

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Calquence 100 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 100 mg di acalabrutinib.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida (capsula).

Capsula rigida con corpo giallo, capsula di chiusura blu, dimensione 1 (20 mm), con impresso "ACA 100 mg" in inchiostro nero.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Calquence in monoterapia o in associazione a obinutuzumab è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfocitica cronica (LLC) non trattata in precedenza.

Calquence in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfocitica cronica (LLC) che hanno ricevuto almeno una precedente terapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con questo medicinale deve essere avviato e supervisionato da un medico con esperienza nell'uso di medicinali antitumorali.

Posologia

La dose raccomandata di acalabrutinib è di 100 mg due volte al giorno (equivalente a una dose giornaliera totale di 200 mg). Per le informazioni sulla dose raccomandata di obinutuzumab, consultare le informazioni sulla prescrizione di obinutuzumab.

L'intervallo di dose è di circa 12 ore.

Il trattamento con Calquence deve essere continuato fino a progressione della malattia o a tossicità inaccettabile.

Aggiustamenti della dose

Reazioni avverse

Le modifiche alla dose raccomandata di Calquence per reazioni avverse di Grado ≥ 3 sono riportate nella Tabella 1.

Tabella 1. Aggiustamenti della dose raccomandata per reazioni avverse*

Reazione avversa	Comparsa di reazione avversa	Modifica della dose (dose iniziale = 100 mg ogni 12 ore circa)
Trombocitopenia di Grado 3 con emorragia, Trombocitopenia di Grado 4 oppure Neutropenia di Grado 4 che dura più di 7 giorni Tossicità non ematologiche di Grado 3 o superiore	Prima e seconda	Interrompere Calquence Una volta che la tossicità si è risolta al Grado 1 o al basale, Calquence può essere ripreso a 100 mg circa ogni 12 ore
	Terza	Interrompere Calquence Una volta che la tossicità si è risolta al Grado 1 o al basale, Calquence può essere ripreso con una frequenza ridotta di 100 mg una volta al giorno
	Quarta	Sospendere Calquence

* Reazioni avverse classificate in base ai Criteri comuni di terminologia per gli eventi avversi (CTCAE) versione 4.03 del National Cancer Institute (NCI).

Interazioni

Le raccomandazioni riguardo l'uso di Calquence con inibitori o induttori del CYP3A e gli agenti di riduzione dell'acidità gastrica sono forniti nella Tabella 2 (vedere paragrafo 4.5).

Tabella 2. Uso con inibitori o induttori del CYP3A e agenti di riduzione dell'acidità gastrica

	Medicinale somministrato in concomitanza	Uso raccomandato di Calquence
Inibitori del CYP3A	Inibitore forte del CYP3A	Evitare l'uso concomitante. Se questi inibitori sono usati per un breve periodo (come gli antifettivi, per un massimo di sette giorni), interrompere Calquence.
	Inibitore moderato del CYP3A	Nessun aggiustamento della dose. Monitorare i pazienti attentamente per verificare la presenza di reazioni avverse in caso di assunzione di inibitori moderati del CYP3A.
	Inibitore lieve del CYP3A	Nessun aggiustamento della dose.
Induttori del CYP3A	Induttore forte del CYP3A	Evitare l'uso concomitante.

Agenti di riduzione dell'acidità gastrica	Inibitori della pompa protonica	Evitare l'uso concomitante.
	Antagonisti del recettore H2	Prendere Calquence 2 ore prima (o 10 ore dopo) l'assunzione di un antagonista del recettore H2.
	Antiacidi	I medicinali devono essere assunti ad almeno 2 ore di distanza.

Dose dimenticata

Se il paziente dimentica di assumere una dose di Calquence per più di 3 ore, il paziente deve essere istruito di assumere la dose successiva all'ora normalmente programmata. Non deve essere assunta una dose doppia di Calquence per compensare la dose dimenticata.

Popolazioni speciali

Anziani

Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti anziani (età ≥ 65 anni) (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è stato condotto alcuno studio specifico in pazienti con compromissione renale. Pazienti con compromissione renale lieve o moderata sono stati trattati in studi clinici con Calquence. Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata (clearance della creatinina superiore a 30 ml/min). È necessario mantenere l'idratazione e monitorare periodicamente i livelli di creatinina nel siero. Calquence deve essere somministrato ai pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina < 30 ml/min) solo se il beneficio supera il rischio e questi pazienti devono essere monitorati attentamente per verificare la presenza di segni di tossicità. Non vi sono dati relativi a pazienti con compromissione renale severa o a pazienti in dialisi (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (Child-Pugh A, Child-Pugh B o bilirubina totale tra 1,5-3 volte il limite superiore della norma [ULN] e qualsiasi valore di AST). Tuttavia, i pazienti con compromissione epatica moderata devono essere attentamente monitorati per verificare la presenza di segni di tossicità. Si raccomanda di non utilizzare Calquence in pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh C o bilirubina totale > 3 volte l'ULN e qualsiasi valore di AST) (vedere paragrafo 5.2).

Cardiopatía severa

I pazienti con malattia cardiovascolare severa sono stati esclusi dagli studi clinici su Calquence.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Calquence nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Calquence è per uso orale. Le capsule devono essere deglutite intere con acqua all'incirca alla stessa ora ogni giorno, con o senza cibo (vedere paragrafo 4.5). Le capsule non devono essere masticate, disciolte o aperte in quanto ciò potrebbe influenzare l'assorbimento del medicinale nell'organismo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Emorragia

Eventi emorragici maggiori, tra cui emorragia a carico del sistema nervoso centrale ed emorragia gastrointestinale, alcuni con esito fatale, si sono manifestati in pazienti con neoplasie ematologiche, trattati con Calquence in monoterapia e in associazione a obinutuzumab. Questi eventi si sono manifestati in pazienti con e senza trombocitopenia. Nel complesso, gli eventi di sanguinamento sono stati eventi meno severi e hanno incluso lividi e petecchie (vedere paragrafo 4.8).

Il meccanismo degli eventi di sanguinamento non è ben compreso.

I pazienti trattati con agenti antitrombotici potrebbero essere esposti a un rischio maggiore di emorragia. Usare cautela con gli agenti antitrombotici e prendere in considerazione un monitoraggio aggiuntivo per verificare la presenza di segni di sanguinamento qualora l'uso concomitante dovesse rendersi clinicamente necessario. Warfarine o altri antagonisti della vitamina K non devono essere somministrati contemporaneamente a Calquence.

Prendere in considerazione il rapporto rischio-beneficio derivante dalla sospensione di Calquence per almeno 3 giorni pre- e post-intervento chirurgico.

Infezioni

Infezioni gravi (batteriche, virali o micotiche), compresi eventi fatali, si sono manifestate in pazienti con neoplasie ematologiche trattati con Calquence in monoterapia e in associazione a obinutuzumab. Queste infezioni si sono manifestate prevalentemente in assenza di neutropenia di Grado 3 o 4, con infezione neutropenica riferita nell'1,9% di tutti i pazienti. Si sono manifestate infezioni dovute alla riattivazione del virus dell'epatite B (HBV) e al virus dell'herpes zoster (HSV), ad aspergillosi e a leucoencefalopatia multifocale progressiva (LMP) (vedere paragrafo 4.8).

Riattivazione virale

Sono stati segnalati casi di riattivazione dell'epatite B in pazienti trattati con Calquence. Lo stato del virus dell'epatite B (HBV) deve essere stabilito prima di iniziare il trattamento con Calquence. Se i pazienti presentano una sierologia positiva per l'epatite B, prima dell'inizio del trattamento deve essere consultato un epatologo e il paziente deve essere monitorato e gestito secondo gli standard medici locali per prevenire la riattivazione dell'epatite B.

Sono stati segnalati casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (LMP), anche fatali, in seguito all'uso di Calquence nel contesto di una terapia immunosoppressiva precedente o concomitante. I medici devono prendere in considerazione la LMP nella diagnosi differenziale in pazienti con segni o sintomi

neurologici, cognitivi o comportamentali nuovi o in peggioramento. Se si sospetta la presenza di LMP, devono essere effettuate le opportune valutazioni diagnostiche e il trattamento con Calquence deve essere sospeso fino all'esclusione della LMP. In caso di dubbi, è necessario rivolgersi a un neurologo e prendere in considerazione misure diagnostiche appropriate per la LMP, tra cui la RMI, preferibilmente con mezzo di contrasto, il test del liquido cerebrospinale (LCS) per il DNA virale del virus JC e la ripetizione delle valutazioni neurologiche.

Prendere in considerazione la profilassi secondo lo standard di cura nei pazienti che sono a maggior rischio di infezioni opportunistiche. Monitorare i pazienti per verificare la presenza di segni e sintomi di infezione e trattare come medicalmente appropriato.

Citopenie

Citopenie di Grado 3 o 4 emergenti dal trattamento, tra cui neutropenia, anemia e trombocitopenia, si sono manifestate in pazienti con neoplasie ematologiche trattati con Calquence in monoterapia e in associazione a obinutuzumab. Monitorare l'emocromo completo quando clinicamente indicato (vedere paragrafo 4.8).

Seconda malignità primitiva

Seconde malignità primitive, tra cui i tumori della pelle e quelli non cutanei, si sono manifestate in pazienti con neoplasie ematologiche, trattati con Calquence in monoterapia e in associazione a obinutuzumab. Sono stati comunemente riportati tumori della pelle. Monitorare i pazienti per verificare la comparsa di tumori della pelle e consigliare una protezione in caso di esposizione al sole (vedere paragrafo 4.8).

Fibrillazione atriale

Fibrillazione/flutter atriale si è manifestata/o in pazienti con neoplasie ematologiche trattati con Calquence in monoterapia e in associazione a obinutuzumab. Monitorare per verificare la presenza di sintomi (ad es., palpitazioni, capogiro, sincope, dolore toracico, dispnea) di fibrillazione atriale e di flutter atriale ed effettuare un ECG quando clinicamente indicato (vedere paragrafi 4.5 e 4.2). Nei pazienti che sviluppano fibrillazione atriale durante la terapia con Calquence, deve essere effettuata una valutazione approfondita del rischio di malattia tromboembolica. Nei pazienti ad alto rischio di malattia tromboembolica si deve prendere in considerazione un trattamento strettamente controllato con anticoagulanti e opzioni terapeutiche alternative a Calquence.

Altri medicinali

La co-somministrazione di forti inibitori del CYP3A con Calquence potrebbe portare ad un aumento dell'esposizione ad acalabrutinib e, di conseguenza, ad un maggiore rischio di tossicità. Al contrario, la co-somministrazione di induttori del CYP3A potrebbe determinare un'esposizione inferiore ad acalabrutinib e, conseguentemente, un rischio di mancanza di efficacia. L'uso concomitante di forti inibitori CYP3A deve essere evitato. Se questi inibitori sono utilizzati per un breve periodo (come anti infettivi per un massimo di 7 giorni) il trattamento con Calquence deve essere interrotto. I pazienti devono essere attentamente monitorati per verificare la presenza di segni di tossicità nel caso sia necessario usare un moderato inibitore del CYP3A (vedere paragrafi 4.2 e 4.5). L'uso concomitante di un forte induttore del CYP3A4 deve essere evitato a causa del rischio di mancanza di efficacia.

Calquence contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d’interazione

Acalabrutinib e il suo metabolita attivo sono metabolizzati principalmente dall’enzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4) ed entrambe le sostanze sono substrati della proteina P-gp e della proteina di resistenza al cancro della mammella (BCRP).

Sostanze attive che possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di acalabrutinib

Inibitori del CYP3A/P-gp

La somministrazione concomitante con un forte inibitore del CYP3A/P-gp (itraconazolo 200 mg una volta al giorno per 5 giorni) ha aumentato la C_{max} e l’AUC di acalabrutinib rispettivamente di 3,9 volte e 5,0 volte nei soggetti sani (N=17).

L’uso concomitante di forti inibitori del CYP3A/P-gp deve essere evitato. Se sono utilizzati forti inibitori del CYP3A/P-gp per un breve periodo (ad es., ketoconazolo, conivaptan, claritromicina, indinavir, itraconazolo, ritonavir, telaprevir, posaconazolo, voriconazolo), il trattamento con Calquence deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.2).

La co-somministrazione con inibitori moderati del CYP3A (400 mg di fluconazolo come dose singola o 200 mg di isavuconazolo come dose ripetuta per 5 giorni) in soggetti sani ha aumentato la C_{max} e l’AUC di acalabrutinib da 1,4 volte a 2 volte mentre la C_{max} e l’AUC del metabolita attivo ACP-5862 sono diminuite da 0,65 volte a 0,88 volte rispetto a quando acalabrutinib è stato somministrato da solo. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose in combinazione con inibitori moderati del CYP3A. Monitorare attentamente i pazienti per le reazioni avverse (vedere paragrafo 4.2).

Sostanze attive che possono ridurre le concentrazioni plasmatiche di acalabrutinib

Induttori del CYP3A

La somministrazione concomitante di un forte induttore del CYP3A (600 mg di rifampicina una volta al giorno per 9 giorni) ha ridotto la C_{max} e l’AUC di acalabrutinib rispettivamente del 68% e del 77% nei soggetti sani (N=24).

L’uso concomitante di forti induttori di attività del CYP3A (ad esempio, fenitoina, rifampicina, carbamazepina) deve essere evitato. Il trattamento concomitante con erba di S. Giovanni, che potrebbe ridurre in modo imprevedibile le concentrazioni plasmatiche di acalabrutinib, deve essere evitato.

Medicinali riduttori dell’acidità gastrica

La solubilità di acalabrutinib diminuisce con l’aumentare del pH. La somministrazione concomitante di acalabrutinib con un antiacido (1 g di carbonato di calcio) ha ridotto l’AUC di acalabrutinib del 53% nei soggetti sani. La somministrazione concomitante con un inibitore della pompa protonica (40 mg di omeprazolo per 5 giorni) ha ridotto l’AUC di acalabrutinib del 43%.

Qualora sia necessario il trattamento con un agente di riduzione dell'acidità, prendere in considerazione l'utilizzo di un antiacido (ad es., carbonato di calcio) o di un antagonista del recettore H2 (ad es., ranitidina o famotidina). Per l'uso con gli antiacidi, l'intervallo tra l'assunzione dei medicinali deve essere di almeno 2 ore (vedere paragrafo 4.2). Per gli antagonisti del recettore H2, Calquence deve essere assunto 2 ore prima (o 10 ore dopo) l'assunzione di un antagonista del recettore H2.

A causa dell'effetto duraturo degli inibitori della pompa protonica, la separazione delle dosi con gli inibitori della pompa protonica potrebbe non eliminare l'interazione con Calquence e pertanto l'uso concomitante deve essere evitato (vedere paragrafo 4.2).

Principi attivi le cui concentrazioni plasmatiche possono essere alterate da Calquence

Substrati del CYP3A

Sulla base dei dati *in vitro*, non si può escludere che acalabrutinib sia un inibitore del CYP3A4 a livello intestinale e possa aumentare l'esposizione dei substrati del CYP3A4 sensibili al metabolismo intestinale del CYP3A. Si deve prestare attenzione se si somministra acalabrutinib in concomitanza con i substrati del CYP3A4 con uno stretto intervallo terapeutico, somministrati per via orale (ad es., ciclosporina, ergotamina, pimozone).

Effetto di acalabrutinib sui substrati del CYP1A2

Gli studi *in vitro* indicano che acalabrutinib induce il CYP1A2. La somministrazione concomitante di acalabrutinib con i substrati del CYP1A2 (ad es., teofillina, caffeina) può ridurre la loro esposizione.

Effetti di acalabrutinib e del suo metabolita attivo, ACP-5862, sui sistemi di trasporto del medicinale

Acalabrutinib può aumentare l'esposizione ai substrati della BCRP somministrati in concomitanza (ad es., metotrexato) mediante inibizione della BCRP intestinale (vedere paragrafo 5.2). Per ridurre al minimo il potenziale di interazione nel tratto gastrointestinale (GI), i substrati della BCRP a stretto intervallo terapeutico per via orale, come il metotrexato, devono essere assunti almeno 6 ore prima o dopo l'assunzione di acalabrutinib.

ACP-5862 può aumentare l'esposizione ai substrati co-somministrati di MATE1 (ad es., metformina) mediante l'inibizione di MATE1 (vedere paragrafo 5.2). I pazienti che assumono medicinali concomitanti con predisposizione dipendente da MATE1 (ad es., metformina) devono essere monitorati per verificare la presenza di segni di modificata tollerabilità a seguito di una maggiore esposizione al medicinale concomitante mentre ricevono Calquence.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono essere informate della necessità di evitare il concepimento di un figlio mentre ricevono Calquence.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di acalabrutinib in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Sulla base dei risultati di studi sugli animali, potrebbe esserci un rischio per il feto a causa dell'esposizione ad

acalabrutinib durante la gravidanza. È stata osservata distocia (travaglio difficile o prolungato) nel ratto e la somministrazione a conigli gravidi è stata associata a una ridotta crescita fetale (vedere paragrafo 5.3). Calquence non deve essere usato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna non richiedano un trattamento con acalabrutinib.

Allattamento

Non è noto se acalabrutinib sia escreto nel latte materno. Non esistono dati sull'effetto di acalabrutinib sul neonato allattato al seno o sulla produzione di latte. Acalabrutinib e il suo metabolita attivo erano presenti nel latte delle femmine di ratto in allattamento. Il rischio per i neonati allattati al seno non può essere escluso. Si consiglia alle madri che allattano di non allattare durante il trattamento con Calquence e nei 2 giorni successivi all'assunzione dell'ultima dose.

Fertilità

Non esistono dati relativi all'effetto di Calquence sulla fertilità umana. In uno studio non clinico con acalabrutinib condotto su ratti di sesso maschile e femminile non sono stati osservati effetti avversi sui parametri della fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Calquence non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, durante il trattamento con acalabrutinib, sono state segnalate stanchezza e capogiri e ai pazienti che manifestano questi sintomi deve essere consigliato di non guidare o usare macchinari fino a quando i sintomi non si attenuano.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Dei 1040 pazienti trattati con Calquence in monoterapia, le reazioni avverse al farmaco (ADR) più comuni ($\geq 20\%$) di qualsiasi grado segnalate nei pazienti sono state: infezione (66,7%), cefalea (37,8%), diarrea (36,7%), lividura (34,1%), dolore muscoloscheletrico (33,1%), nausea (21,7%), stanchezza (21,3%), tosse (21%) ed eruzione cutanea (20,3%). Le reazioni avverse da farmaco più comunemente segnalate ($\geq 5\%$) di Grado ≥ 3 sono state: infezione (17,6%), leucopenia (14,3%), neutropenia (14,2%) e anemia (7,8%).

Dei 223 pazienti trattati con Calquence in terapia di associazione, le ADR più comuni ($\geq 20\%$) di qualsiasi grado segnalate nei pazienti sono state: infezione (74%), dolore muscoloscheletrico (44,8%), diarrea (43,9%), mal di testa (43%), leucopenia (31,8%), neutropenia (31,8%), tosse (30,5%), affaticamento (30,5%), artralgia (26,9%), nausea (26,9%), capogiri (23,8%) e stipsi (20,2%). Le reazioni avverse da farmaco più comunemente segnalate ($\geq 5\%$) di Grado ≥ 3 sono state: leucopenia (30%), neutropenia (30%), infezione (21,5%), trombocitopenia (9%) e anemia (5,8%).

Tabella delle reazioni avverse

Negli studi clinici con pazienti che ricevono Calquence come trattamento per neoplasie ematologiche sono state identificate le reazioni avverse al farmaco indicate di seguito. La durata mediana del trattamento con Calquence nell'insieme dei dati raccolti è stata di 26,2 mesi.

Le reazioni avverse ai farmaci sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA. All'interno di ogni classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse al farmaco sono ordinate per frequenza, con le reazioni più frequenti indicate per prime. Inoltre, per ogni ADR viene definita la corrispondente categoria di frequenza come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($> 1/100, < 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$); raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun raggruppamento di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di severità decrescente.

Tabella 3. Reazioni avverse al farmaco* di pazienti con neoplasie ematologiche trattati con acalabrutinib in monoterapia (n=1040)

SOC secondo MedDRA	Termine MedDRA	Frequenza complessiva (tutti i gradi CTCAE)	Frequenza dei Gradi CTCAE $\geq 3^{\dagger}$
Infezioni ed infestazioni	Infezione delle vie respiratorie superiori	Molto comune (22%)	0,8%
	Sinusite	Molto comune (10,7%)	0,3%
	Polmonite	Comune (8,7%)	5,1%
	Infezione del tratto urinario	Comune (8,5%)	1,5%
	Nasofaringite	Comune (7,4%)	0%
	Bronchite	Comune (7,6%)	0,3%
	Infezioni da herpes virus [†]	Comune (5,9%)	0,7%
	Infezioni da aspergillus [†]	Non comune (0,5%)	0,4%
	Riattivazione di epatite B	Non comune (0,1%)	0,1%
Tumori benigni, maligni e non specificati	Seconda malignità primitiva [†]	Molto comune (12,2%)	4,1%
	Neoplasia maligna cutanea non melanoma [†]	Comune (6,6%)	0,5%
	Seconda malignità primitiva, ad esclusione di quella cutanea non melanoma [†]	Comune (6,5%)	3,8%
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia [†]	Molto comune (15,7%)	14,2%
	Anemia [†]	Molto comune (13,8%)	7,8%
	Trombocitopenia [†]	Comune (8,9%)	4,8%
	Linfocitosi	Non comune (0,3%)	0,2%
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Sindrome da lisi tumorale [‡]	Non comune (0,5%)	0,4%
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune (37,8%)	1,1%
	Capogiro	Molto comune (13,4%)	0,2%

Patologie cardiache	Fibrillazione/flutter atriale [†]	Comune (4,4%)	1,3%
Patologie vascolari	Lividura [†]	Molto comune (34,1%)	0%
	Contusione	Molto comune (21,7%)	0%
	Petecchie	Molto comune (10,7%)	0%
	Ecchimosi	Comune (6,3%)	0%
	Emorragia/ematoma [†]	Molto comune (12,6%)	1,8%
	Emorragia gastrointestinale	Comune (2,3%)	0,6%
	Emorragia intracranica	Comune (1%)	0,5%
	Epistassi	Comune (7%)	0,3%
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Molto comune (36,7%)	2,6%
	Nausea	Molto comune (21,7%)	1,2%
	Stipsi	Molto comune (14,5%)	0,1%
	Vomito	Molto comune (13,3%)	0,9%
	Dolore addominale [†]	Molto comune (12,5%)	1%
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea [†]	Molto comune (20,3%)	0,6%
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore muscoloscheletrico [†]	Molto comune (33,1%)	1,5%
	Artralgia	Molto comune (19,1%)	0,7%
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza	Molto comune (21,3%)	1,7%
	Astenia	Comune (5,3%)	0,8%
Esami diagnostici[¶] (esiti basati sui risultati dei test)	Emoglobina diminuita [§]	Molto comune (42,6%)	10,1%
	Conta assoluta dei neutrofili diminuita [§]	Molto comune (41,8%)	20,7%
	piastrine diminuite [§]	Molto comune (31,1%)	6,9%

*In base della versione 4.03 dei Criteri terminologici comuni per gli eventi avversi del National Cancer Institute (NCI-CTCAE).

[†] Include il termine ADR multiplo.

[‡]Un caso di sindrome da lisi tumorale indotta da farmaci è stato osservato nel braccio acalabrutinib nello studio ASCEND.

[§] Indica l'incidenza degli esiti di laboratorio, non degli eventi avversi segnalati.

[¶] Presentato come valori di grado CTCAE.

Tabella 4. Reazioni avverse al farmaco* di pazienti con neoplasie ematologiche trattati con acalabrutinib in terapia di associazione (n=223)

SOC secondo MedDRA	Termine MedDRA	Frequenza complessiva (tutti i gradi CTCAE)	Frequenza dei Gradi CTCAE $\geq 3^{\dagger}$
Infezioni ed infestazioni	Infezione delle vie respiratorie superiori	Molto comune (31,4%)	1,8%
	Sinusite	Molto comune (15,2%)	0,4%
	Nasofaringite	Molto comune (13,5%)	0,4%
	Infezione del tratto urinario	Molto comune (13%)	0,9%
	Polmonite	Molto comune (10,8%)	5,4%
	Bronchite	Comune (9,9%)	0%
	Infezioni da herpes virus [†]	Comune (6,7%)	1,3%
	Leucoencefalopatia multifocale progressiva	Non comune (0,4%)	0,4%
	Riattivazione di epatite B	Non comune (0,9%)	0,1%
	Infezioni da Aspergillus [†]	Molto raro (0%)	0%
Tumori benigni, maligni e non specificati	Seconda malignità primitiva [†]	Molto comune (13%)	4,0%
	Neoplasia maligna cutanea non melanoma [†]	Comune (7,6%)	0,4%
	Seconda malignità primitiva, ad esclusione di quella cutanea non melanoma [†]	Comune (6,3%)	3,6%
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia [†]	Molto comune (31,8%)	30%
	Trombocitopenia [†]	Molto comune (13,9%)	9%
	Anemia [†]	Molto comune (11,7%)	5,8%
	Linfocitosi	Non comune (0,4%)	0,4%
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Sindrome da lisi tumorale [±]	Non comune (1,8%)	1,3%
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune (43%)	0,9%
	Capogiro	Molto comune (23,8%)	0%
Patologie cardiache	Fibrillazione/flutter atriale [†]	Comune (3,1%)	0,9%

Patologie vascolari	Lividura [†]	Molto comune (38,6%)	0%
	Contusione	Molto comune (27,4%)	0%
	Petecchie	Molto comune (11,2%)	0%
	Ecchimosi	Comune (3,1%)	0%
	Emorragia/ematoma [†]	Molto comune (17,5%)	1,3%
	Emorragia gastrointestinale	Comune (3,6%)	0,9%
	Emorragia intracranica	Non comune (0,9%)	0%
	Epistassi	Comune (8,5%)	0%
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Molto comune (43,9%)	4,5%
	Nausea	Molto comune (26,9%)	0%
	Stipsi	Molto comune (20,2%)	0%
	Vomito	Molto comune (19,3%)	0,9%
	Dolore addominale [†]	Molto comune (14,8%)	1,3%
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea [†]	Molto comune (30,9%)	1,8%
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore muscoloscheletrico [†]	Molto comune (44,8%)	2,2%
	Artralgia	Molto comune (26,9%)	1,3%
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza	Molto comune (30,5%)	1,8%
	Astenia	Comune (7,6%)	0,4%
Esami diagnostici[¶] (esiti basati sui risultati dei test)	Conta assoluta dei neutrofili diminuita [§]	Molto comune (57,4%)	35%
	Piastrine diminuite [§]	Molto comune (46,2%)	10,8%
	Emoglobina diminuita [§]	Molto comune (43,9%)	9%

* In base della versione 4.03 dei Criteri terminologici comuni per gli eventi avversi del National Cancer Institute (NCI-CTCAE).

[†] Include il termine ADR multiplo.

[±] Un caso di sindrome da lisi tumorale indotta da farmaci è stato osservato nel braccio acalabrutinib nello studio ASCEND.

[§] Indica l'incidenza degli esiti di laboratorio, non degli eventi avversi segnalati.

[¶] Presentato come valori di grado CTCAE.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Interruzione permanente e riduzione della dose a causa delle reazioni avverse

Dei 1.040 pazienti trattati con Calquence in monoterapia, l'interruzione permanente dovuta a reazioni avverse è stata segnalata nel 9,3% dei pazienti. Tra le reazioni avverse principali figuravano polmonite, trombocitopenia e diarrea. Le riduzioni della dose dovute a reazioni avverse sono state segnalate nel 4,2% dei pazienti. Tra le reazioni avverse principali figuravano la riattivazione di epatite B, sepsi e diarrea.

Dei 223 pazienti trattati con Calquence in associazione, l'interruzione permanente dovuta a reazioni avverse è stata segnalata nel 10,8% dei pazienti. Tra le reazioni avverse principali figuravano polmonite, trombocitopenia e diarrea. Le riduzioni della dose dovute a reazioni avverse sono state segnalate nel 6,7% dei pazienti. Tra le reazioni avverse principali figuravano neutropenia, diarrea e vomito.

Anziani

Dei 1.040 pazienti arruolati negli studi clinici di Calquence in monoterapia, il 41% aveva un'età compresa tra i 65 e i 75 anni e il 22% aveva un'età pari o superiore ai 75 anni. Non sono state osservate differenze clinicamente significative in termini di sicurezza o efficacia tra i pazienti di età ≥ 65 anni e più giovani.

Dei 223 pazienti arruolati negli studi clinici di Calquence in terapia di associazione con obinutuzumab, il 47% aveva un'età compresa tra i 65 e i 75 anni e il 26% aveva un'età pari o superiore ai 75 anni. Non sono state osservate differenze clinicamente significative in termini di sicurezza o efficacia tra i pazienti di età ≥ 65 anni e più giovani.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non esiste un trattamento specifico per il sovradosaggio di acalabrutinib e i sintomi dovuti al sovradosaggio non sono stati stabiliti. In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere attentamente monitorati per rilevare segni o sintomi di reazioni avverse e predisporre il trattamento sintomatico appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, inibitori della chinasi proteica, codice ATC: L01EL02.

Meccanismo d'azione

Acalabrutinib è un inibitore selettivo della tirosin-chinasi di Bruton (BTK). La BTK è una molecola delle vie di trasduzione del segnale del recettore dell'antigene dei linfociti B (BCR) e del recettore delle citochine. Nei linfociti B, la segnalazione della BTK si traduce nella sopravvivenza e nella proliferazione dei linfociti B ed è necessaria per l'adesione, la migrazione e la chemiotassi cellulare.

Acalabrutinib e il suo metabolita attivo, ACP-5862, formano un legame covalente con un residuo cisteinico nel sito attivo della BTK, portando all'inattivazione irreversibile della BTK con interazioni minime off-target.

Effetti farmacodinamici

In pazienti con neoplasie maligne dei linfociti B trattati con acalabrutinib 100 mg due volte al giorno, l'occupazione mediana $\geq 95\%$ allo stato stazionario della BTK nel sangue periferico si è mantenuta per oltre 12 ore, con conseguente inattivazione della BTK in tutto l'intervallo di dosaggio raccomandato.

Elettrofisiologia cardiaca

L'effetto di acalabrutinib sull'intervallo QTc è stato valutato in 46 soggetti ambosessi sani in uno studio sul QT, randomizzato, in doppio cieco, con placebo e controlli positivi. Ad una dose sovratrapeutica, 4 volte la dose massima raccomandata, Calquence non ha prolungato l'intervallo QT/QTc in nessuna misura clinicamente rilevante (ad es., non maggiore di o uguale a 10 ms) (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.3).

Efficacia e sicurezza clinica

Pazienti con LLC non trattata in precedenza

La sicurezza e l'efficacia di Calquence nella LLC non trattata in precedenza sono state valutate in uno studio di Fase 3, randomizzato, multicentrico, in aperto (ELEVATE-TN) su 535 pazienti. I pazienti hanno ricevuto Calquence più obinutuzumab, Calquence in monoterapia oppure obinutuzumab più clorambucile. Nello studio ELEVATE-TN, sono stati inclusi pazienti di età pari o superiore ai 65 anni o di età compresa tra i 18 e i 65 anni con condizioni mediche concomitanti, il 27,9% dei pazienti presentava una CrCl < 60 ml/min. Dei pazienti di età < 65 anni, il 16,1% presentava un punteggio CIRS-G mediano pari a 8. Lo studio ha consentito ai pazienti di ricevere agenti antitrombotici. I pazienti che richiedevano terapia anticoagulante con warfarin o antagonisti della vitamina K equivalenti sono stati esclusi.

I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1:1 in 3 bracci per ricevere

- Calquence più obinutuzumab (Calquence+G): Calquence 100 mg è stato somministrato due volte al giorno a partire dal Ciclo 1 Giorno 1 fino alla progressione della malattia o a tossicità inaccettabile. Obinutuzumab è stato somministrato a partire dal Ciclo 2 Giorno 1 per un massimo di 6 cicli di trattamento. Obinutuzumab 1.000 mg è stato somministrato nei Giorni 1 e 2 (100 mg il Giorno 1 e 900 mg il Giorno 2), 8 e 15 del Ciclo 2 seguito da 1.000 mg il Giorno 1 dei Cicli da 3 a 7. Ogni Ciclo era costituito da 28 giorni.
- Calquence in monoterapia: Calquence 100 mg è stato somministrato due volte al giorno fino alla progressione della malattia o a tossicità inaccettabile.
- Obinutuzumab più clorambucile (GC1b): Obinutuzumab e clorambucile sono stati somministrati per un massimo di 6 cicli di trattamento. Obinutuzumab 1.000 mg è stato somministrato nei Giorni 1 e 2 (100 mg il Giorno 1 e 900 mg il Giorno 2), 8 e 15 del Ciclo 1 seguito da 1.000 mg il Giorno 1 dei Cicli da 2 a 6. Clorambucile 0,5 mg/kg è stato somministrato nei Giorni 1 e 15 dei Cicli da 1 a 6. Ogni Ciclo era costituito da 28 giorni.

I pazienti sono stati stratificati per stato di mutazione da delezione 17p (presenza rispetto ad assenza), performance status ECOG (0 o 1 rispetto a 2) e regione geografica (Nord America ed Europa occidentale rispetto ad altre aree). Dopo la progressione confermata della malattia, 45 pazienti randomizzati al braccio con GClb sono passati a Calquence in monoterapia. La Tabella 5 riassume i dati demografici e le caratteristiche della malattia al basale della popolazione in studio.

Tabella 5. Caratteristiche dei pazienti al basale nei pazienti (ELEVATE-TN) con LLC precedentemente non trattata

Caratteristica	Calquence + obinutuzumab N=179	Calquence monoterapia N=179	Obinutuzumab + clorambucile N=177
Età, anni; media (intervallo)	70 (41-88)	70 (44-87)	71 (46-91)
Soggetti di sesso maschile; %	62	62	59,9
Caucasici; %	91,6	95	93,2
Performance status ECOG 0-1; %	94,4	92,2	94,4
Tempo mediano dalla diagnosi (mesi)	30,5	24,4	30,7
Massa mediastinica con linfonodi ≥ 5 cm; %	25,7	38	31,1
Categoria citogenetica/FISH; %			
Delezione 17p	9,5	8,9	9
Delezione 11q	17,3	17,3	18,6
Mutazione TP53	11,7	10,6	11,9
IGHV non mutato	57,5	66,5	65,5
Cariotipo complesso (≥ 3 anomalie)	16,2	17,3	18,1
Stadio 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

L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da progressione (PFS) del braccio Calquence+G rispetto al braccio con GClb, valutata da un Comitato di revisione indipendente (IRC) secondo i criteri del Workshop internazionale sulla leucemia linfocitica cronica (IWCLL) del 2008, con l'aggiunta di chiarimenti sulla linfocitosi correlata al trattamento (Cheson 2012). Con un follow-up mediano di 28,3 mesi, la PFS secondo l'IRC ha indicato una riduzione statisticamente significativa pari al 90% del rischio di progressione della malattia o di decesso per pazienti affetti da LLC non trattata precedentemente nel braccio Calquence+G rispetto al braccio con GClb. I risultati di efficacia sono presentati nella Tabella 6. Le curve di Kaplan-Meier per la PFS sono mostrate nella Figura 1.

Tabella 6. Risultati di efficacia in seguito alla valutazione IRC in pazienti con LLC (ELEVATE-TN)

	Calquence + obinutuzumab N=179	Calquence monoterapia N=179	Obinutuzumab + clorambucile N=177
Sopravvivenza libera da progressione*			
Numero di eventi (%)	14 (7,8)	26 (14,5)	93 (52,5)
PD, n (%)	9 (5)	20 (11,2)	82 (46,3)

	Calquence + obinutuzumab N=179	Calquence monoterapia N=179	Obinutuzumab + clorambucile N=177
Decessi (%)	5 (2,8)	6 (3,4)	11 (6,2)
Mediana (IC al 95%), mesi	NR	NR (34,2, NR)	22,6 (20,2, 27,6)
HR [†] (IC al 95%)	0,10 (0,06, 0,17)	0,20 (0,13, 0,30)	-
Valore p	<0,0001	<0,0001	-
Stima a 24 mesi, % (IC al 95%)	92,7 (87,4, 95,8)	87,3 (80,9, 91,7)	46,7 (38,5, 54,6)
Sopravvivenza globale^a			
Decessi (%)	9 (5)	11 (6,1)	17 (9,6)
Rapporto di rischio (IC al 95%) [†]	0,47 (0,21, 1,06)	0,60 (0,28, 1,27)	-
Miglior tasso di risposta complessiva* (CR + CRi + nPR + PR)			
ORR, n (%) (IC al 95%)	168 (93,9) (89,3, 96,5)	153 (85,5) (79,6, 89,9)	139 (78,5) (71,9, 83,9)
Valore p	<0,0001	0,0763	-
CR, n (%)	23 (12,8)	1 (0,6)	8 (4,5)
CRi, n (%)	1 (0,6)	0	0
nPR, n (%)	1 (0,6)	2 (1,1)	3 (1,7)
PR, n (%)	143 (79,9)	150 (83,8)	128 (72,3)

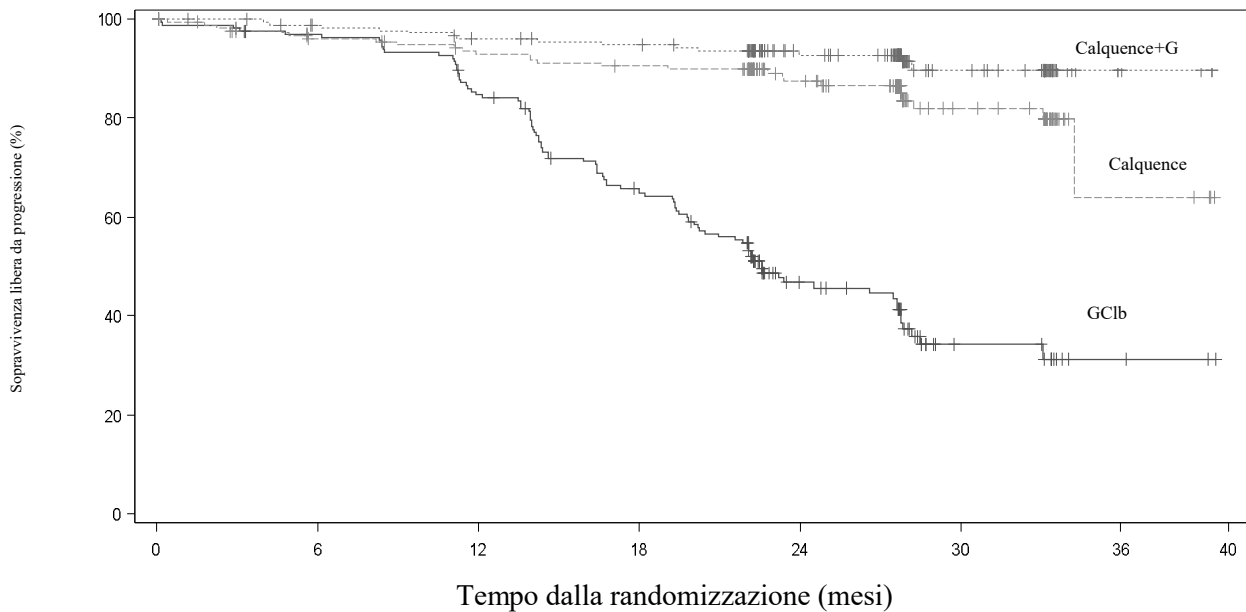
IC=intervallo di confidenza; HR=rapporto di rischio; NR=non raggiunto; CR=risposta completa;
 CRi=risposta completa con recupero incompleto della conta ematica; nPR=risposta parziale nodulare;
 PR=risposta parziale;

* Secondo la valutazione dell'IRC

[†] Basato sul modello stratificato di Cox a rischi proporzionali

^a OS mediana non raggiunta per entrambi i bracci.

Figura 1. Curva di Kaplan-Meier della PFS valutata dall'IRC in pazienti con LLC (ELEVATE-TN) (Popolazione ITT)



Numero di pazienti a rischio														
Mese	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
Calquence	179	166	161	157	153	150	148	147	103	94	43	40	4	3
Calquence+G	179	176	170	168	163	160	159	155	109	104	46	41	4	2
GClb	177	162	157	151	136	113	102	86	46	41	13	13	3	2

I risultati della PFS per Calquence con o senza obinutuzumab sono stati coerenti tra i sottogruppi, inclusi quelli a rischio elevato. Nella popolazione LLC a rischio elevato (delezione 17p, delezione 11q, mutazione TP53 o IGHV non mutata), gli HR della PFS di Calquence con o senza obinutuzumab rispetto a obinutuzumab più clorambucile erano rispettivamente pari a 0,08 (IC al 95% [0,04, 0,15]) e 0,13 (IC al 95% [0,08, 0,21]).

Tabella 7. Analisi di sottogruppo della PFS (Studio ELEVATE-TN)

	Calquence in monoterapia			Calquence+G		
	N	Rapporto di rischio	IC al 95%	N	Rapporto di rischio	IC al 95%
Tutti i soggetti	179	0,20	(0,13, 0,30)	179	0,10	(0,06, 0,17)
Del 17p						
Sì	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)
Mutazione TP53						
Sì	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 e/o mutazione TP53						
Sì	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)
Mutazione IGHV						
Mutato	58	0,69	(0,31, 1,56)	74	0,15	(0,04, 0,52)
Non mutato	119	0,11	(0,07, 0,19)	103	0,08	(0,04, 0,16)
Del 11q						
Sì	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 complesso						
Sì	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)

Pazienti con LLC che hanno ricevuto almeno una terapia precedente

La sicurezza e l'efficacia di Calquence nella LLC recidivante o refrattaria sono state valutate in uno studio di Fase 3, randomizzato, multicentrico, in aperto (ASCEND) condotto su 310 pazienti che hanno ricevuto almeno una precedente terapia che non includeva inibitori di BCL-2 o inibitori del recettore dei linfociti B. I pazienti hanno ricevuto Calquence in monoterapia o la scelta dello sperimentatore costituita da idelalisib più rituximab o bendamustina più rituximab. Lo studio ha consentito ai pazienti di ricevere agenti

antitrombotici. I pazienti che richiedevano terapia anticoagulante con warfarin o equivalenti degli antagonisti della vitamina K sono stati esclusi.

I pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere:

- Calquence 100 mg due volte al giorno fino alla progressione della malattia o a tossicità inaccettabile, oppure
- a scelta dello sperimentatore:
 - Idelalisib 150 mg due volte al giorno in associazione a rituximab 375 mg/m² EV il Giorno 1 del primo ciclo, seguito da 500 mg/m² EV ogni due settimane per 4 dosi, poi ogni 4 settimane per 3 dosi per un totale di 8 infusioni
 - Bendamustina 70 mg/m² (Giorno 1 e 2 di ciascun ciclo di 28 giorni) in associazione a rituximab (375 mg/m²/500 mg/m²) il Giorno 1 di ciascun ciclo di 28 giorni per un massimo di 6 cicli.

I pazienti sono stati stratificati per stato di mutazione da delezione 17p (presenza rispetto ad assenza), prestazionale performance status ECOG (0 o 1 rispetto a 2) e numero di terapie precedenti (da 1 a 3 rispetto a ≥4). Dopo la progressione confermata della malattia, 35 pazienti randomizzati a scelta dello sperimentatore costituita da idelalisib più rituximab o bendamustina più rituximab sono passati a Calquence. La Tabella 8 riassume i dati demografici e le caratteristiche della malattia al basale della popolazione in studio.

Tabella 8. Caratteristiche dei pazienti al basale nei pazienti con LLC (ASCEND)

Caratteristica	Calquence in monoterapia N=155	Scelta dello sperimentatore costituita da idelalisib + rituximab o bendamustina + rituximab N=155
Età, anni; media (intervallo)	68 (32-89)	67 (34-90)
Soggetti di sesso maschile; %	69,7	64,5
Caucasici; %	93,5	91,0
Performance status ECOG; %		
0	37,4	35,5
1	50,3	51,0
2	12,3	13,5
Tempo mediano dalla diagnosi (mesi)	85,3	79,0
Massa mediastinica con linfonodi ≥5 cm; %	49,0	48,4
Numero medio di terapie precedenti per la LLC (intervallo)	1 (1-8)	2 (1-10)
Numero terapie precedenti per la LLC; %		
1	52,9	43,2
2	25,8	29,7
3	11,0	15,5
≥4	10,3	11,6
Categoria citogenetica/FISH; %		
Delezione 17p	18,1	13,5
Delezione 11q	25,2	28,4
Mutazione TP53	25,2	21,9
IGHV non mutato	76,1	80,6
Cariotipo complesso (≥3 anomalie)	32,3	29,7

Caratteristica	Calquence in monoterapia N=155	Scelta dello sperimentatore costituita da idelalisib + rituximab o bendamustina + rituximab N=155
Stadio 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

L'endpoint primario era la PFS valutata dall'IRC secondo i criteri IWCLL 2008 con l'aggiunta di chiarimenti sulla linfocitosi correlata al trattamento (Cheson 2012). Con un follow-up mediano di 16,1 mesi, la PFS indica una riduzione statisticamente significativa del rischio di decesso o di progressione per i pazienti nel braccio Calquence del 69%. I risultati di efficacia sono presentati nella Tabella 9. La curva di Kaplan-Meier per la PFS viene mostrata nella Figura 2.

Tabella 9. Risultati di efficacia in seguito alla valutazione IRC in pazienti con LLC (ASCEND)

	Calquence in monoterapia N=155	Scelta dello sperimentatore costituita da idelalisib + rituximab o bendamustina + rituximab N=155
Sopravvivenza libera da progressione*		
Numero di eventi (%)	27 (17,4)	68 (43,9)
PD, n (%)	19 (12,3)	59 (38,1)
Decessi (%)	8 (5,2)	9 (5,8)
Mediana (IC al 95%), mesi	NR	16,5 (14,0, 17,1)
HR [†] (IC al 95%)	0,31(0,20, 0,49)	
Valore p	<0,0001	
Stima a 15 mesi, % (IC al 95%)	82,6 (75,0, 88,1)	54,9 (45,4, 63,5)
Sopravvivenza globale^a		
Decessi (%)	15 (9,7)	18 (11,6)
HR (IC al 95%) [†]	0,84 (0,42,1,66)	-
Miglior tasso di risposta complessiva* (CR + CRi + nPR + PR)**		
ORR, n (%) (IC al 95%)	126 (81,3) (74,4, 86,6)	117 (75,5) (68,1 81,6)
Valore p	0,2248	-
CR, n (%)	0	2 (1,3)
PR, n (%)	126 (81,3)	115 (74,2)
Durata della risposta (DoR)		
Mediana (IC al 95%), mesi	NR	13,6 (11,9, NR)

IC=intervallo di confidenza; HR=rappporto di rischio; NR=non raggiunto; CR=risposta completa; CRi=risposta completa con recupero incompleto della conta ematica; nPR=risposta parziale nodulare; PR=risposta parziale; PD=malattia progressiva

* Secondo valutazione IRC

^a OS mediana non raggiunta per entrambi i bracci. P<0,6089 per l'OS.

	Calquence in monoterapia N=155	Scelta dello sperimentatore costituita da idelalisib + rituximab o bendamustina + rituximab N=155
--	-----------------------------------	---

** CRi e nPR presentano valori pari a 0

† Basato sul modello stratificato di Cox a rischi proporzionali

Con dati a lungo termine, il follow-up mediano è stato di 22,1 mesi per Calquence e 21,9 mesi per IR/BR. La PFS mediana non è stata raggiunta in Calquence ed è stata di 16,8 mesi in IR/BR. L'hazard ratio della PFS di Calquence valutata dall'INV rispetto a IR/BR era 0,27 [IC 95%, 0,18-0,40], che rappresenta una riduzione del 73% del rischio di morte o progressione per i pazienti nel braccio di Calquence. I risultati di efficacia per le valutazioni degli sperimentatori (INV) sono presentati nella Tabella 10.

Tabella 10. Risultati di efficacia del follow-up a lungo termine secondo valutazione INV nei pazienti (ASCEND) con LLC

	Calquence in monoterapia N=155	Scelta dello sperimentatore costituita da idelalisib + rituximab o bendamustina + rituximab N=155
Sopravvivenza libera da progressione*		
Numero eventi(%)	35 (22,6)	90 (58,1)
PD, n (%)	23 (14,8)	79 (51)
Eventi di morte (%)	12 (7,7)	11 (7,1)
Mediana (IC al 95%), mesi	NR	16,8 (14,1, 22,4)
HR [†] (IC al 95%)	0.27 (0.18, 0.40)	
Stima a 21 mesi, % (IC al 95%)	79,1 (71,5, 84,8)	45,3 (36,9, 53,4)
Sopravvivenza globale^a		
Numero eventi (%)	21 (13,5)	26 (16,8)
Hazard Ratio (IC al 95%) [†]	0,78 (0,44, 1,40)	-
Miglior tasso di risposta complessiva* (CR + CRi + nPR + PR)**		
ORR, n (%) (IC al 95%)	124 (80) (73, 85,5)	130 (83,9) (77,3, 88,8)
Valore p	0,3516	-
CR, n (%)	5 (3,2)	6 (3,9)
PR, n (%)	114 (73,5)	122 (78,7)
Durata della risposta (DoR)		
Mediana (IC al 95%), mesi	NR	18 (11,9, 19,8)

IC=intervallo di confidenza; HR=rapporto di rischio; NR=non raggiunto; CR=risposta completa; CRi=risposta completa con recupero incompleto della conta ematica; nPR=risposta parziale nodulare; PR=risposta parziale; PD=malattia progressiva

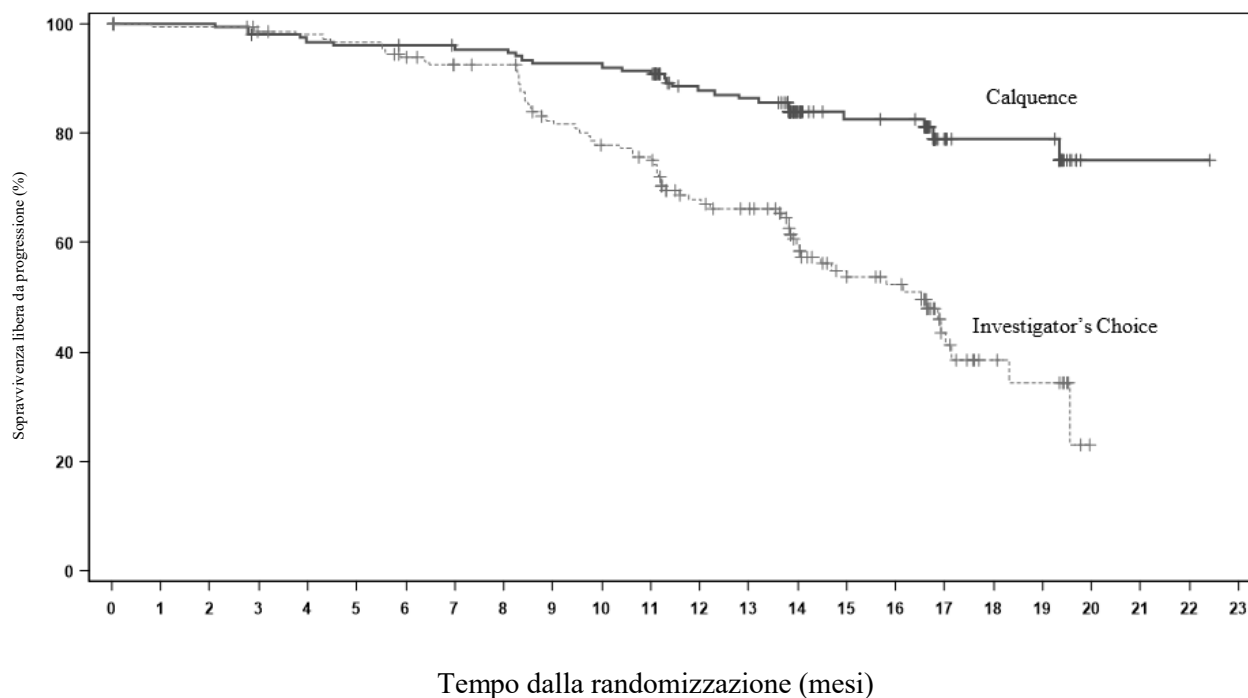
* Secondo valutazione INV

^a OS mediana non raggiunta per entrambi i bracci. P<0.4094 per l'OS.

** CRi e nPR presentano valori tra 2 e 5

† Basato sul modello stratificato di Cox a rischi proporzionali

Figura 2. Curva di Kaplan-Meier della PFS valutata dall'IRC in pazienti con LLC (ASCEND) (Popolazione ITT)



Mese	Numero di pazienti a rischio																							
	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
Scelta dello sperimentatore	155	150	150	146	144	142	136	130	129	112	105	101	82	77	56	44	39	18	10	8	0			

I risultati della PFS per Calquence sono stati coerenti tra i sottogruppi, incluse le caratteristiche di rischio elevato. Nella popolazione LLC a rischio elevato (delezione 17p, delezione 11q, mutazione TP53 e IGHV non mutata), l'HR della PFS era pari a 0,25 (IC al 95% [0,16, 0,38]).

Tabella 11. Analisi di sottogruppo della PFS (Studio ASCEND)

	Calquence in monoterapia		
	N	HR	IC al 95%
Tutti i soggetti	155	0,27	(0,18, 0,40)
Del 17p			
Sì	28	0,18	(0,07, 0,43)
No	127	0,30	(0,19, 0,47)
Mutazione TP53			
Sì	39	0,17	(0,08, 0,37)
No	113	0,33	(0,21, 0,52)
Del 17p o mutazione TP53			
Sì	45	0,16	(0,08, 0,34)
No	108	0,34	(0,22, 0,55)

	Calquence in monoterapia		
	N	HR	IC al 95%
Mutazione IGHV			
Mutato	33	0,30	(0,12, 0,76)
Non mutato	118	0,28	(0,18, 0,43)
Del 11q			
Sì	39	0,35	(0,16, 0,75)
No	116	0,26	(0,16, 0,41)
Cariotipo complesso			
Sì	50	0,28	(0,15, 0,53)
No	97	0,25	(0,15, 0,44)

Popolazione pediatrica

L’Agenzia europea dei medicinali ha previsto l’esonero dall’obbligo di presentare i risultati degli studi con Calquence in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la LLC (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull’uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica (PK) di acalabrutinib e quella del suo metabolita attivo, ACP-5862, sono state studiate in pazienti sani e in pazienti con neoplasie maligne dei linfociti B. Acalabrutinib mostra una proporzionalità della dose e sia acalabrutinib sia ACP-5862 esibiscono una PK quasi lineare in un intervallo di dosaggio che va da 75 a 250 mg. Il modello di PK di popolazione suggerisce che la PK di acalabrutinib e ACP-5862 è simile tra i pazienti con diverse neoplasie maligne dei linfociti B. Alla dose raccomandata di 100 mg due volte al giorno nei pazienti con neoplasie maligne dei linfociti B (tra cui, la LLC), l’area geometrica media giornaliera allo stato stazionario sotto la curva di concentrazione plasmatica nel tempo (AUC_{24h}) e la concentrazione plasmatica massima (C_{max}) di acalabrutinib sono state rispettivamente pari a 1679 ng•h/ml e 438 ng/ml e quelle di ACP-5862 sono state rispettivamente di 4166 ng•h/ml e 446 ng/ml.

Assorbimento

Il tempo alle concentrazioni plasmatiche di picco (T_{max}) è stato di 0,5-1,5 ore per acalabrutinib e di 1,0 ora per ACP-5862. La biodisponibilità assoluta di Calquence è stata del 25%.

Effetto del cibo su acalabrutinib

Nei soggetti sani, la somministrazione di una singola dose da 75 mg di acalabrutinib con un pasto ad alto contenuto di grassi e ad alto contenuto calorico (circa 918 calorie, 59 grammi di carboidrati, 59 grammi di grassi e 39 grammi di proteine) non ha alterato l’AUC media rispetto alla somministrazione a digiuno. La C_{max} risultante è diminuita del 69% e la T_{max} è stata ritardata di 1-2 ore.

Distribuzione

Il legame reversibile alle proteine plasmatiche umane è stato pari al 99,4% per acalabrutinib e al 98,8% per ACP-5862. La media del rapporto sangue-plasma *in vitro* era pari a 0,8 per acalabrutinib e 0,7 per ACP-5862. Il volume di distribuzione medio allo stato stazionario (V_{ss}) era di circa 34 L per acalabrutinib.

Biotrasformazione/Metabolismo

In vitro, acalabrutinib viene metabolizzato prevalentemente dagli enzimi del CYP3A e, in misura minore, dalla coniugazione del glutatione e dall'idrolisi ammidica. ACP-5862 è stato identificato come il principale metabolita nel plasma, che è stato ulteriormente metabolizzato principalmente mediante l'ossidazione mediata dal CYP3A, con una esposizione geometrica media (AUC) che era circa da 2 a 3 volte superiore all'esposizione di acalabrutinib. ACP-5862 è meno potente di acalabrutinib di circa il 50% in termini di inibizione della BTK.

Gli studi *in vitro* indicano che acalabrutinib non inibisce CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 o UGT2B7 a concentrazioni clinicamente rilevanti ed è improbabile che possa influire sulla clearance dei substrati di questi CYP.

Gli studi *in vitro* indicano che ACP-5862 non inibisce CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5, UGT1A1 o UGT2B7 a concentrazioni clinicamente rilevanti ed è improbabile che possa influire sulla clearance dei substrati di questi CYP.

Interazioni con le proteine di trasporto

Gli studi *in vitro* indicano che acalabrutinib e ACP-5862 sono substrati di P-gp e BCRP. Tuttavia la somministrazione concomitante con gli inibitori BCRP è improbabile che si traduca in interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti. La co-somministrazione con un inibitore di OATP1B1/1B3 (600 mg rifampina, dose singola) ha determinato un aumento della C_{max} e dell'AUC di acalabrutinib di rispettivamente 1,2 volte e 1,4 volte (N=24, soggetti sani), il che non è clinicamente rilevante.

Acalabrutinib e ACP-5862 non inibiscono P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 e MATE2-K a concentrazioni clinicamente rilevanti. Acalabrutinib può inibire la BCRP intestinale, mentre ACP-5862 può inibire MATE1 a concentrazioni clinicamente rilevanti (vedere paragrafo 4.5). Acalabrutinib non inibisce MATE1, mentre ACP-5862 non inibisce BCRP a concentrazioni clinicamente rilevanti.

Eliminazione

Dopo una singola dose orale di 100 mg di acalabrutinib, l'emivita di eliminazione terminale ($t_{1/2}$) di acalabrutinib variava da 1 a 2 ore. La $t_{1/2}$ del metabolita attivo, ACP-5862, è stata di circa 7 ore.

La clearance orale apparente media (CL/F) è stata pari a 134 l/h per acalabrutinib e 22 l/h per ACP-5862 nei pazienti con neoplasie maligne dei linfociti B.

In seguito alla somministrazione di una singola dose di acalabrutinib radiomarcato [^{14}C] da 100 mg in soggetti sani, l'84% della dose è stata recuperata nelle feci ed il 12% nelle urine, con meno del 2% della dose escreta come acalabrutinib non modificato.

Popolazioni speciali

In base all'analisi PK di popolazione, l'età (>18 anni di età), il sesso, la razza (caucasica, afroamericana) e il peso corporeo non hanno avuto effetti clinicamente significativi sulla PK di acalabrutinib e del suo metabolita attivo, ACP-5862.

Popolazione pediatrica

Non sono stati effettuati studi farmacocinetici con Calquence in pazienti di età inferiore ai 18 anni.

Compromissione renale

Acalabrutinib va incontro ad una minima eliminazione renale. Non sono stati condotti studi di farmacocinetica in pazienti con compromissione renale.

In base alle analisi della PK di popolazione, non è stata osservata alcuna differenza clinicamente rilevante nella PK dei 408 soggetti con compromissione renale lieve (eGFR tra 60 e 89 ml/min/1,73 m² come stimata mediante la formula MDRD) e dei 109 soggetti con compromissione renale moderata (eGFR tra 30 e 59 ml/min/1,73 m²) rispetto ai 192 soggetti con funzionalità renale normale (eGFR maggiore o uguale a 90 ml/min/1,73 m²). La farmacocinetica di acalabrutinib non è stata caratterizzata nei pazienti con compromissione renale severa (eGFR inferiore a 29 ml/min/1,73 m²) o compromissione renale che richiedeva dialisi. I pazienti con livelli di creatinina maggiori di 2,5 volte l'ULN istituzionale non sono stati inclusi negli studi (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

Acalabrutinib viene metabolizzato nel fegato. Negli studi dedicati alla compromissione epatica (HI), rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale (n=6), l'esposizione ad acalabrutinib (AUC) è risultata aumentata rispettivamente di 1,9 volte, 1,5 volte e 5,3 volte nei soggetti con compromissione epatica lieve (n=6) (Child-Pugh A), moderata (n=6) (Child-Pugh B) e severa (n=8) (Child-Pugh C). Tuttavia, i soggetti nel gruppo con HI moderata non sono risultati significativamente influenzati nei marcatori rilevanti per la capacità di eliminazione dei farmaci, per cui l'effetto della compromissione epatica moderata è stato probabilmente sottovalutato in questo studio. Sulla base di un'analisi PK di popolazione, non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti tra i soggetti con compromissione epatica lieve (n=79) o moderata (n=6) (bilirubina totale da 1,5 a 3 volte l'ULN e qualsiasi valore AST) rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale (n=613) (bilirubina totale e AST entro l'ULN) (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Carcinogenicità

Non sono stati condotti studi sulla carcinogenicità di acalabrutinib.

Genotossicità/Mutagenicità/Fototossicità

Acalabrutinib non è risultato mutageno in un test di mutazione batterica inversa, in un test di aberrazione cromosomica *in vitro* o in un test del micronucleo *in vivo* su midollo osseo di topo.

Sulla base di saggi di fototossicità *in vitro* effettuati utilizzando la linea cellulare 3T3, acalabrutinib è considerato a basso rischio di fototossicità nell'uomo.

Tossicità a dosi ripetute

Nei ratti, risultati microscopici di severità da minima a lieve sono stati osservati nel pancreas (emorragia/pigmentazione/infiammazione/fibrosi nelle isole) a tutti i livelli posologici. Eventi non avversi di severità da minima a lieve nei reni (basofilia tubulare, rigenerazione tubulare e infiammazione) sono stati osservati in studi di durata fino a 6 mesi con una dose senza effetto avverso osservabile (NOAEL) di 30 mg/kg/die nei ratti. Le esposizioni medie (AUC) la NOAEL nei maschi e nelle femmine di ratto corrispondono rispettivamente a 0,6x e 1x l'esposizione clinica alla dose raccomandata di, 100 mg due volte al giorno. Il livello minimo di effetto avverso osservabile (LOAEL) a cui sono stati osservati risultati renali (moderata degenerazione tubulare) ed epatici (necrosi epatocitaria individuale) reversibili nello

studio sui ratti è stato di 100 mg/kg/die e ha fornito un margine di esposizione 4,2 volte superiore rispetto all'esposizione clinica alla dose raccomandata di 100 mg due volte al giorno. In studi della durata di 9 mesi sui cani, la NOAEL era pari a 10 mg/kg/die corrispondenti a un'esposizione 3 volte l'AUC clinica alla dose clinica raccomandata. A 30 mg/kg/die, nei cani, sono stati osservati una minima degenerazione tubulare nei reni, lievi riduzioni nel peso della milza e riduzioni transitorie da minime a lievi nella massa eritrocitaria, nonché aumenti di ALT e ALP (9 volte l'AUC clinica). Tossicità cardiache nei ratti (emorragia miocardica, infiammazione, necrosi) e nei cani (infiammazione perivascolare/vascolare) sono state osservate solo negli animali che sono deceduti durante gli studi a dosi superiori alla dose massima tollerata (MTD). Le esposizioni in ratti e cani con esiti cardiaci sono state, rispettivamente, di almeno 6,8 volte e 25 volte l'AUC clinica. La reversibilità degli esiti cardiaci non ha potuto essere valutata in quanto questi risultati sono stati osservati solo a dosi superiori alla MTD.

Tossicità riproduttiva

Non sono stati osservati effetti sulla fertilità nei maschi o nelle femmine di ratto ad un'esposizione pari a, rispettivamente, 10 o 9 volte l'AUC clinica alla dose raccomandata.

Non sono stati osservati effetti sullo sviluppo e sulla sopravvivenza embrionofetale nelle femmine di ratto gravide, ad esposizioni pari a circa 9 volte l'AUC in pazienti alla dose raccomandata di 100 mg due volte al giorno. In due studi sulla riproduzione nei ratti, la distocia (parto prolungato/difficile) è stata osservata ad esposizioni >2,3 volte l'esposizione clinica a 100 mg due volte al giorno. La presenza di acalabrutinib e del suo metabolita attivo è stata confermata nel plasma fetale di ratto. Acalabrutinib e il suo metabolita attivo erano presenti nel latte delle femmine di ratto in allattamento.

In uno studio embrionofetale sulle femmine di coniglio gravide, sono state osservate riduzione del peso corporeo fetale e ossificazione ritardata a livelli di esposizione che hanno prodotto tossicità nella madre, pari a 2,4 volte superiori all'AUC umana alla dose raccomandata.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Cellulosa microcristallina
Silice colloidale anidra
Amido di mais parzialmente pregelatinizzato
Magnesio stearato (E470b)
Sodio amido glicolato

Involucro della capsula

Gelatina
Biossido di titanio (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)
Indigotina (E132)

Inchiostro di stampa

Gommalacca
Ossido di ferro nero (E172)

Glicole propilenico (E1520)
Idrossido di ammonio

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in alluminio/alluminio con simboli sole/luna contenenti 6 o 8 capsule rigide. Confezioni da 56 o 60 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 05 Novembre 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Svezia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Calquence 100 mg capsule rigide
acalabrutinib

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni capsula rigida contiene 100 mg di acalabrutinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsule rigide
56 capsule rigide
60 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Deglutire intera.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1479/001 56 capsule rigide
EU/1/20/1479/002 60 capsule rigide

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

calquence

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CALQUENCE 100 mg capsule
acalabrutinib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Simbolo Sole/Luna

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Calquence 100 mg capsule rigide acalabrutinib

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Calquence e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Calquence
3. Come prendere Calquence
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Calquence
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Calquence e a cosa serve

Cos'è Calquence

Calquence è un medicinale usato per il trattamento dei tumori.

- Calquence contiene il principio attivo acalabrutinib.
- Appartiene a un gruppo di medicinali chiamati inibitori della tirosin-chinasi di Bruton (BTK).

A cosa serve Calquence

Calquence è utilizzato per trattare gli adulti affetti da leucemia linfocitica cronica (LLC).

LLC è un tumore dei globuli bianchi, chiamati linfociti B (o cellule B). Queste cellule fanno parte del sistema immunitario (le difese dell'organismo).

Come agisce Calquence

Calquence agisce bloccando la BTK, una proteina presente nell'organismo che facilita la crescita e la sopravvivenza delle cellule tumorali. Bloccando la BTK, Calquence consente di uccidere e può ridurre il numero delle cellule tumorali, rallentando la progressione della malattia.

Se ha domande circa il modo in cui Calquence agisce o sul motivo per cui questo medicinale Le è stato prescritto, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Calquence

Non prenda Calquence

- se è allergico ad acalabrutinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Se non è sicuro, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Calquence.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Calquence, se:

- ha mai avuto lividi o sanguinamento insoliti o se sta assumendo un qualsiasi medicinale che aumenta il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4 “Possibili effetti indesiderati”)
- ha una infezione (vedere paragrafo 4 “Possibili effetti indesiderati”)
- si è recentemente sottoposto o sta per sottoporsi ad un intervento chirurgico. Il medico potrebbe interrompere il trattamento con Calquence prima e dopo una procedura medica, chirurgica o odontoiatrica
- ha mai avuto l'epatite B (un'infezione del fegato), in quanto Calquence potrebbe causare la riattivazione dell'epatite B, per cui il medico presterà attenzione a segni di ritorno di questa infezione (vedere paragrafo 4 “Possibili effetti indesiderati”)
- ha o ha mai avuto un battito cardiaco irregolare (vedere paragrafo 4 “Possibili effetti indesiderati”).

Si rivolga al medico se sviluppa una nuova lesione o qualsiasi cambiamento nell'aspetto di un'area della pelle in quanto è ad alto rischio di sviluppare un tumore cutaneo (vedere paragrafo 4). Utilizzi una protezione solare ed effettui regolarmente esami della pelle.

Il medico controllerà la conta ematica durante il trattamento, se necessario.

Bambini e adolescenti

Questo medicinale non deve essere somministrato a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni, in quanto non è stato studiato in questa fascia di età.

Altri medicinali e Calquence

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, specialmente se assume:

- antibiotici per le infezioni batteriche – quale claritromicina
- medicinali per le infezioni fungine – quali posaconazolo, itraconazolo o voriconazolo
- ketoconazolo – un medicinale per la sindrome di Cushing (una condizione in cui l'organismo produce troppo cortisolo)
- medicinali per le infezioni da HIV– quali indinavir e ritonavir
- medicinali per l'epatite C– quale telaprevir
- rifampicina – un antibiotico per le infezioni batteriche (tubercolosi)
- medicinale per le emicranie – ergotamina
- medicinale per bassi livelli di sodio nel sangue – conivaptan
- medicinale per livelli elevati di zuccheri – metformina
- medicinale per prevenire il rigetto di organi – ciclosporina
- medicinali per le crisi convulsive (convulsioni) o l'epilessia – quali carbamazepina e fenitoina
- pimozide – un medicinale utilizzato per la sindrome di Tourette (patologia che causa movimenti incontrollati e eccessi di parole e suoni)

- Erba di S. Giovanni – un medicinale erboristico per la depressione
- teofillina – medicinale usato per il respiro sibilante, il respiro affannoso e la sensazione di costrizione toracica
- medicinali per ridurre l'acidità di stomaco:
 - antiacidi – quale carbonato di calcio
 - prendere Calquence 2 ore prima o 2 ore dopo aver preso questi medicinali
 - bloccanti del recettore 2 dell'istamina – quali ranitidina e famotidina
 - prendere Calquence 2 ore prima o 10 ore dopo aver preso questi medicinali
 - inibitori della pompa protonica – quale omeprazolo
 - evitare di assumere questi medicinali mentre si sta assumendo Calquence
- metotrexato – un medicinale per malattie quali l'artrite reumatoide, la psoriasi e la colite ulcerosa, che sono causate dal funzionamento non corretto del sistema immunitario.
 - questo medicinale deve essere assunto almeno 6 ore prima o dopo Calquence.

Medicinali che aumentano il rischio di sanguinamento

Calquence potrebbe facilitare il sanguinamento. Informi il medico, il farmacista, o l'infermiere se assume altri medicinali che aumentano il rischio di sanguinamento:

- antiaggreganti (medicinali che agiscono contro la coagulazione del sangue) come l'acido acetilsalicilico e clopidogrel
- anticoagulanti (fluidificanti del sangue) come warfarin o enoxaparina.

Gravidanza

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chiedi consiglio al medico prima di prendere Calquence. Questo perché Calquence può avere effetti nocivi sul nascituro.

Allattamento

Non allatti al seno durante il trattamento con Calquence e nei 2 giorni successivi all'ultima dose di Calquence. Non è noto se Calquence passi nel latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È improbabile che Calquence alteri la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, se avverte capogiri, debolezza o stanchezza durante l'assunzione di Calquence, non deve guidare veicoli o usare macchinari.

Calquence contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come prendere Calquence

Calquence verrà prescritto esclusivamente da un medico con esperienza nell'uso di medicinali antitumorali. Prenda Calquence seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Quanto prenderne

- La dose abituale è di una capsula (100 mg) due volte al giorno. Assuma le dosi a circa 12 ore di distanza.

Come prenderlo

- Deglutisca la capsula intera con acqua all'incirca alla stessa ora ogni giorno.
- Non masticare, dissolvere o aprire le capsule in quanto ciò potrebbe modificare la velocità con cui il farmaco viene assorbito dall'organismo.
- Può prendere Calquence con cibo o tra i pasti.
- Può controllare quando ha preso l'ultima capsula di Calquence osservando il blister. Le immagini sul blister la aiuteranno ad assumere la dose al momento giusto: il sole per la dose del mattino e la luna per la dose della sera.

Se prende più Calquence di quanto deve

Se ha assunto più Calquence di quanto avrebbe dovuto, consulti un medico o si rechi immediatamente all'ospedale più vicino. Porti con sé le capsule e questo foglio illustrativo.

Se dimentica di prendere una dose

- Se sono trascorse meno di 3 ore da quando avrebbe dovuto prendere la dose dimenticata, prenda quest'ultima immediatamente e prenda la dose successiva all'orario abituale.
- Se sono trascorse più di 3 ore dall'ora prevista per l'assunzione della dose, salti la dose dimenticata. Prenda la dose successiva all'orario abituale.
- Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Interrompa l'assunzione di Calquence e contatti il medico o si rechi immediatamente al pronto soccorso più vicino, se si verifica uno dei seguenti sintomi:

- sanguinamento. I sintomi possono essere feci nere o feci con sangue, urina rosa o marrone, epistassi, lividi, emorragie inaspettate, vomito o tosse con sangue, vertigini, debolezza, confusione
- infezioni. I segni possono includere febbre, brividi, sensazione di debolezza o di confusione, tosse, respiro corto [polmonite, un **effetto indesiderato molto comune** (può interessare più di 1 persona su 10) o aspergillosi, un **effetto indesiderato non comune** (può interessare fino 1 persona su 100)].

Effetti indesiderati gravi comuni (possono interessare fino 1 persona su 10)

- battito cardiaco accelerato, battiti cardiaci saltati, polso debole o irregolare, capogiri, sensazione di svenimento, fastidio al torace o respiro affannoso (segni di problemi del ritmo cardiaco noto come fibrillazione atriale e flutter atriale).

Effetti indesiderati gravi non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- febbre, brividi, nausea, vomito, confusione, respiro affannoso, crisi convulsive, battito cardiaco irregolare, urine torbide o di colore scuro, stanchezza insolita oppure dolori muscolari o articolari. Questi possono essere sintomi di sindrome da lisi tumorale (SLT), una patologia causata dalla rapida degradazione delle cellule tumorali.

Altri effetti indesiderati:

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- dolore muscolare o articolare
- mal di testa
- eruzione cutanea
- stanchezza, debolezza o mancanza di energia
- malessere di stomaco (nausea), vomito, mal di stomaco, stipsi (feci rare o dure), diarrea (feci frequenti o sciolte)
- diminuzione del numero di globuli rossi, diminuzione del numero dei neutrofili (un tipo di globuli bianchi) o diminuzione del numero di cellule che aiutano il coagulo del sangue (piastrine)
- capogiri
- mal di testa, pressione nell'area compresa tra occhi, naso o guance (sinusite)
- mal di gola e naso che cola (nasofaringite)
- infezione delle vie respiratorie superiori
- infezione delle vie urinarie (dolore o bruciore durante la minzione)
- nuovi tumori, compresi tumori della pelle, possono insorgere durante il trattamento con Calquence (vedi paragrafo 2 “Cosa deve sapere prima di prendere Calquence”)

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- bronchite (non richiede intervento immediato)
- herpes

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- perdita di memoria, difficoltà a pensare, difficoltà a camminare o perdita della vista – questi possono essere sintomi di una grave infezione al cervello (leucoencefalopatia multifocale progressiva o LMP)
- febbre, brividi, debolezza, confusione, malessere e ingiallimento della pelle o degli occhi (ittero) – questi possono essere segni di epatite B riattivata (una infezione del fegato)
- linfocitosi (una quantità superiore al normale di linfociti, un tipo di globuli bianchi, nel sangue).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Calquence

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo Scad./EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione di conservazione particolare.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Calquence

Il principio attivo è acalabrutinib. Ogni capsula rigida contiene 100 mg di acalabrutinib.

Gli altri componenti sono:

- contenuto della capsula: cellulosa microcristallina, silice colloidale anidra, amido di mais parzialmente pregelatinizzato, magnesio stearato (E470b) e sodio amido glicolato (vedi paragrafo 2 "Calquence contiene sodio")
- involucro della capsula: gelatina, biossido di titanio (E171), ossido di ferro giallo (E172) e indigotina (E132)
- inchiostro di stampa: gommalacca, ossido di ferro nero (E172), glicole propilenico (E1520) e idrossido di ammonio.

Descrizione dell'aspetto di Calquence e contenuto della confezione

Calquence è una capsula rigida in gelatina con un corpo giallo, capsula di chiusura blu, capsula rigida da 20 mm, con impresso "ACA 100 mg" in nero.

Calquence viene fornito in blister di alluminio contenente 6 o 8 capsule rigide. Ogni confezione contiene 56 o 60 capsule rigide.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

Produttore

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Svezia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

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 41 03 7080

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

France

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 9801 1

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

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 79 363 2222

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

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>