrar **Acalanib®** antes de Obinutuzumab cuando se administren en el mismo día.

**Modo de administración**

**Acalanib®** es para administración oral.

Aconseje a los pacientes que traguen la cápsula entera con agua. Aconseje a los pacientes que no abran, rompan ni mastiquen las cápsulas. **Acalanib®** se puede tomar con o sin alimentos.

***Dosis omitida:*** si se omite una dosis de **Acalanib®** por más de 3 horas la misma se debe saltear y la siguiente dosis se debe tomar a la hora programada habitualmente. No se deben tomar cápsulas adicionales de **Acalanib®** para compensar la dosis omitida.

**Modificaciones de la dosis por reacciones adversas**

Las modificaciones de la dosis recomendada de **Acalanib®** para reacciones adversas de grado 3 o superior se proporcionan en la tabla 1.

**Tabla 1: Modificaciones de la dosis recomendadas por reacciones adversas\*.**

Reacción adversa	Aparición de reacciones adversas	Modificación de la dosis (Dosis inicial=100 mg aproximadamente cada 12 hs)
Toxicidades no hematológicas de grado 3 o superior. Trombocitopenia de grado 3 con sangrado. Trombocitopenia de grado 4 o	Primera y segunda	Interrumpa la administración de <b>Acalanib®</b> . Una vez que la toxicidad se haya resuelto a grado 1 o al nivel basal, la terapia con <b>Acalanib®</b> se puede reanudar a 100 mg aproximadamente cada 12 hs.
	Tercera	Interrumpa la administración de <b>Acalanib®</b> . Una vez que la toxicidad se haya resuelto a grado 1 o al nivel basal, la terapia con <b>Acalanib®</b> se puede reanudar a dosis reducida a 100 mg una vez al día.
Neutropenia de grado 4 que dure más de 7 días.	Cuarta	Suspender el tratamiento con <b>Acalanib®</b> .

\*Reacciones adversas clasificadas en grados por los Criterios de Terminología Común, para Eventos Adversos del Instituto Nacional de Cáncer (CTCAE del NCI).

Referirse a la información para prescribir de obinutuzumab para el manejo de sus toxicidades.

**Dosis recomendadas por interacciones medicamentosas**

Modificaciones de la dosis para su uso con inhibidores o Inductores del CYP3A4 y con reductores del ácido gástrico. Las modificaciones de la dosis recomendada se describen a continuación.

**Tabla 2: Modificaciones de la dosis recomendadas para su uso con inhibidores o Inductores de CYP3A4 y con reductores del ácido gástrico.**

	Medicamento administrado de forma concomitante	Uso recomendado de Acalanib®
Inhibidores de la CYP3A	Inhibidor fuerte de la CYP3A	Evitar el uso concomitante. Si estos inhibidores se administrarán a corto plazo (tales como antifúngicos por hasta siete días). Interrumpa <b>Acalanib®</b> .
	Inhibidor moderado de la CYP3A	La dosis sugerida de <b>Acalanib®</b> es de 100 mg una vez al día.
Inductores de la CYP3A	Inhibidor débil de la CYP3A	No es necesario ajustar la dosis.
	Inductor fuerte del CYP3A	Evitar el uso concomitante. Si estos inductores no se pueden evitar, aumente la dosis de <b>Acalanib®</b> a 200 mg aproximadamente cada 12 hs.
Reductores del ácido gástrico	Inhibidores de la bomba de protones	Evitar el uso concomitante.
	Antagonistas del receptor H2	Tomar <b>Acalanib®</b> 2 horas antes de tomar el antagonista del receptor H2.
	Antiácidos	Separar la toma de ambos medicamentos al menos 2 horas.

**Uso de poblaciones especiales**

***Pacientes de edad avanzada (≥65 años)***

No es necesario ajustar la dosis.

***Insuficiencia renal***

No se han realizado ensayos clínicos específicos en pacientes con insuficiencia renal. 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 **Acalanib®** 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 presentan signos de toxicidad. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave ni en pacientes en diálisis.

***Dosis recomendada en 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 a los pacientes con insuficiencia hepática moderada por si presentarían signos de toxicidad. No se recomienda el uso de **Acalanib®** 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).

***Población pediátrica***

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de **Acalanib®** en niños y adolescentes de 0 a 18 años. No se dispone de datos.

**CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

**Infecciones graves y oportunistas**

Se han producido infecciones graves (bacterianas, víricas o fúngicas), incluyendo acontecimientos mortales, en pacientes con neoplasias hematológicas malignas tratados con Acalabrutinib en monoterapia o en combinación con obinutuzumab. Estas infecciones se produjeron mayoritariamente en ausencia de neutropenia de grado 3 o 4, con infección neutrópica en el 1,9% de todos los pacientes. 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).

**Reactivación vírica**

Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes en tratamiento con Acalabrutinib. Antes de iniciar el tratamiento con Acalabrutinib 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 Acalabrutinib en el contexto de un tratamiento inmunopresor 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 Acalabrutinib 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.

**Hemorragias**

Se han producido acontecimientos hemorrágicos graves incluyendo hemorragias digestivas y del sistema nervioso central, algunos con desenlace mortal, en pacientes con neoplasias hematológicas malignas tratados con Acalabrutinib en monoterapia o en combinación con obinutuzumab. Estos acontecimientos se notificaron en pacientes con y sin trombocitopenia. En general, los acontecimientos hemorrágicos fueron menos graves, incluidos hematomas y petequias. No se conoce bien el mecanismo de los acontecimientos hemorrágicos. Los pacientes tratados con antitrombóticos pueden presentar un mayor riesgo de hemorragia. Hay que 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 Acalabrutinib.

Considerar los riesgos y beneficios de coadministrar **Acalanib®** junto a agentes antitrombóticos.

Monitorear a los pacientes sobre la aparición de signos de sangrado.

Considerar los riesgos y beneficios de suspender **Acalanib®** por 3-7 días antes y después de una cirugía, dependiendo de tipo de cirugía y del riesgo de sangrado.

**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 Acalabrutinib en monoterapia o en combinación con obinutuzumab. La vigilancia con hemograma completo se hará según indicación médica.

**Segundas neoplasias primarias**

Se han producido segundas neoplasias malignas primarias, incluidos cánceres cutáneos y extracutáneos, en pacientes con neoplasias hematológicas malignas tratados con Acalabrutinib en monoterapia o en combinación con obinutuzumab. 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.

**Fibrilación y aleteo auricular**

Se han producido casos de fibrilación o aleteo auricular en pacientes con neoplasias hematológicas malignas tratdos con Acalabrutinib en monoterapia o en combinación con obinutuzumab. Se debe vigilar la 7 aparición de síntomas de fibrilación o aleteo auricular (p. ej., palpitaciones, mareo, síncope, dolor torácico, disnea) y obtener un ECG según indicación médica. A los pacientes que presenten fibrilación auricular durante el tratamiento con Acalabrutinib, 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 Acalabrutinib.

**INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

Las principales interacciones farmacológicas y su manejo de describe en la Tabla 3.

**Tabla 3. Interacciones farmacológicas.**

Inhibidores fuertes del CYP3A	
Impacto clínico	- La administración concomitante de <b>Acalanib®</b> con un inhibidor fuerte del CYP3A (itraconazol) aumentó las concentraciones plasmáticas de Acalabrutinib. <p>- El aumento de las concentraciones de Acalabrutinib puede provocar un aumento de la toxicidad.</p>
Prevención o manejo	- Evite la administración concomitante de inhibidores fuertes del CYP3A con <b>Acalanib®</b> . <p>- Alternativamente si el inhibidor se utilizara a corto plazo, interrumpa <b>Acalanib®</b> (ver <i>Posología y Administración</i>).</p>
Inhibidores moderados del CYP3A	
Impacto clínico	- La administración concomitante de <b>Acalanib®</b> con un inhibidor moderado del CYP3A (ej. fluconazol) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de Acalabrutinib. <p>- El aumento de las concneraciones de Acalabrutinib puede provocar un aumento de la toxicidad.</p>
Prevención o manejo	- Cuando <b>Acalanib®</b> se administra de forma concomitante con inhibidores moderados del CYP3A, reduzca la dosis de Acalabrutinib a 100 mg una vez al día.
Inductores fuertes del CYP3A	
Impacto clínico	- La administración concomitante de <b>Acalanib®</b> con un inductor fuerte del CYP3A (rifampicina, fenitoína) disminuyó las concentraciones plasmáticas de Acalabrutinib. <p>- La disminución de las concentraciones de Acalabrutinib puede reducir la actividad del mismo.</p>
Prevención o manejo	- Evite la administración concomitante de inductores fuertes del CYP3A con <b>Acalanib®</b> . <p>- Se debe evitar el tratamiento concomitante con la hierba de San Juan, que puede reducir en forma impredecible la concentración plasmática de Acalabrutinib.</p>
Agentes reductores del ácido gástrico	
Impacto clínico	- La administración concomitante del <b>Acalanib®</b> con un inhibidor de la bomba de protones, un antagonista de los receptores H2 o un antiácido puede disminuir las concentraciones plasmáticas de Acalabrutinib. <p>- La disminución de las concentraciones de Acalabrutinib puede reducir la actividad del mismo.</p> <p>- Si se requiere el tratamiento con un agente reductor del ácido gástrico, considere el uso de un antagonista del receptor H2 (por ejemplo, carbonato de calcio).</p>
Prevención o manejo	Antiácidos. Evitar el uso concomitante. <p>Antagonistas del receptor H2. Tomar <b>Acalanib®</b> 2 horas antes (o 10 horas después) de tomar el antagonista del receptor H2.</p> <p>Inhibidores de la bomba de protones. Separar la toma de ambos medicamentos al menos 2 horas.</p>

**Uso en poblaciones especiales**

***Mujeres y hombres en edad fértil***

Se debe indicar a la mujer en edad fértil que no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento con **Acalanib®**.

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

Si se encuentra en edad fértil, se recomienda realizar una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con **Acalanib®**.

***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 Acalabrutinib y hasta 2 días después de recibir la última dosis.

***Fertilidad***

No se dispone de datos sobre el efecto de Acalabrutinib 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.

**Anticoncepción**

***Mujeres***

**Acalanib®** puede provocar daños embrionario y fetal y distocia cuando se administra a mujeres embarazadas (ver Uso en Poblaciones Específicas). Aconsejar a las pacientes en edad fértil a utilizar anticonceptivos durante el tratamiento con **Acalanib®** y durante por lo menos 1 semana después de la última dosis de **Acalanib®</**

**Tabla 4: Reacciones adversas no hematológicas en ≥5% (todos los grados) de los pacientes con LCM en el ensayo ACE- LY-004.**

Reacciones adversas por órgano afectado*	Acalabrutinib monoterapia N=124	
	Todos los grados (%)	Grado ≥3 (%)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Cefalea	39	1,6
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Diarrea	31	3,2
Náuseas	19	0,8
Dolor abdominal	15	1,6
Estreñimiento	15	-
Vómitos	13	1,6
<b>Trastornos generales</b>		
Fatiga	28	0,8
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
Mialgia	21	0,8
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
Hematomas <sup>‡</sup>	21	-
Erupción cutánea <sup>‡</sup>	18	0,8
<b>Trastornos vasculares</b>		
Hemorragia <sup>‡</sup>	8	0,8
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>		
Epistaxis	6	-

\* Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (CTCAE del NCI) versión 4.03.

<sup>‡</sup>Hematomas: incluye todos los términos preferidos (TP) que contienen “hematoma”, “contusión”, “petequias” o “equimosis”. Erupción cutánea: incluye todos los TP que contienen “erupción cutánea”. Hemorragia: incluye todos los TP que contienen “hemorragia” o “hematoma”.

**Tabla 5: Reacciones adversas hematológicas informadas en ≥20% de los pacientes con LCM en el ensayo ACE- LY-004.**

Reacciones adversas hematológicas*	Acalabrutinib monoterapia N=124	
	Todos los grados (%)	Grado ≥3 (%)
Disminución de la hemoglobina	46	10
Disminución de las plaquetas	44	12
Disminución de los neutrófilos	36	15

\* Según los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (CTCAE del NCI) versión 4.03; basados en las mediciones de laboratorio y las reacciones adversas.

Los aumentos de la creatinina de 1,5 a 3 veces el límite superior de lo normal se produjeron en el 4,8% de los pacientes.

***Leucemia linfocítica crónica***

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a Acalabrutinib (100 mg aproximadamente cada doce horas, con o sin obinutzumab) en 511 pacientes con LLC de dos ensayos clínicos aleatorizados, controlados.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥30%) de cualquier grado en pacientes con LLC fueron anemia, neutropenia, trombocitopenia, cefalea, infección del tracto respiratorio superior y diarrea.

ELEVATE-TN

La seguridad de Acalabrutinib más obinutzumab (Acalabrutinib+G), Acalabrutinib en monoterapia y Obinutzumab más Clorambucilo (G+Clb) se evaluó en un ensayo aleatorizado, multicéntrico, abierto, controlado activamente, en 526 pacientes con LLC no tratada previamente.

Los pacientes aleatorizados al brazo Acalabrutinib+G fueron tratados con Acalabrutinib y obinutzumab en combinación durante 6 ciclos, luego con Acalabrutinib en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes iniciaron con obinutzumab el día 1 del ciclo 2, continuando durante un total de 6 ciclos.

Los pacientes randomizados a Acalabrutinib monoterapia recibieron Acalabrutinib aproximadamente cada 12 horas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El rango etario de los sujetos incluidos en el estudio fue de ≥65 años o 18 a <65 años con una Escala de Puntuación Acumulativa de Enfermedad (CIERS) total de >6 o adaramiento de creatinina de 30 a 69 ml/min, transaminasas hepáticas ≤3 veces el límite superior normal (LSN) y bilirrubina total ≤1,5 veces LSN y permitió que los pacientes reciban agentes antitrombóticos, pero no warfarina o antagonistas de la vitamina K.

Durante el tratamiento aleatorizado, la mediana de la exposición a Acalabrutinib en el brazo de Acalabrutinib+G y Acalabrutinib en monoterapia fue de 27,7 meses (rango 0,3 a 40 meses), con el 95% y 92% y 89% y 86% de los pacientes con por lo menos 6 meses y 12 meses de exposición, respectivamente. En el brazo de Obinutzumab y Clorambucilo la mediana del número de ciclos fue de 6 con el 84% de los pacientes que recibieron por lo menos 6 ciclos de Obinutzumab, el 70% de los pacientes recibieron por lo menos 6 ciclos de Clorambucilo. El ochenta y cinco por ciento de los pacientes en el brazo Acalabrutinib+G recibieron por lo menos 6 ciclos de obinutzumab.

En los brazos de tratamiento de Acalabrutinib+G y Acalabrutinib en monoterapia, las reacciones adversas fatales que se produjeron en ausencia de progresión de la enfermedad y con el inicio dentro de los 30 días del último tratamiento del estudio, se reportaron en un 2% para cada brazo de tratamiento, más frecuentemente por infección. Se reportaron reacciones adversas serias en el 39% de los pacientes en el brazo de Acalabrutinib+G y 32% en el brazo de Acalabrutinib en monoterapia, con mayor frecuencia debido a eventos de neumonía (2,8% a 7%).

En el brazo de Acalabrutinib+G, las reacciones adversas dieron lugar a la discontinuación del tratamiento en el 11% de los pacientes y una reducción de la dosis de Acalabrutinib en el 7% de los pacientes. En el brazo de Acalabrutinib en monoterapia, las reacciones adversas dieron lugar a la discontinuación en el 10% y la reducción de la dosis en el 4% de los pacientes.

Las Tablas 6 y 7 presentan las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio identificadas en el ensayo ELEVATE-TN.

**Tabla 6: Reacciones adversas frecuentes (≥15% de cualquier grado) con Acalabrutinib en pacientes con LLC (ELEVATE-TN).**

Reacciones adversas por sistema de órganos*	Acalabrutinib + Obinutzumab N=178		Acalabrutinib en monoterapia N=179		Obinutzumab + Clorambucilo N=169	
	Todos los grados (%)	Grado ≥3 (%)	Todos los grados (%)	Grado ≥3 (%)	Todos los grados (%)	Grado ≥3 (%)
<b>Infecciones</b>						
Infección <sup>1</sup>	69	22 <sup>‡</sup>	65	14 <sup>‡</sup>	46	13 <sup>‡</sup>
Infección del tracto respiratorio superior <sup>‡</sup>	39	2,8	35	0	17	1,2
Infección del tracto respiratorio inferior <sup>‡</sup>	24	8	18	4,5	7	1,8
Infección del tracto urinario	15	1,7	15	2,8	5	0,6
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático<sup>‡</sup></b>						
Neutropenia <sup>‡</sup>	53	37	23	13	78	50
Anemia <sup>‡</sup>	52	12	53	10	54	14
Trombocitopenia <sup>‡</sup>	51	12	32	3,4	61	16
Linfocitosis <sup>‡</sup>	12	11	16	15	0,6	0,6
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>						
Cefalea	40	1,1	39	1,1	12	0
Mareos	20	0	12	0	7	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>						
Diarrea	39	4,5	35	0,6	21	1,8
Náuseas	20	0	22	0	31	0
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>						
Dolor muscular- esquelético <sup>‡</sup>	37	2,2	32	1,1	16	2,4
Artralgias	22	1,1	16	0,6	4,7	1,2
<b>Trastornos generales y reacciones en el sitio de aplicación</b>						
Fatiga <sup>‡</sup>	34	2,2	23	1,1	24	1,2
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>						
Hematoma <sup>‡</sup>	31	0	21	0	5	0
Erupción cutánea <sup>‡</sup>	26	2,2	25	0,6	9	0,6
<b>Trastornos vasculares</b>						
Hemorragia <sup>‡</sup>	20	1,7	20	1,7	6	0

\* De acuerdo con NCI CTCAE versión 4.03.

† Incluye cualquier reacción adversa que supone una infección o neutropenia febril

<sup>‡</sup> Incluye 3 casos fatales en la rama de Acalabrutinib más Obinutzumab, 3 casos fatales en el brazo de Acalabrutinib monoterapia y 1 caso fatal en el brazo de Obinutzumab más Clorambucilo.

<sup>‡</sup> Derivado de reacciones adversas y datos de laboratorio.

<sup>‡</sup> Infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis y sinusitis.

<sup>‡</sup> Incluye neumonía, infección del tracto respiratorio inferior, bronquitis, bronquiolitis, traqueítis e infección pulmonar.

<sup>‡</sup> Incluye neutropenia, disminución del recuento de neutrófilos y datos de laboratorios relacionados.

<sup>‡</sup> Incluye anemia, disminución del recuento de glóbulos rojos y datos de laboratorios relacionados.

<sup>‡</sup> Incluye trombocitopenia, disminución del recuento plaquetas y datos de laboratorios relacionados.

<sup>‡</sup> Incluye linfocitosis, aumento del recuento de linfocitos y datos de laboratorios relacionados.

<sup>‡</sup> Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelética, dolor musculoesquelética, molestias musculoesqueléticas, mialgia, dolor de cuello, dolor en las extremidades y dolor espinal.

<sup>‡</sup> Incluye astenia, fatiga y letarga.

<sup>‡</sup> Incluye hematoma, contusión y equimosis.

<sup>‡</sup> Incluye erupción cutánea, dermatitis y otros términos relacionados.

<sup>‡</sup> Incluye hemorragia, hematoma, hemoptisis, hematuria, menorragia, hemartrosis y epistaxis.

Otras reacciones adversas clínicamente relevantes (todos los grados, incidencia <15%) en receptores de Acalabrutinib (Acalabrutinib en combinación con obinutzumab y en monoterapia) incluyen:

- Neoplasias: segunda neoplasia primaria (10%), cáncer de piel no melanoma (5%).

- Trastornos cardíacos: fibrilación y aleteo auricular (3,6%), hipertensión (5%).

- Infección: infección por herpes virus (6%).

**Tabla 7: Selección de anomalías de laboratorio no hematológicas (≥ 15% de cualquier grado). Nuevas o que empeoraron desde el inicio en pacientes que recibieron Acalabrutinib (ELEVATE-TN)**

Anomalías de laboratorio <sup>‡</sup> *†	Acalabrutinib + Obinutzumab N=178		Acalabrutinib en monoterapia N=179		Obinutzumab + Clorambucilo N=169	
	Todos los grados (%)	Grado ≥3 (%)	Todos los grados (%)	Grado ≥3 (%)	Todos los grados (%)	Grado ≥3 (%)
<b>Aumento del ácido úrico</b>	29	29	22	22	37	37
<b>Aumento de ALT</b>	30	7	20	1,1	36	6
<b>Aumento de AST</b>	38	5	17	0,6	60	8
<b>Aumento de la bilirrubina</b>	13	0,6	15	0,6	11	0,6

\* De acuerdo con NCI CTCAE versión 4.03

<sup>‡</sup> Excluye electrolitos

Se produjeron aumentos de creatinina 1,5 a 3 veces el límite superior de lo normal en el 3,9% y 2,8% de los pacientes en la rama de Acalabrutinib en combinación y en la rama de monoterapia, respectivamente.

ASCEND

La seguridad de Acalabrutinib en pacientes con LLC recaída o refractaria fueron evaluados en un estudio randomizado, abierto (ASCEND) (ver Estudios Clínicos). El ensayo reclutó pacientes con LLC recaída o refractaria después de por lo menos una terapia previa y requirió transaminasas hepáticas ≤2 veces el límite superior de lo normal (LNS), bilirrubina total ≤1,5 veces LNS, y un adaramiento de creatinina estimado ≥30 ml/min. El ensayo excluyó pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos <500/µl, recuento de plaquetas <30,000/µl, tiempo de protrombina o tiempo parcial de tromboplastina activada ≥2 veces LNS, enfermedad cardiovascular significativa o un requerimiento de inhibidores o inductores potentes de CYP3A. Se permitió a los pacientes recibir agentes antitrombóticos, pero no warfarina o antagonistas de la vitamina K. En ASCEND, 154 pacientes recibieron Acalabrutinib (100 mg aproximadamente cada 12 horas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable), 118 recibieron idelalisib (150 mg aproximadamente cada 12 horas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable) con hasta 8 infusiones de rituximab, y 35 recibieron hasta 6 ciclos de Bendamustina y Rituximab. La mediana de edad fue de 68 años (rango: 32-90 años); el 67% fueron hombres; 92% eran caucásicos y 88% presentaban un estado funcional de ECOG de 0 o 1.

En la rama de Acalabrutinib, se produjeron reacciones adversas serias en el 29% de los pacientes. Las reacciones adversas serias en >5% de los pacientes que recibieron Acalabrutinib incluyeron infección del tracto respiratorio inferior (6%). En 2,6% de los pacientes se produjeron reacciones adversas fatales dentro de los 30 días de la última dosis de Acalabrutinib e incluyeron segundas neoplasias primarias e infecciones.

En los receptores de Acalabrutinib, se produjo discontinuación permanente debido a una reacción adversa en el 10% de los pacientes, más frecuentemente debido a segundas neoplasias primarias, seguido por infecciones. Las reacciones adversas dieron lugar a la interrupción de la administración de Acalabrutinib en el 34% de los pacientes, la mayoría de las veces debido a infecciones del tracto respiratorio seguidas por neutropenia y reducción de dosis en el 3,9% de los pacientes.

En la Tabla 6 se describen reacciones adversas seleccionadas y las anomalías no hematológicas de laboratorio se describen en la Tabla 7. Estas tablas reflejan la exposición a Acalabrutinib con una duración mediana de 15,7 meses con el 94% de los pacientes en tratamiento durante más de 6 meses y el 86% de los pacientes en tratamiento durante más de 12 meses. La mediana de duración de la exposición a idelalisib fue de 11,5 meses con el 72% de pacientes en tratamiento durante más de 6 meses y el 48% de los pacientes en tratamiento durante más de 12 meses. El ochenta y tres por ciento de los pacientes completaron 6 ciclos de Bendamustina y Rituximab.

**Tabla 8: Reacciones adversas frecuentes (≥15% de cualquier grado) con Acalabrutinib en pacientes con LLC (ASCEND).**

Reacciones adversas por sistema de órganos*	Acalabrutinib N=154		Idelalisib + Rituximab N=118		Bendamustina + Rituximab N=35	
	Todos los grados (%)	Grado ≥3 (%)	Todos los grados (%)	Grado ≥3 (%)	Todos los grados (%)	Grado ≥3 (%)
<b>Infecciones</b>						
Infección <sup>1</sup>	56	15 <sup>‡</sup>	65	28 <sup>‡</sup>	49	11
Infección del tracto respiratorio superior <sup>‡</sup>	29	1,9	26	3,4	17	2,9
Infección del tracto respiratorio inferior <sup>‡</sup>	23	6	26	15	14	6
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático<sup>‡</sup></b>						
Neutropenia <sup>‡</sup>	48	23	79	53	80	40
Anemia <sup>‡</sup>	47	15	45	8	57	17
Trombocitopenia <sup>‡</sup>	33	6	41	13	54	6
Linfocitosis <sup>‡</sup>	26	19	23	18	2,9	2,9
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>						
Cefalea	22	0,6	6	0	0	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>						
Diarrea <sup>‡</sup>	18	1,3	49	25	14	0
<b>Trastornos vasculares</b>						
Hemorragia <sup>‡</sup>	16	1,3	5	1,7	6	2,9
<b>Trastornos generales</b>						
Fatiga <sup>‡</sup>	15	1,9	13	0,8	31	6
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>						
Dolor musculoesquelético <sup>‡</sup>	15	1,3	15	1,7	2,9	0

\* De acuerdo con NCI CTCAE versión 4.03.

<sup>‡</sup> Incluye cualquier reacción adversa que supone una infección o neutropenia febril.

<sup>‡</sup> Incluye 1 caso fatal en el brazo de Acalabrutinib monoterapia y 1 caso fatal en el brazo de idelalisib + rituximab.

<sup>‡</sup> Derivado de reacciones adversas y datos de laboratorio.

<sup>‡</sup> Infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis y rinitis.

<sup>‡</sup> Incluye neumonía, infección del tracto respiratorio inferior, bronquitis, bronquiolitis, traqueítis e infección pulmonar.

<sup>‡</sup> Incluye neutropenia, disminución del recuento de neutrófilos y datos de laboratorios relacionados.

<sup>‡</sup> Incluye anemia, disminución del recuento de glóbulos rojos y datos de laboratorios relacionados.

<sup>‡</sup> Incluye trombocitopenia, disminución del recuento plaquetas y datos de laboratorios relacionados.

<sup>‡</sup> Incluye linfocitosis, aumento del recuento de linfocitos y datos de laboratorios relacionados.

<sup>‡</sup> Incluye colitis, diarrea y enterocolitis.

<sup>‡</sup> Incluye hemorragia, hematoma, hemoptisis, hematuria, menorragia, hemartrosis y epistaxis.

<sup>‡</sup> Incluye astenia, fatiga y letarga.

<sup>‡</sup> Incluye dolor de espalda, dolor musculoesquelético de pecho, dolor musculoesquelético, molestia musculoesquelética, dolor en las extremidades, mialgia, dolor espinal, dolor óseo.

Otras reacciones adversas clínicamente relevantes (todos los grados, incidencia <15%) en receptores de Acalabrutinib incluyen:

- Trastornos de la piel y del tejido celular subcutáneo: hematoma (10%), erupción cutánea (9%).

- Neoplasias: segunda neoplasia primaria (12%), cáncer de piel no melanoma (6%).

- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: artralgias (8%).

- Trastornos cardíacos: fibrilación y aleteo auricular (5%), hipertensión (3,2%).

- Infección: infección por herpes virus (4,5%).

**Tabla 9: Selección de anomalías de laboratorio no hematológicas (≥10% de cualquier grado). Nuevas o que empeoraron en pacientes que recibieron Acalabrutinib (ASCEND).**

Anomalías de laboratorio <sup>‡</sup> *†	Acalabrutinib N=154		Idelalisib + Rituximab N=118		Bendamustina + Rituximab N=35	
	Todos los grados (%)	Grado ≥3 (%)	Todos los grados (%)	Grado ≥3 (%)	Todos los grados (%)	Grado ≥3 (%)
<b>Aumento del ácido úrico</b>	15	15	11	11	23	23
<b>Aumento de ALT</b>	15	1,9	59	23	26	2,9
<b>Aumento de AST</b>	13	0,6	48	13	31	2,9
<b>Aumento de la bilirrubina</b>	13	1,3	16	1,7	26	11

\* De acuerdo con NCI CTCAE versión 5.

<sup>‡</sup> Excluye electrolitos.

Los aumentos de creatinina 1,5 a 3 veces LNS se produjeron en el 1,3% de los pacientes que recibieron Acalabrutinib.

“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 de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas al Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio Elea Phoenix S.A, enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@elea.com o telefónicamente al 0800-333-3532”.

**SOBREDOSIFICACIÓN**

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

• Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel.: (011) 4962-6666/2247.

• Hospital Dr. A. Posadas: Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

• Centro Nacional de Intoxicaciones: Tel.: 0800-333-0160.

Para otras consultas: Centro de Atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix: **0800-333-3532**.

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**Lea atentamente esta información antes de comenzar a utilizar este medicamento, y cada vez que renueve su receta. Podría contener nueva información. Conserve esta información, puede necesitar leerla nuevamente.**

• Si tiene preguntas adicionales, consulte con su médico.

• Este medicamento ha sido prescripto para Ud., no lo comparta con otros. Podría perjudicarlos, aun cuando los síntomas sean los mismos que los suyos.

• Este medicamento sólo debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica.

• Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o tratamiento.

• Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos no descriptos en este texto.

**CONTENIDO DEL PROSPECTO**

**1. ¿Qué es Acalanib® y para qué se utiliza?**

**2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar Acalanib®?**

**3. ¿Cómo tomar Acalanib®?**

**4. Posibles efectos adversos**

**5. ¿Cómo debo conservar Acalanib®?**

**6. Contenido del envase e información adicional**