

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Calquence 100 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 100 mg de acalabrutinib.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Cápsula de tamanho 1 (20 mm), corpo amarelo, cabeça azul, marcada com “ACA 100 mg” em tinta preta.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Calquence em monoterapia ou em associação com obinutuzumab é indicado para o tratamento de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica (LLC) não tratados previamente.

Calquence em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica (LLC) que receberam pelo menos uma linha de tratamento anterior.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com este medicamento deve ser iniciado e monitorizado por um médico com experiência na utilização de medicamentos anticancerígenos.

Posologia

A dose recomendada é de 100 mg de acalabrutinib duas vezes ao dia (equivalente a uma dose diária total de 200 mg). Consultar a informação de prescrição de obinutuzumab para obter a posologia recomendada de obinutuzumab.

O intervalo de administração da dose é aproximadamente de 12 horas.

O tratamento com Calquence deve ser continuado até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Ajustes de dose

Reações adversas

As alterações de dose recomendadas para Calquence para as reações adversas de Grau ≥ 3 são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Ajustes de dose recomendados em caso de reações adversas*

| Reação adversa | Ocorrência da reação adversa | Modificação da dose (Dose inicial = 100 mg aproximadamente a cada 12 horas) |
|--|-------------------------------------|---|
| Trombocitopenia de Grau 3 com hemorragia, Trombocitopenia de Grau 4 Ou Neutropenia de Grau 4 com duração superior a 7 dias Toxicidades não hematológicas de Grau 3 ou superior | Primeira e segunda | Interromper Calquence Depois da resolução da toxicidade para Grau 1 ou linha de base, Calquence pode ser retomado com 100 mg aproximadamente a cada 12 horas |
| | Terceira | Interromper Calquence Depois da resolução da toxicidade para Grau 1 ou linha de base, Calquence pode ser retomado com frequência reduzida para 100 mg uma vez ao dia |
| | Quarta | Descontinuar Calquence |

*Reações adversas classificadas segundo os Critérios de Terminologia Comum para Reações Adversas do *National Cancer Institute* (NCI CTCAE) versão 4.03.

Interações

As recomendações em relação à utilização de Calquence com inibidores ou indutores da CYP3A e agentes redutores da secreção gástrica é apresentada na Tabela 2 (ver secção 4.5).

Tabela 2. Utilização com inibidores ou indutores da CYP3A e agentes redutores da secreção gástrica

| | Medicamento administrado concomitantemente | Utilização recomendada de Calquence |
|----------------------------|---|---|
| Inibidores da CYP3A | Inibidor forte da CYP3A | Evitar utilização concomitante. Se estes inibidores forem utilizados a curto prazo (como anti-infecciosos até sete dias), interromper Calquence. |
| | Inibidor moderado da CYP3A | Sem ajuste de dose. Monitorizar cuidadosamente os doentes relativamente a reações adversas com toma de inibidores moderados da CYP3A. |
| | Inibidor ligeiro da CYP3A | Sem ajuste de dose. |
| Indutores da CYP3A | Indutor forte da CYP3A | Evitar utilização concomitante. |

| | | |
|--|--------------------------------|--|
| Agentes redutores da secreção ácida | Inibidores da bomba de prótons | Evitar utilização concomitante. |
| | Antagonistas dos recetores H2 | Tomar Calquence 2 horas antes (ou 10 horas depois) de tomar um antagonista dos recetores H2. |
| | Antiácidos | O intervalo entre a toma dos medicamentos deve ser pelo menos de 2 horas. |

Doses esquecida

Se um doente se esquecer de tomar uma dose de Calquence e tiverem decorrido mais de 3 horas, o doente deve ser instruído a tomar a dose seguinte no horário habitual. Não deve ser tomada uma dose adicional de Calquence para compensar uma dose esquecida.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste de dose em doentes idosos (idade \geq 65 anos) (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não foram realizados estudos clínicos específicos em doentes com compromisso renal. Os doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado foram tratados em estudos clínicos com Calquence. Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (depuração da creatinina superior a 30 ml/min). Deve manter-se a hidratação e monitorizar periodicamente os níveis séricos de creatinina. Calquence deve ser administrado a doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina $<$ 30 ml/min) apenas se o benefício ultrapassar o risco, e estes doentes devem ser monitorizados cuidadosamente quanto a sinais de toxicidade. Não existem dados em doentes com compromisso renal grave ou em doentes a fazer diálise (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é recomendado ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (Child-Pugh A, Child-Pugh B ou bilirrubina total entre 1,5-3 vezes o limite superior da normalidade [LSN] e qualquer aspartataminotransferase (AST). No entanto, os doentes com compromisso hepático moderado devem ser monitorizados cuidadosamente quanto a sinais de toxicidade. Não se recomenda a utilização de Calquence em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C ou bilirrubina total $>$ 3 vezes LSN e qualquer AST) (ver secção 5.2).

Doença cardíaca grave

Os doentes com doença cardiovascular grave foram excluídos dos estudos clínicos com Calquence.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Calquence em crianças e adolescentes de 0 a 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Calquence é para administração por via oral. As cápsulas devem ser engolidas inteiras com água aproximadamente à mesma hora todos os dias, com ou sem alimentos (ver secção 4.5). As cápsulas não devem ser mastigadas, dissolvidas ou abertas dado que pode afetar a absorção do medicamento no corpo.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hemorragia

Ocorreram acontecimentos hemorrágicos graves incluindo hemorragia no sistema nervoso central e gastrointestinal, alguns com desfecho fatal em doentes com neoplasias hematológicas malignas tratados com Calquence em monoterapia e em associação com obinutuzumab. Estes acontecimentos ocorreram em doentes com e sem trombocitopenia. Globalmente, os acontecimentos hemorrágicos foram menos graves, incluindo equimose e petéquias (ver secção 4.8).

O mecanismo para os acontecimentos hemorrágicos não é totalmente conhecido.

Os doentes a receber agentes antitrombóticos podem apresentar um risco aumentado de hemorragia. Recomenda-se precaução com agentes antitrombóticos e considerar monitorização adicional de sinais de hemorragia quando a utilização concomitante é clinicamente necessária. Varfarina ou outros antagonistas da vitamina K não devem ser administrados concomitantemente com Calquence.

Considerar o benefício-risco de suspender Calquence pelo menos durante 3 dias antes e depois da cirurgia.

Infeções

Ocorreram infeções graves (bacterianas, virais ou fúngicas), incluindo acontecimentos fatais em doentes com neoplasias hematológicas malignas tratados com Calquence em monoterapia e em associação com obinutuzumab. Estas infeções ocorreram predominantemente na ausência de neutropenia de Grau 3 ou 4, com infeção neutropénica notificada em 1,9% de todos os doentes. Ocorreram infeções por vírus da hepatite B (HBV) e reativação do vírus de herpes zóster (HZV), aspergilose e leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) (ver secção 4.8).

Reativação viral

Foram notificados casos de reativação viral de hepatite B em doentes a receber Calquence. Deve ser estabelecido o estado do vírus da hepatite B (HBV) antes de iniciar o tratamento com Calquence. Se os doentes apresentam resultados serológicos positivos para hepatite B, deve ser consultado um especialista em doenças hepáticas antes do início do tratamento e o doente deve ser monitorizado e tratado segundo as recomendações clínicas locais para prevenir a reativação da hepatite B.

Foram notificados casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), incluindo casos fatais, após o tratamento com Calquence no contexto de terapêutica imunossupressora concomitante ou anterior. Os médicos devem considerar LMP no diagnóstico diferencial em doentes com sinais ou sintomas neurológicos, cognitivos ou comportamentais novos ou agravados. Caso haja suspeita de LMP, devem ser realizadas avaliações de diagnóstico apropriadas e o tratamento com Calquence deve ser suspenso até

exclusão de LMP. Na dúvida, considerar referenciar o doente para um neurologista e obter exames de diagnóstico adequados para LMP, incluindo imagiologia por ressonância magnética (MRI), preferencialmente com contraste, análises ao líquido cefalorraquidiano (LCR) para deteção do ADN do vírus JC e repetição das avaliações neurológicas.

Considerar profilaxia segundo os cuidados padrão em doentes com risco aumentado para infeções oportunistas. Monitorizar os doentes para deteção de sinais e sintomas de infeção e tratar conforme clinicamente apropriado.

Citopenias

Ocorreram citopenias de Grau 3 ou 4 relacionadas com o tratamento emergente, incluindo neutropenia, anemia e trombocitopenia, em doentes com neoplasias hematológicas malignas tratados com Calquence em monoterapia e em associação com obinutuzumab. Monitorizar a contagem sanguínea completa conforme indicado clinicamente (ver secção 4.8).

Segundas neoplasias malignas primárias

Ocorreram segundas neoplasias malignas primárias, incluindo cancro da pele e outros cancros diferentes do de pele, em doentes com neoplasias hematológicas malignas tratados com Calquence em monoterapia e em associação com obinutuzumab. Foi notificado frequentemente cancro da pele. Monitorizar os doentes quanto ao aparecimento de cancro da pele e aconselhar proteção da exposição solar (ver secção 4.8).

Fibrilhação auricular

Ocorreu fibrilhação auricular/flutter em doentes com neoplasias hematológicas malignas tratados com Calquence em monoterapia e em associação com obinutuzumab. Monitorizar os sintomas (e.g., palpitações, tonturas, síncope, dor torácica, dispneia) de fibrilhação auricular e flutter auricular e obter um ECG conforme indicado clinicamente (ver secções 4.5 e 4.2). Em doentes que desenvolvem fibrilhação auricular durante o tratamento com Calquence, deve ser realizada uma avaliação completa do risco de doença tromboembólica. Em doentes com risco elevado de doença tromboembólica, deve ser considerado um tratamento estritamente controlado com anticoagulantes, e devem ser consideradas opções de tratamento alternativas a Calquence.

Outros medicamentos

A administração concomitante de inibidores fortes da CYP3A com Calquence pode levar a um aumento da exposição a acalabrutinib e conseqüentemente a um maior risco de toxicidade. Ao contrário, a administração concomitante de indutores da CYP3A pode levar a uma diminuição da exposição a acalabrutinib e conseqüentemente ao risco de falta de eficácia. A utilização concomitante com inibidores fortes da CYP3A deve ser evitada. Se estes inibidores forem utilizados a curto prazo (como anti-infecciosos até sete dias), o tratamento com Calquence deve ser interrompido. Os doentes devem ser monitorizados cuidadosamente quanto a sinais de toxicidade se tiver que ser utilizado um inibidor moderado da CYP3A (ver secções 4.2 e 4.5). A utilização concomitante com indutores fortes da CYP3A deve ser evitada devido ao risco de falta de eficácia.

Calquence contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Acalabrutinib e o seu metabolito ativo são metabolizados principalmente pela enzima 3A4 do citocromo P450 (CYP3A4), e ambas as substâncias são substratos para a P-gp e a proteína de resistência do cancro da mama (BCRP).

Substâncias ativas que podem aumentar as concentrações plasmáticas de acalabrutinib

Inibidores da CYP3A/P-gp

A administração concomitante com um inibidor forte da CYP3A/P-gp (200 mg de itraconazol uma vez ao dia durante 5 dias) aumentou a C_{max} e AUC de acalabrutinib em 3,9 vezes e 5,0 vezes em indivíduos saudáveis (N=17), respetivamente.

A utilização concomitante com inibidores fortes da CYP3A/P-gp deve ser evitada. Se os inibidores fortes da CYP3A/P-gp (e.g., cetoconazol, conivaptan, claritromicina, indinavir, itraconazol, ritonavir, telaprevir, posaconazol, voriconazol) forem utilizados a curto prazo, o tratamento com Calquence deve ser interrompido (ver secção 4.2).

A administração concomitante com inibidores moderados da CYP3A (400 mg de fluconazol em dose única ou 200 mg de isavuconazol em dose repetida durante 5 dias) em indivíduos saudáveis aumentou a C_{max} e AUC de acalabrutinib em 1,4 vezes a 2 vezes, enquanto a C_{max} e AUC do metabolito ativo ACP-5862 diminuíram em 0,65 vezes a 0,88 vezes em relação a quando acalabrutinib foi administrado isoladamente. Não é necessário ajuste de dose em associação com inibidores moderados da CYP3A. Monitorizar cuidadosamente os doentes relativamente a reações adversas (ver secção 4.2).

Substâncias ativas que podem diminuir as concentrações plasmáticas de acalabrutinib

Indutores da CYP3A

A administração concomitante com um indutor forte da CYP3A (600 mg de rifampicina uma vez ao dia durante 9 dias) diminuiu a C_{max} e AUC de acalabrutinib em 68% e 77% em indivíduos saudáveis (N=24), respetivamente.

A utilização concomitante com indutores fortes da atividade da CYP3A (e.g., fenitoína, rifampicina, carbamazepina) deve ser evitada. O tratamento concomitante com hipericão (*Hypericum perforatum*), que pode diminuir as concentrações plasmáticas de acalabrutinib de forma imprevisível, deve ser evitado.

Medicamentos redutores da secreção ácida

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

Se for necessário o tratamento com um agente redutor da secreção ácida, considerar tomar um antiácido (e.g., carbonato de cálcio) ou um antagonista do recetor H2 (e.g., ranitidina ou famotidina). Na utilização com antiácidos, o intervalo entre as tomas dos medicamentos deve ser de pelo menos 2 horas (ver

secção 4.2). Para antagonistas do recetor H2, Calquence deve ser tomado 2 horas antes (ou 10 horas depois) de tomar o antagonista do recetor H2.

Devido ao efeito de longa duração dos inibidores da bomba de protões, a separação entre as doses com inibidores da bomba de protões pode não eliminar a interação com Calquence e deste modo a utilização concomitante deve ser evitada (ver secção 4.2).

Substâncias ativas cuja concentração plasmática pode ser alterada por Calquence

Substratos da CYP3A

Com base em dados *in vitro*, não pode ser excluído que acalabrutinib seja um inibidor da CYP3A4 a nível intestinal e pode aumentar a exposição a substratos da CYP3A4 sensíveis ao metabolismo intestinal da CYP3A. Recomenda-se precaução se acalabrutinib for administrado concomitantemente com substratos da CYP3A4 com um intervalo terapêutico estreito administrados oralmente (e.g., ciclosporina, ergotamina, pimizida).

Efeito de acalabrutinib em substratos da CYP1A2

Estudos *in vitro* indicam que acalabrutinib induz a CYP1A2. A administração concomitante de acalabrutinib com substratos da CYP1A2 (e.g., teofilina, cafeína) pode diminuir a sua exposição.

Efeitos de acalabrutinib e do seu metabolito ativo, ACP-5862, nos sistemas de transporte de medicamentos

Acalabrutinib pode aumentar a exposição a substratos da BCRP administrados concomitantemente (e.g., metotrexato) através da inibição da BCRP intestinal (ver secção 5.2). Para minimizar o potencial para uma interação no trato Gastrointestinal (GI), os substratos da BCRP com intervalo terapêutico estreito, como metotrexato, devem ser tomados pelo menos 6 horas antes ou depois de acalabrutinib.

ACP-5862 pode aumentar a exposição a substratos MATE1 administrados concomitantemente (e.g., metformina) através da inibição de MATE1 (ver secção 5.2). Os doentes a tomar medicamentos concomitantes com distribuição dependente de MATE1 (e.g., metformina) devem ser monitorizados quanto a sinais de alteração da tolerabilidade, como resultado do aumento da exposição ao medicamento concomitante enquanto recebem Calquence.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a evitar engravidar enquanto recebem Calquence.

Gravidez

Os dados sobre a utilização de acalabrutinib em mulheres grávidas são limitados ou inexistentes. Com base nos resultados de estudos em animais, pode haver um risco para o feto resultante da exposição a acalabrutinib durante a gravidez. Foi observada distocia (parto difícil ou prolongado) no rato e a administração em coelhos fêmea grávidas foi associada a um crescimento fetal reduzido (ver secção 5.3).

Calquence não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com acalabrutinib.

Amamentação

Desconhece-se se acalabrutinib é excretado no leite humano. Não existem dados sobre os efeitos de acalabrutinib no lactente ou na produção de leite. Acalabrutinib e o seu metabolito ativo foram encontrados no leite de ratos fêmeas lactantes. Não pode ser excluído qualquer risco para o lactente amamentado. As mães devem ser aconselhadas a não amamentar durante o tratamento com Calquence e durante 2 dias depois de receberem a última dose.

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos de Calquence na fertilidade humana. Num estudo pré-clínico de acalabrutinib no rato macho e fêmea, não foram observados efeitos adversos nos parâmetros de fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos na capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Calquence sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. No entanto, durante o tratamento com acalabrutinib, foi notificada fadiga e tonturas e os doentes que apresentam estes sintomas devem ser aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas até à resolução dos sintomas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Nos 1.040 doentes tratados com Calquence em monoterapia, as reações adversas a medicamentos (RAM) mais frequentes ($\geq 20\%$) de qualquer grau, notificadas em doentes foram infeção (66,7%), cefaleia (37,8%), diarreia (36,7%), equimose (34,1%), dor musculoesquelética (33,1%), náuseas (21,7%), fadiga (21,3%), tosse (21%) e erupção cutânea (20,3%). As reações adversas a medicamentos mais frequentes ($\geq 5\%$) de Grau ≥ 3 foram infeção (17,6%), leucopenia (14,3%), neutropenia (14,2%) e anemia (7,8%).

Nos 223 doentes tratados com terapêutica de associação com Calquence, as RAM mais frequentes ($\geq 20\%$) de qualquer grau, notificadas em doentes foram infeção (74%), dor musculoesquelética (44,8%), diarreia (43,9%), cefaleia (43%), leucopenia (31,8%), neutropenia (31,8%), tosse (30,5%), fadiga (30,5%), artralgia (26,9%), náuseas (26,9%), tonturas (23,8%) e obstipação (20,2%). As reações adversas a medicamentos mais frequentemente notificadas ($\geq 5\%$) de Grau ≥ 3 foram leucopenia (30%), neutropenia (30%), infeção (21,5%), trombocitopenia (9%) e anemia (5,8%).

Lista tabelada de reações adversas

As seguintes reações adversas a medicamentos (RAM) foram identificadas em estudos clínicos com doentes a receber Calquence como tratamento para neoplasias hematológicas malignas. A duração mediana do tratamento com Calquence no grupo de dados agrupado foi de 26,2 meses.

As reações adversas a medicamentos estão listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos (CSO) segundo a base de dados MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*). Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas a medicamentos são ordenadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada RAM é definida como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a

< 1/100); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Em cada grupo de frequência as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 3. Reações adversas a medicamentos* nos doentes com neoplasias hematológicas malignas tratados com acalabrutinib em monoterapia (n=1040)

| CSO do MedDRA | Termo MedDRA | Frequência Global (todos os graus CTCAE) | Frequência de CTCAE Grau ≥ 3 [†] |
|--|--|--|--|
| Infeções e infestações | Infeção das vias respiratórias superiores | Muito frequentes (22%) | 0,8% |
| | Sinusite | Muito frequentes (10,7%) | 0,3% |
| | Pneumonia | Frequentes (8,7%) | 5,1% |
| | Infeção do trato urinário | Frequentes (8,5%) | 1,5% |
| | Nasofaringite | Frequentes (7,4%) | 0% |
| | Bronquite | Frequentes (7,6%) | 0,3% |
| | Infeções por herpesvírus [†] | Frequentes (5,9%) | 0,7% |
| | Infeções por <i>Aspergillus</i> [†] | Pouco frequentes (0,5%) | 0,4% |
| | Reativação da hepatite B | Pouco frequentes (0,1%) | 0,1% |
| Neoplasias benignas, malignas e não especificadas | Segunda Neoplasia Maligna Primária [†] | Muito frequentes (12,2%) | 4,1% |
| | Cancro da pele não melanoma [†] | Frequentes (6,6%) | 0,5% |
| | SPM excluindo cancro da pele não melanoma [†] | Frequentes (6,5%) | 3,8% |
| Doenças do sangue e do sistema linfático | Neutropenia [†] | Muito frequentes (15,7%) | 14,2% |
| | Anemia [†] | Muito frequentes (13,8%) | 7,8% |
| | Trombocitopenia [†] | Frequentes (8,9%) | 4,8% |
| | Linfocitose | Pouco frequentes (0,3%) | 0,2% |
| Doenças do metabolismo e da nutrição | Síndrome de Lise Tumoral [±] | Pouco frequentes (0,5%) | 0,4% |
| Doenças do sistema nervoso | Cefaleia | Muito frequentes (37,8%) | 1,1% |
| | Tonturas | Muito frequentes (13,4%) | 0,2% |
| Cardiopatias | Fibrilhação/Flutter auricular [†] | Frequentes (4,4%) | 1,3% |

| | | | |
|---|---|--------------------------|--------------------------|
| Vasculopatias | Equimoses [†] | Muito frequentes (34,1%) | 0% |
| | Contusão | Muito frequentes (21,7%) | 0% |
| | Petéquias | Muito frequentes (10,7%) | 0% |
| Vasculopatias | Equimoses | Frequentes (6,3%) | 0% |
| | Hemorragia/hematoma [†] | Muito frequentes (12,6%) | 1,8% |
| | Hemorragia gastrointestinal | Frequentes (2,3%) | 0,6% |
| Vasculopatias | Hemorragia intracraniana | Frequentes (1%) | 0,5% |
| | Epistaxe | Frequentes (7%) | 0,3% |
| | Doenças gastrointestinais | Diarreia | Muito frequentes (36,7%) |
| Náuseas | | Muito frequentes (21,7%) | 1,2% |
| Obstipação | | Muito frequentes (14,5%) | 0,1% |
| Vômitos | | Muito frequentes (13,3%) | 0,9% |
| Dor abdominal [†] | | Muito frequentes (12,5%) | 1% |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | Erupção cutânea [†] | Muito frequentes (20,3%) | 0,6% |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos | Dor musculoesquelética [†] | Muito frequentes (33,1%) | 1,5% |
| | Artralgia | Muito frequentes (19,1%) | 0,7% |
| Perturbações gerais e alterações no local da administração | Fadiga | Muito frequentes (21,3%) | 1,7% |
| | Astenia | Frequentes (5,3%) | 0,8% |
| Exames complementares de diagnóstico[¶] (Com base em resultados de análises) | Concentração de hemoglobina diminuída [§] | Muito frequentes (42,6%) | 10,1% |
| | Contagem absoluta de neutrófilos diminuída [§] | Muito frequentes (41,8%) | 20,7% |
| | Plaquetas diminuídas [§] | Muito frequentes (31,1%) | 6,9% |

*Segundo os Critérios de Terminologia Comum para Reações Adversas do *National Cancer Institute* (NCI CTCAE) versão 4.03.

[†] Inclui vários termos de RAM.

[±] Foi observado um caso de Síndrome de Lise Tumoral no braço acalabrutinib no Estudo ASCEND.

[§] Representa a incidência de resultados laboratoriais, não de reações adversas notificadas.

[¶] Apresentado como valores de grau CTCAE.

Tabela 4. Reações adversas a medicamentos* de doentes com neoplasias hematológicas malignas tratados com acalabrutinib em terapêutica de associação (n=223)

| CSO do MedDRA | Termo MedDRA | Frequência Global (todos os graus CTCAE) | Frequência de CTCAE Grau ≥ 3 [†] |
|--|--|---|---|
| Infeções e infestações | Infeção das vias respiratórias superiores | Muito frequentes (31,4%) | 1,8% |
| | Sinusite | Muito frequentes (15,2%) | 0,4% |
| | Nasofaringite | Muito frequentes (13,5%) | 0,4% |
| | Infeção do trato urinário | Muito frequentes (13%) | 0,9% |
| | Pneumonia | Muito frequentes (10,8%) | 5,4% |
| | Bronquite | Frequentes (9,9%) | 0% |
| | Infeções por herpesvírus [†] | Frequentes (6,7%) | 1,3% |
| | Leucoencefalopatia multifocal progressiva | Pouco frequentes (0,4%) | 0,4% |
| | Reativação da hepatite B | Pouco frequentes (0,9%) | 0,1% |
| | Infeções por <i>Aspergillus</i> [†] | Muito raros (0%) | 0% |
| Neoplasias benignas, malignas e não especificadas | Segunda neoplasia maligna primária [†] | Muito frequentes (13%) Frequentes (7,6%) | 4,0% 0,4% |
| | Cancro da pele não melanoma [†] SPM excluindo cancro da pele não melanoma [†] | Frequentes (6,3%) | 3,6% |
| Doenças do sangue e do sistema linfático | Neutropenia [†] | Muito frequentes (31,8%) | 30% |
| | Trombocitopenia [†] | Muito frequentes (13,9%) | 9% |
| | Anemia [†] | Muito frequentes (11,7%) | 5,8% |
| | Linfocitose | Pouco frequentes (0,4%) | 0,4% |
| Doenças do metabolismo e da nutrição | Síndrome de lise tumoral [±] | Pouco frequentes (1,8%) | 1,3% |
| Doenças do sistema nervoso | Cefaleia | Muito frequentes (43%) | 0,9% |
| | Tonturas | Muito frequentes (23,8%) | 0% |
| Cardiopatias | Fibrilhação/flutter auricular [†] | Frequentes (3,1%) | 0,9% |
| Vasculopatias | Equimose [†] | Muito frequentes (38,6%) | 0% |
| | Contusão | Muito frequentes (27,4%) | 0% |
| | Petéquias | Muito frequentes (11,2%) | 0% |
| | Equimoses | Frequentes (3,1%) | 0% |

| | | | |
|---|---|--|------------|
| | Hemorragia/hematoma [†] | Muito frequentes (17,5%) | 1,3% |
| | Hemorragia gastrointestinal Hemorragia intracraniana | Frequentes (3,6%) Pouco frequentes (0,9%) | 0,9% 0% |
| | Epistaxe | Frequentes (8,5%) | 0% |
| Doenças gastrointestinais | Diarreia | Muito frequentes (43,9%) | 4,5% |
| | Náuseas | Muito frequentes (26,9%) | 0% |
| | Obstipação | Muito frequentes (20,2%) | 0% |
| | Vômitos | Muito frequentes (19,3%) | 0,9% |
| | Dor abdominal [†] | Muito frequentes (14,8%) | 1,3% |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | Erupção cutânea [†] | Muito frequentes (30,9%) | 1,8% |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos | Dor musculoesquelética [†] | Muito frequentes (44,8%) | 2,2% |
| | Artralgia | Muito frequentes (26,9%) | 1,3% |
| Perturbações gerais e alterações no local da administração | Fadiga | Muito frequentes (30,5%) | 1,8% |
| | Astenia | Frequentes (7,6%) | 0,4% |
| Exames complementares de diagnóstico[¶] (Com base em resultados de análises) | Contagem absoluta de neutrófilos diminuída [§] | Muito frequentes (57,4%) | 35% |
| | Plaquetas diminuídas [§] | Muito frequentes (46,2%) | 10,8% |
| | Concentração de hemoglobina diminuída [§] | Muito frequentes (43,9%) | 9% |

*Segundo os Critérios de Terminologia Comum para Reações Adversas do *National Cancer Institute* (NCI CTCAE) versão 4.03.

[†]Inclui vários termos de RAM.

[±]Foi observado um caso de Síndrome de Lise Tumoral no braço acalabrutinib no Estudo ASCEND.

[§] Representa a incidência de resultados laboratoriais, não de reações adversas notificadas.

[¶] Apresentado como valores de grau CTCAE.

Descrição de reações adversas selecionadas

Descontinuação e redução da dose devido a reações adversas

Dos 1.040 doentes tratados com Calquence em monoterapia, foi notificada descontinuação devido a reações adversas em 9,3% dos doentes. Estas reações adversas principais incluíram pneumonia, trombocitopenia e diarreia. Foram referidas reduções da dose devido a reações adversas em 4,2% dos doentes. Estas reações adversas principais incluíram reativação de hepatite B, sepsia e diarreia.

Dos 223 doentes tratados com Calquence em associação, foi notificada descontinuação devido a reações adversas em 10,8% dos doentes. Estas reações adversas principais incluíram pneumonia, trombocitopenia

e diarreia. Foram referidas reduções da dose devido a reações adversas em 6,7% dos doentes. Estas reações adversas principais incluíram neutropenia, diarreia e vômitos.

Idosos

Dos 1.040 doentes em estudos clínicos com Calquence em monoterapia, 41% tinham mais de 65 anos e menos de 75 anos de idade e 22% tinham 75 anos de idade ou mais. Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na segurança ou eficácia entre os doentes com idade ≥ 65 anos e os mais novos.

Dos 223 doentes em estudos clínicos com Calquence em associação com terapêutica com obinutuzumab, 47% tinham mais de 65 anos e menos de 75 anos de idade e 26% tinham 75 anos de idade ou mais. Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na segurança ou eficácia entre os doentes com idade ≥ 65 anos e os mais novos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não existe tratamento específico para sobredosagem de acalabrutinib e os sintomas de sobredosagem não foram estabelecidos. Caso ocorra sobredosagem, devem ser administrados cuidados de suporte com monitorização adequada, se necessário. Em caso de sobredosagem, os doentes têm de ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais e sintomas de reações adversas, e deve ser instituído tratamento sintomático apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, inibidores da proteína cinase, código ATC: L01EL02.

Mecanismo de ação

Acalabrutinib é um inibidor seletivo da tirosina cinase de Bruton (BTK). A BTK é uma molécula de sinalização do recetor do antígeno das células B (BCR) e das vias do recetor da citocina. Nas células B, a sinalização BTK dá origem à sobrevivência e proliferação das células B, e é necessária para adesão, circulação e quimiotaxia celular.

Acalabrutinib e o seu metabolito ativo, ACP-5862, formam uma ligação covalente com um resíduo de cisteína no local de ativação da BTK, levando à inativação irreversível da BTK com interações mínimas fora do alvo.

Efeitos farmacodinâmicos

Em doentes com neoplasias de células B tratados com acalabrutinib 100 mg duas vezes ao dia, a ocupação mediana da BTK no estado estacionário manteve-se $\geq 95\%$ no sangue periférico ao longo de 12 horas, dando origem à inativação da BTK durante o intervalo de dose recomendado.

Eletrofisiologia cardíaca

O efeito de acalabrutinib no intervalo QTc foi avaliado em 46 indivíduos saudáveis do sexo masculino e feminino, incluídos num estudo aleatorizado sobre o intervalo QT, aleatorizado, com dupla ocultação, com placebo e controlos positivos. Em doses supraterapêuticas de 4 vezes a dose máxima recomendada, Calquence não prolongou o intervalo QT/QTc em extensão clinicamente relevante (e.g., não superior ou igual 10 ms) (ver secções 4.4, 4.8 e 5.3).

Eficácia e segurança clínicas

Doentes com LLC não tratados previamente

A segurança e eficácia de Calquence foram avaliadas num estudo multicêntrico, de Fase 3 (ELEVATE-TN), aleatorizado, aberto, em 535 doentes com LLC não tratados previamente. Os doentes receberam Calquence mais obinutuzumab, Calquence em monoterapia ou obinutuzumab mais clorambucil. No estudo ELEVATE-TN foram incluídos doentes com idade igual ou superior a 65 anos, ou com idade compreendida entre os 18 e os 65 anos com quadros clínicos coexistentes, e 27,9% dos doentes apresentavam CrCl < 60 ml/min. Dos doentes com idade < 65 anos, 16,1% apresentavam uma pontuação mediana CIRS-G de 8. O estudo permitia que os doentes recebessem agentes antitrombóticos. Os doentes que necessitavam de anticoagulação com varfarina ou antagonistas da vitamina K equivalentes foram excluídos.

Os doentes foram distribuídos aleatoriamente numa razão 1:1:1 para 3 braços para receber

- Calquence mais obinutuzumab (Calquence+G): Calquence 100 mg foi administrado duas vezes ao dia com início no Ciclo 1 no Dia 1 até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Obinutuzumab foi administrado com início no Ciclo 2 no Dia 1 durante um máximo de 6 ciclos de tratamento. Obinutuzumab 1.000 mg foi administrado nos Dias 1 e 2 (100 mg no Dia 1 e 900 mg no Dia 2), 8 e 15 do Ciclo 2 seguido por 1.000 mg no Dia 1 dos Ciclos 3 até ao 7. Cada ciclo foi de 28 dias.
- Calquence em monoterapia: Calquence 100 mg foi administrado duas vezes ao dia até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.
- Obinutuzumab mais clorambucil (GClb): Obinutuzumab e clorambucil foram administrados durante um máximo de 6 ciclos de tratamento. Obinutuzumab 1.000 mg foi administrado nos Dias 1 e 2 (100 mg no Dia 1 e 900 mg no Dia 2), 8 e 15 do Ciclo 1 seguido por 1.000 mg no Dia 1 dos Ciclos 2 até 6. Clorambucil 0,5 mg/kg foi administrado nos Dias 1 e 15 dos Ciclos 1 até 6. Cada ciclo foi de 28 dias.

Os doentes foram estratificados por estado da mutação deleção 17p (presença *versus* ausência), índice de desempenho do ECOG (0 ou 1 *versus* 2) e região geográfica (América do Norte e Europa Ocidental *versus* Outros). Após progressão da doença confirmada, 45 doentes aleatorizados no braço GClb fizeram o cruzamento para Calquence em monoterapia. A Tabela 5 resume os dados demográficos da linha de base e as características da doença da população do estudo.

Tabela 5. Características dos doentes na linha de base em (ELEVATE-TN) doentes com LLC não tratada previamente

| Característica | Calquence mais obinutuzumab N=179 | Calquence em monoterapia N=179 | Obinutuzumab mais clorambucil N=177 |
|---|--------------------------------------|-----------------------------------|--|
| Idade, anos; mediana (intervalo) | 70 (41-88) | 70 (44-87) | 71 (46-91) |
| Homens; % | 62 | 62 | 59,9 |
| Caucasianos; % | 91,6 | 95 | 93,2 |
| Índice de desempenho do ECOG 0-1; % | 94,4 | 92,2 | 94,4 |
| Tempo mediano desde o diagnóstico (meses) | 30,5 | 24,4 | 30,7 |
| Doença volumosa com gânglios ≥ 5 cm; % | 25,7 | 38 | 31,1 |
| Citogenética/Categoria FISH; % | | | |
| Deleção 17p | 9,5 | 8,9 | 9 |
| Deleção 11q | 17,3 | 17,3 | 18,6 |
| Mutação TP53 | 11,7 | 10,6 | 11,9 |
| IGHV sem mutação | 57,5 | 66,5 | 65,5 |
| Complexo cariótipo (≥ 3 anomalias) | 16,2 | 17,3 | 18,1 |
| Estadio de Rai; % | | | |
| 0 | 1,7 | 0 | 0,6 |
| I | 30,2 | 26,8 | 28,2 |
| II | 20,1 | 24,6 | 27,1 |
| III | 26,8 | 27,9 | 22,6 |
| IV | 21,2 | 20,7 | 21,5 |

O *endpoint* (objetivo) primário foi a sobrevivência livre de progressão (PFS) do grupo Calquence+G *versus* GClb avaliado por um Comité de Revisão Independente (IRC) de acordo com os critérios do Grupo de Trabalho Internacional sobre Leucemia Linfocítica Crónica (IWCLL) de 2008 com incorporação da correção sobre linfocitose relacionada com o tratamento (Cheson 2012). Com um acompanhamento mediano de 28,3 meses, a PFS por IRC indicou uma redução estatisticamente significativa de 90% no risco de progressão da doença ou morte para doentes com LLC não tratados previamente no braço Calquence+G em comparação com o braço GClb. Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 6. As curvas de Kaplan-Meier para a PFS são apresentadas na Figura 1.

Tabela 6. Resultados de eficácia segundo avaliações do IRC em (ELEVATE-TN) doentes com LLC

| | Calquence mais obinutuzumab N=179 | Calquence em monoterapia N=179 | Obinutuzumab mais clorambucil N=177 |
|---|--------------------------------------|-----------------------------------|--|
| Sobrevivência livre de progressão* | | | |
| Número de acontecimentos (%) | 14 (7,8) | 26 (14,5) | 93 (52,5) |
| PD, n (%) | 9 (5) | 20 (11,2) | 82 (46,3) |
| Número de mortes (%) | 5 (2,8) | 6 (3,4) | 11 (6,2) |
| Mediana (IC 95%), meses | NR | NR (34,2; NR) | 22,6 (20,2; 27,6) |
| HR [†] (IC 95%) | 0,10 (0,06; 0,17) | 0,20 (0,13; 0,30) | - |

| | Calquence mais obinutuzumab N=179 | Calquence em monoterapia N=179 | Obinutuzumab mais clorambucil N=177 |
|--|--|---|--|
| Valor-p | < 0,0001 | < 0,0001 | - |
| Estimativa 24 meses, % (IC 95%) | 92,7 (87,4; 95,8) | 87,3 (80,9; 91,7) | 46,7 (38,5; 54,6) |
| Sobrevivência Global^a | | | |
| Número de mortes (%) | 9 (5) | 11 (6,1) | 17 (9,6) |
| <i>Hazard Ratio</i> (IC 95%) [†] | 0,47 (0,21; 1,06) | 0,60 (0,28; 1,27) | - |
| Melhor taxa de resposta global* (CR + CRi + nPR + PR) | | | |
| ORR, n (%) (IC 95%) | 168 (93,9) (89,3; 96,5) | 153 (85,5) (79,6; 89,9) | 139 (78,5) (71,9; 83,9) |
| Valor-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) |

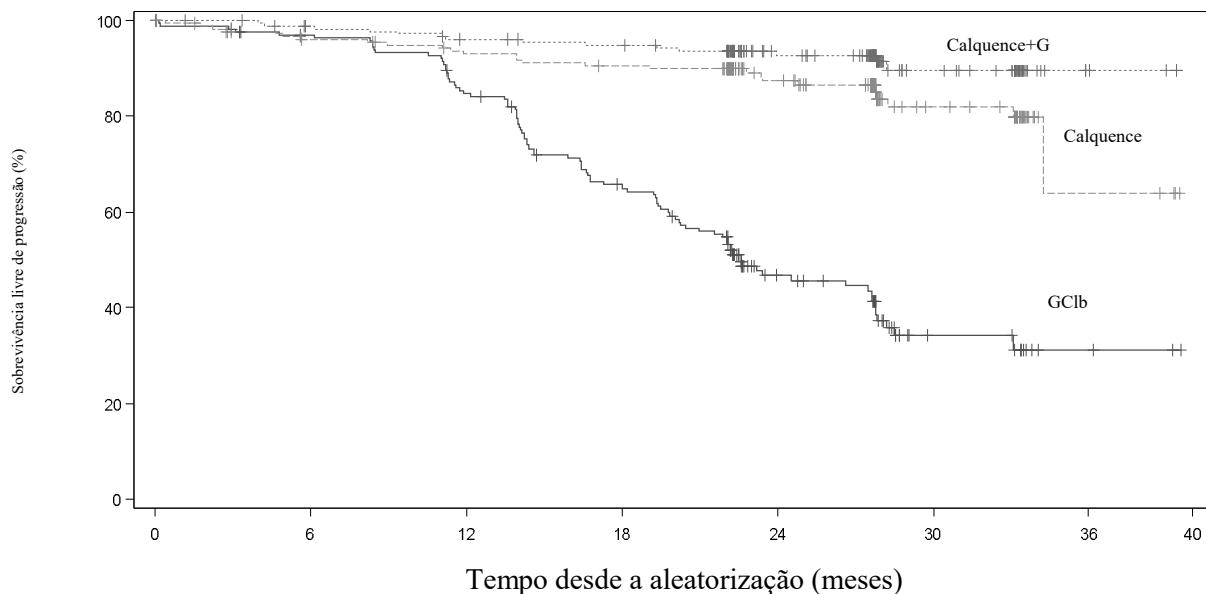
IC=intervalo de confiança; HR=*hazard ratio* (probabilidade de risco); NR=não alcançado; CR=resposta completa; CRi=resposta completa com recuperação incompleta da contagem de células do sangue; nPR=resposta parcial ganglionar; PR=resposta parcial;

*Segundo avaliação IRC

[†]Com base no modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado

^aOS mediana não alcançada nos dois braços.

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier da PFS avaliada por IRC em (ELEVATE-TN) doentes com LLC (População ITT)



| Número de doentes em risco | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|
| Mês | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 |
| Calquence | 179 | 166 | 161 | 157 | 153 | 150 | 148 | 147 | 103 | 94 | 43 | 40 | 4 | 3 |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|---|---|
| Calquence+G | 179 | 176 | 170 | 168 | 163 | 160 | 159 | 155 | 109 | 104 | 46 | 41 | 4 | 2 |
| GClb | 177 | 162 | 157 | 151 | 136 | 113 | 102 | 86 | 46 | 41 | 13 | 13 | 3 | 2 |

Os resultados de PFS para Calquence com ou sem obinutuzumab foram consistentes nos vários subgrupos, incluindo características de alto risco. Na população LLC de alto risco (deleção 17p, deleção 11q, mutação TP53 ou IGHV sem mutação), os HRs da PFS de Calquence com ou sem obinutuzumab *versus* obinutuzumab mais clorambucil foram de 0,08 [IC 95% (0,04; 0,15)] e 0,13 [IC 95% (0,08; 0,21)], respectivamente.

Tabela 7. Análise de subgrupo da PFS (Estudo ELEVATE-TN)

| | Calquence em monoterapia | | | Calquence+G | | |
|---------------------------|--------------------------|---------------------|--------------|-------------|---------------------|--------------|
| | N | <i>Hazard Ratio</i> | IC 95% | N | <i>Hazard Ratio</i> | IC 95% |
| Todos os doentes | 179 | 0,20 | (0,13; 0,30) | 179 | 0,10 | (0,06; 0,17) |
| Del 17P | | | | | | |
| Sim | 19 | 0,20 | (0,06; 0,64) | 21 | 0,13 | (0,04; 0,46) |
| Não | 160 | 0,20 | (0,12; 0,31) | 158 | 0,09 | (0,05; 0,17) |
| Mutação TP53 | | | | | | |
| Sim | 19 | 0,15 | (0,05; 0,46) | 21 | 0,04 | (0,01; 0,22) |
| Não | 160 | 0,20 | (0,12; 0,32) | 158 | 0,11 | (0,06; 0,20) |
| Del 17P ou/e mutação TP53 | | | | | | |
| Sim | 23 | 0,23 | (0,09; 0,61) | 25 | 0,10 | (0,03; 0,34) |
| Não | 156 | 0,19 | (0,11; 0,31) | 154 | 0,10 | (0,05; 0,18) |
| Mutação IGHV | | | | | | |
| Mutado | 58 | 0,69 | (0,31; 1,56) | 74 | 0,15 | (0,04; 0,52) |
| Não mutado | 119 | 0,11 | (0,07; 0,19) | 103 | 0,08 | (0,04; 0,16) |
| Del 11q | | | | | | |
| Sim | 31 | 0,07 | (0,02; 0,22) | 31 | 0,09 | (0,03; 0,26) |
| Não | 148 | 0,26 | (0,16; 0,41) | 148 | 0,10 | (0,05; 0,20) |
| Complexo Cariótipo | | | | | | |
| Sim | 31 | 0,10 | (0,03; 0,33) | 29 | 0,09 | (0,03; 0,29) |
| Não | 117 | 0,27 | (0,16; 0,46) | 126 | 0,11 | (0,05; 0,21) |

Doentes com LLC que receberam pelo menos uma terapêutica anterior

A segurança e eficácia de Calquence na LLC com recidiva ou refratária foram avaliadas num estudo aleatorizado, multicêntrico, aberto, de fase 3 (ASCEND) com 310 doentes que receberam pelo menos uma linha de tratamento anterior não incluindo inibidores BCL-2 ou inibidores dos recetores de células B. Os doentes receberam Calquence em monoterapia ou, segundo o critério do investigador, idelalisib mais rituximab ou bendamustina mais rituximab. O estudo permitiu que os doentes recebessem agentes antitrombóticos. Os doentes que necessitavam de anticoagulantes com varfarina ou antagonistas da Vitamina K equivalentes foram excluídos.

Os doentes foram distribuídos aleatoriamente 1:1 para receber:

- Calquence 100 mg duas vezes ao dia até progressão da doença ou toxicidade inaceitável, ou

- De acordo com o critério do investigador:
 - Idelalisib 150 mg duas vezes ao dia em associação com rituximab 375 mg/m² por via intravenosa (IV) no Dia 1 do primeiro ciclo, seguido de 500 mg/m² por via intravenosa (IV) a cada 2 semanas para 4 doses, depois a cada 4 semanas para 3 doses para um total de 8 perfusões
 - Bendamustina 70 mg/m² (Dias 1 e 2 de cada ciclo de 28 dias) em associação com rituximab (375 mg/m²/500 mg/m²) no Dia 1 de cada ciclo de 28 dias até 6 ciclos

Os doentes foram estratificados por estado da mutação por deleção 17p (presença *versus* ausência), índice de desempenho do ECOG (0 ou 1 *versus* 2) e número de terapêuticas anteriores (1 a 3 *versus* ≥ 4). Após progressão da doença confirmada, 35 doentes aleatorizados segundo o critério do investigador para idelalisib mais rituximab ou bendamustina mais rituximab fizeram o cruzamento para Calquence. A Tabela 8 resume os dados demográficos na linha de base e as características da doença da população do estudo.

Tabela 8. Características dos doentes na linha de base em (ASCEND) doentes com LLC

| Característica | Calquence em monoterapia N=155 | Critério do investigador de idelalisib + rituximab ou bendamustina + rituximab N=155 |
|--|---|---|
| Idade, anos; mediana (intervalo) | 68 (32-89) | 67 (34-90) |
| Homens; % | 69,7 | 64,5 |
| Caucasiana; % | 93,5 | 91,0 |
| Índice de desempenho do ECOG; % | | |
| 0 | 37,4 | 35,5 |
| 1 | 50,3 | 51,0 |
| 2 | 12,3 | 13,5 |
| Tempo mediano desde o diagnóstico (meses) | 85,3 | 79,0 |
| Doença volumosa com gânglios ≥ 5 cm; % | 49,0 | 48,4 |
| Número mediano de terapêuticas anteriores para LLC (intervalo) | 1 (1-8) | 2 (1-10) |
| Número de terapêuticas anteriores para LLC; % | | |
| 1 | 52,9 | 43,2 |
| 2 | 25,8 | 29,7 |
| 3 | 11,0 | 15,5 |
| ≥ 4 | 10,3 | 11,6 |
| Categoria citogenética/FISH; % | | |
| Deleção 17p | 18,1 | 13,5 |
| Deleção 11q | 25,2 | 28,4 |
| Mutação TP53 | 25,2 | 21,9 |
| IGHV sem mutação | 76,1 | 80,6 |
| Complexo cariótipo (≥ 3 anomalias) | 32,3 | 29,7 |
| Estadio Rai; % | | |
| 0 | 1,3 | 2,6 |
| I | 25,2 | 20,6 |
| II | 31,6 | 34,8 |
| III | 13,5 | 11,6 |
| IV | 28,4 | 29,7 |

O *endpoint* primário foi a PFS avaliada segundo os critérios IRC IWCLL 2008 com incorporação da correção de linfocitose relacionada com o tratamento (Cheson 2012). Com um acompanhamento mediano de 16,1 meses, a PFS indicou uma redução estatisticamente significativa de 69% no risco de morte ou progressão para os doentes no braço Calquence. Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 9. A curva de Kaplan-Meier para a PFS é apresentada na Figura 2.

Tabela 9. Resultados de eficácia segundo avaliações do IRC em (ASCEND) doentes com LLC

| | Calquence em monoterapia N=155 | Critério do investigador de idelalisib + rituximab ou bendamustina + rituximab N=155 |
|--|---|---|
| Sobrevivência livre de progressão | | |
| Número de acontecimentos (%) | 27 (17,4) | 68 (43,9) |
| PD, n (%) | 19 (12,3) | 59 (38,1) |
| Número de mortes (%) | 8 (5,2) | 9 (5,8) |
| Mediana (IC 95%), meses | NR | 16,5 (14,0; 17,1) |
| HR [†] (IC 95%) | 0,31 (0,20, 0,49) | |
| Valor- <i>p</i> | < 0,0001 | |
| Estimativa a 15 meses, % (IC 95%) | 82,6 (75,0; 88,1) | 54,9 (45,4; 63,5) |
| Sobrevivência global^a | | |
| Número de mortes (%) | 15 (9,7) | 18 (11,6) |
| <i>Hazard Ratio</i> (IC 95%) [†] | 0,84 (0,42; 1,66) | - |
| Melhor taxa de resposta global* (CR + CRi + nPR + PR)** | | |
| ORR, n (%) (IC 95%) | 126 (81,3) (74,4; 86,6) | 117 (75,5) (68,1; 81,6) |
| Valor- <i>p</i> | 0,2248 | - |
| CR, n (%) | 0 | 2 (1,3) |
| PR, n (%) | 126 (81,3) | 115 (74,2) |
| Duração da Resposta (DoR) | | |
| Mediana (IC 95%), meses | NR | 13,6 (11,9; NR) |

IC=intervalo de confiança; HR=*hazard ratio* (probabilidade de risco); NR=não alcançado; CR=resposta completa; CRi=resposta completa com recuperação incompleta da contagem de células do sangue; nPR=resposta parcial ganglionar; PR=resposta parcial; PD=progressão da doença

* Segundo avaliação IRC (investigador)

^a OS mediana não alcançada nos dois braços. *p* < 0,6089 para OS.

**CRi e nPR com valores de 0.

[†] Com base no modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado

Com dados a longo prazo, o acompanhamento mediano foi de 22,1 meses para Calquence e 21,9 meses para IR/BR. A PFS mediana não foi alcançada em Calquence e foi de 16,8 meses em IR/BR. A *hazard ratio* da PFS de Calquence avaliada pelo INV em comparação com IR/BR foi de 0,27 [IC 95%; 0,18 a 0,40] representando uma redução de 73% no risco de morte ou progressão para os doentes no braço Calquence. Os resultados de eficácia segundo as avaliações por Investigador (INV) são apresentados na Tabela 10.

Tabela 10. Resultados de eficácia de acompanhamento a longo prazo segundo avaliações do INC em (ASCEND) doentes com LLC

| | Calquece em monoterapia N=155 | Critério do investigador de idelalisib + rituximab ou bendamustina + rituximab N=155 |
|--|--|---|
| Sobrevivência livre de progressão* | | |
| Número de acontecimentos (%) | 35 (22,6) | 90 (58,1) |
| PD, n (%) | 23 (14,8) | 79 (51) |
| Número de mortes (%) | 12 (7,7) | 11 (7,1) |
| Mediana (IC 95%), meses | NR | 16,8 (14,1; 22,4) |
| HR [†] (IC 95%) | 0,27 (0,18, 0,40) | |
| Estimativa a 21 meses, % (IC 95%) | 79,1 (71,5; 84,8) | 45,3 (36,9; 53,4) |
| Sobrevivência global^a | | |
| Número de mortes (%) | 21 (13,5) | 26 (16,8) |
| <i>Hazard Ratio</i> (IC 95%) [†] | 0,78 (0,44; 1,40) | - |
| Melhor taxa de resposta global* (CR + CRi + nPR + PR)** | | |
| ORR, n (%) (IC 95%) | 124 (80) (73; 85,5) | 130 (83,9) (77,3; 88,8) |
| Valor- <i>p</i> | 0,3516 | - |
| CR, n (%) | 5 (3,2) | 6 (3,9) |
| PR, n (%) | 114 (73,5) | 122 (78,7) |
| Duração da Resposta (DoR) | | |
| Mediana (IC 95%), meses | NR | 18 (11,9; 19,8) |

IC=intervalo de confiança; HR=*hazard ratio* (probabilidade de risco); NR=não alcançado; CR=resposta completa; CRi=resposta completa com recuperação incompleta da contagem de células do sangue; nPR=resposta parcial ganglionar; PR=resposta parcial; PD=progressão da doença

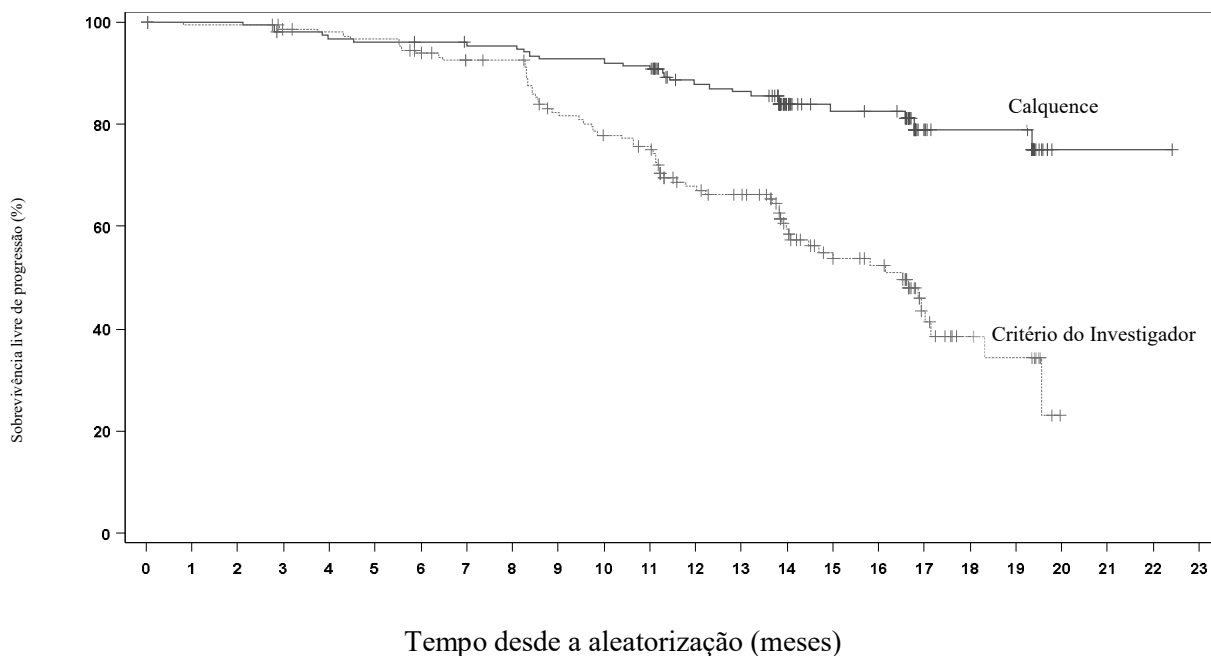
* Segundo avaliação INV

^a OS mediana não alcançada nos dois braços. $p < 0,4094$ para OS.

**CRi e nPR com valores de 2 e 5.

[†] Com base no modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier da PFS avaliada por IRC em (ASCEND) doentes com LLC (População ITT)



| | | Número de doentes em risco | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------|-----|----------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Mês | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 |
| Calquence | 155 | 153 | 153 | 149 | 147 | 146 | 145 | 143 | 143 | 139 | 139 | 137 | 118 | 116 | 73 | 61 | 60 | 25 | 21 | 21 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Critério do investigador | 155 | 150 | 150 | 146 | 144 | 142 | 136 | 130 | 129 | 112 | 105 | 101 | 82 | 77 | 56 | 44 | 39 | 18 | 10 | 8 | 0 | | | |

Os resultados de PFS para Calquence foram consistentes nos vários subgrupos, incluindo os doentes com características de alto risco. Na população LLC de alto risco (deleção 17p, deleção 11q, mutação TP53 e IGHV sem mutação), o HR da PFS foi de 0,25 [IC 95% (0,16, 0,38)].

Tabela 11. Análise de subgrupo da PFS (Estudo ASCEND)

| | Calquence em monoterapia | | |
|-------------------------|--------------------------|--------------|--------------|
| | N | Hazard Ratio | IC 95% |
| Todos os doentes | 155 | 0,27 | (0,18; 0,40) |
| Del 17P | | | |
| Sim | 28 | 0,18 | (0,07; 0,43) |
| Não | 127 | 0,30 | (0,19; 0,47) |
| Mutação TP53 | | | |
| Sim | 39 | 0,17 | (0,08; 0,37) |
| Não | 113 | 0,33 | (0,21; 0,52) |
| Del 17P ou mutação TP53 | | | |
| Sim | 45 | 0,16 | (0,08; 0,34) |
| Não | 108 | 0,34 | (0,22; 0,55) |
| Mutação IGHV | | | |
| Mutado | 33 | 0,30 | (0,12; 0,76) |
| Não mutado | 118 | 0,28 | (0,18; 0,43) |

| | Calquence em monoterapia | | |
|--------------------|--------------------------|--------------|--------------|
| | N | Hazard Ratio | IC 95% |
| Del 11q | | | |
| Sim | 39 | 0,35 | (0,16; 0,75) |
| Não | 116 | 0,26 | (0,16; 0,41) |
| Complexo Cariótipo | | | |
| Sim | 50 | 0,28 | (0,15; 0,53) |
| Não | 97 | 0,25 | (0,15; 0,44) |

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamento dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Calquence em todos os subgrupos da população pediátrica na LLC (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética (PK) de acalabrutinib e do seu metabolito ativo, ACP-5862, foi estudada em indivíduos saudáveis e em doentes com neoplasias de células B. Acalabrutinib apresenta proporcionalidade à dose, e tanto acalabrutinib como ACP-5862 apresentam uma PK quase linear num intervalo de dose de 75 a 250 mg. A modelação PK da população sugere que a PK de acalabrutinib e ACP-5862 é semelhante nos doentes com diferentes neoplasias de células B. Na dose recomendada de 100 mg duas vezes ao dia em doentes com neoplasias de células B (incluindo LLC), a média geométrica em concentrações estáveis diárias da área sob a curva concentração plasmática ao longo do tempo (AUC_{24h}) e a concentração plasmática máxima (C_{max}) para acalabrutinib foram de 1679 ng•h/ml e 438 ng/ml, respetivamente, e para ACP-5862 de 4166 ng•h/ml e 446 ng/ml, respetivamente.

Absorção

O tempo para atingir as concentrações plasmáticas máximas (T_{max}) foi de 0,5-1,5 horas para acalabrutinib, e de 1,0 hora para ACP-5862. A biodisponibilidade absoluta de Calquence foi de 25%.

Efeito dos alimentos em acalabrutinib

Em indivíduos saudáveis, a administração de uma dose única de 75 mg de acalabrutinib com uma refeição de elevado teor lipídico e calórico (aproximadamente de 918 calorias, 59 gramas de hidratos de carbono, 59 gramas de gordura e 39 gramas de proteína) não afetou a AUC média, em comparação com a administração em jejum. A C_{max} resultante diminuiu em 69% e o T_{max} foi atrasado 1-2 horas.

Distribuição

A ligação reversível às proteínas plasmáticas humanas foi de 99,4% para acalabrutinib e 98,8% para ACP-5862. A razão média sangue para plasma *in vitro* foi de 0,8 para acalabrutinib e 0,7 para ACP-5862. O volume médio de distribuição no estado estacionário (V_{ss}) foi de aproximadamente 34 l para acalabrutinib.

Biotransformação/Metabolismo

In vitro, acalabrutinib é metabolizado principalmente pelas enzimas CYP3A, e numa extensão menor, por conjugação de glutatona e hidrólise de amida. ACP-5862 foi identificado como o principal metabolito no plasma, que foi metabolizado principalmente por oxidação mediada por CYP3A, com uma exposição

média geométrica (AUC) cerca de 2 a 3 vezes superior face à exposição de acalabrutinib. ACP-5862 é aproximadamente 50% menos potente que o acalabrutinib relativamente à inibição BTK.

Estudos *in vitro* indicam que acalabrutinib não inibe as enzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 ou UGT2B7 em concentrações clinicamente relevantes e é pouco provável que afete a depuração de substratos destes CYPs.

Estudos *in vitro* indicam que ACP-5862 não inibe as enzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5, UGT1A1 ou UGT2B7 em concentrações clinicamente relevantes e é pouco provável que afete a depuração destes CYPs.

Interações com proteínas de transporte

Estudos *in vitro* indicam que acalabrutinib e ACP-5862 são substratos da P-gp e BCRP. A administração concomitante com inibidores da BCRP não deverá resultar em interações medicamentosas clinicamente relevantes. A administração concomitante com um inibidor OATP1B1/1B3 (600 mg de rifampina, dose única) deu origem a um aumento da C_{max} e da AUC de acalabrutinib de 1,2 e 1,4 vezes (N=24, indivíduos saudáveis), respetivamente, o que não é clinicamente relevante.

Acalabrutinib e ACP-5862 não inibem a P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 e MATE2-K em concentrações clinicamente relevantes. Acalabrutinib pode inibir a BCRP intestinal, enquanto ACP-5862 pode inibir MATE1 em concentrações clinicamente relevantes (ver secção 4.5). Acalabrutinib não inibe MATE1, enquanto ACP-5862 não inibe BCRP em concentrações clinicamente relevantes.

Eliminação

Após a administração de uma dose única por via oral de 100 mg de acalabrutinib, a semivida terminal de eliminação ($t_{1/2}$) de acalabrutinib foi de 1 a 2 horas. A $t_{1/2}$ do metabolito ativo, ACP-5862, foi aproximadamente de 7 horas.

A depuração média aparente (CL/F) foi de 134 l/h para acalabrutinib e de 22 l/h para ACP-5862 em doentes com neoplasias de células B.

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

Populações especiais

Com base numa análise PK da população, idade (> 18 anos), sexo, raça (Caucasiana, Afro-americana) e o peso corporal não tiveram efeitos clinicamente significativos na PK de acalabrutinib e do seu metabolito ativo, ACP-5862.

População pediátrica

Não foram realizados estudos farmacocinéticos com Calquence em doentes com idade inferior a 18 anos.

Compromisso renal

Acalabrutinib tem uma depuração renal mínima. Não foram realizados estudos farmacocinéticos em doentes com compromisso renal.

Com base na análise PK da população, não foi observada diferença PK clinicamente relevante em 408 indivíduos com compromisso renal ligeiro (TFGe entre 60 e 89 ml/min/1,73m² como estimado por MDRD), 109 indivíduos com compromisso renal moderado (TFGe entre 30 e 59 ml/min/1,73m²) relativamente a 192 indivíduos com função renal normal (TFGe superior ou igual a 90 ml/min/1,73m²). A farmacocinética de acalabrutinib não foi estudada em doentes com compromisso renal grave (TFGe inferior a 29 ml/min/1,73m²) ou compromisso renal em doentes em diálise. Os doentes com níveis de creatinina superiores a 2,5 vezes o LSN institucional não foram incluídos nos estudos clínicos (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

Acalabrutinib é metabolizado no fígado. Em estudos dedicados na compromisso hepático (HI), em comparação com doentes com função hepática normal (n=6), a exposição a acalabrutinib (AUC) foi aumentada em 1,9, 1,5 e 5,3 vezes em doentes com compromisso hepático ligeiro (n=6) (Child-Pugh A), moderado (n=6) (Child-Pugh B) e grave (n=8) (Child-Pugh C), respetivamente. Os indivíduos no grupo HI moderado não foram, no entanto, afetados significativamente nos marcadores relevantes para a capacidade de eliminação dos fármacos, e por isso o efeito de compromisso hepático moderado poderá estar subestimado neste estudo. Com base numa análise PK da população, não foi observada diferença clinicamente relevante entre doentes com compromisso hepático ligeiro (n=79) ou moderado (n=6) (bilirrubina total entre 1,5 a 3 vezes o LSN e qualquer AST) relativamente a doentes com função hepática normal (n=613) (bilirrubina total e AST dentro do ULN) (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com acalabrutinib.

Genotoxicidade/Mutagenicidade/Fototoxicidade

Acalabrutinib não foi mutagénico num ensaio de mutação reversa bacteriana, num ensaio *in vitro* de aberração cromossómica ou num ensaio *in vivo* de micronúcleo da medula óssea no rato.

Com base em ensaios de fototoxicidade *in vitro* utilizando uma linha celular 3T3, acalabrutinib é considerado como tendo um baixo risco de fototoxicidade em humanos.

Toxicidade de dose repetida

No rato, foram observados resultados microscópicos de gravidade mínima a ligeira no pâncreas (hemorragia/pigmento/inflamação/ fibrose nos ilhéus) com todas as doses. Foram observados resultados de gravidade mínima a ligeira nos rins (basofilia tubular, regeneração tubular e inflamação) em estudos com duração até 6 meses com um nível de Efeito Adverso Não Observável (NOAEL) de 30 mg/kg/dia em ratos. As exposições médias (AUC) no NOAEL nos ratos macho e fêmea correspondem a 0,6x e 1x, respetivamente, à exposição clínica na dose recomendada de 100 mg duas vezes ao dia, respetivamente. O Nível Mais Baixo de Efeito Adverso Observado (LOAEL) no qual foram observados resultados reversíveis renais (degeneração tubular moderada) e hepáticos (necrose de hepatócitos individuais) no estudo crónico no rato foi de 100 mg/kg/dia e proporcionou uma margem de exposição 4,2 vezes superior à exposição clínica na dose recomendada de 100 mg duas vezes ao dia. Em estudos com duração de 9 meses em cães, o NOAEL foi de 10 mg/kg/dia correspondendo a uma exposição 3 vezes a AUC clínica na dose recomendada. Foram observadas degeneração tubular mínima no rim, ligeiras diminuições no

peso do baço e diminuições transitórias mínimas a ligeiras na massa de glóbulos vermelhos e aumento na ALT e ALP com 30 mg/kg/dia (9 vezes a AUC clínica) em cães. Foram observadas toxicidades cardíacas em ratos (hemorragia do miocárdio, inflamação, necrose) e em cães (inflamação perivascular/vascular) apenas em animais que morreram durante os estudos com doses acima da dose máxima tolerada (MTD). As exposições em ratos e em cães com resultados cardíacos foram pelo menos 6,8 vezes e 25 vezes a AUC clínica, respetivamente. A reversibilidade dos resultados cardíacos não pode ser avaliada uma vez que estes resultados foram apenas observados com doses acima da MTD.

Toxicidade reprodutiva

Não foram observados efeitos na fertilidade em rato machos ou fêmeas com exposições 10 ou 9 vezes a AUC clínica na dose recomendada, respetivamente.

Não foram observados efeitos no desenvolvimento e sobrevivência embriofetal na gravidez em ratos, com exposições cerca de 9 vezes a AUC em doentes na dose recomendada de 100 mg duas vezes ao dia. Em dois estudos de reprodução em ratos, foi observada distocia (parto prolongado/difícil) com exposições > 2,3 vezes a exposição clínica com 100 mg duas vezes ao dia. A presença de acalabrutinib e do seu metabolito ativo foi confirmada no plasma fetal do rato. Acalabrutinib e o seu metabolito ativo estavam presentes no leite de ratos fêmea lactantes.

Num estudo embriofetal em coelhos fêmea grávidas, foi observada diminuição do peso corporal fetal e atraso na ossificação com níveis de exposição que produziram toxicidade materna, 2,4 vezes superiores à AUC humana na dose recomendada.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Conteúdo da cápsula

Celulose microcristalina
Sílica coloidal anidra
Amido de milho parcialmente pré-gelatinizado
Estearato de magnésio (E470b)
Glicolato de amido de sódio

Invólucro da cápsula

Gelatina
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Indigotina (E132)

Tinta de impressão

Goma laca
Óxido de ferro preto (E172)
Propilenoglicol (E1520)
Hidróxido de amónio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de alumínio/alumínio com os símbolos sol/lua contendo 6 ou 8 cápsulas. Embalagens de 56 ou 60 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 5 de novembro de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamento <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Suécia

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver Anexo 1: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Calquence 100 mg cápsulas
acalabrutinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 100 mg de acalabrutinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Cápsulas
56 cápsulas
60 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Engolir inteiras.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

calquence

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

CALQUENCE 100 mg cápsulas
acalabrutinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Símbolo Sol/Lua

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Calquence 100 mg cápsulas acalabrutinib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro (ver secção 4).

O que contém este folheto

1. O que é Calquence e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Calquence
3. Como tomar Calquence
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Calquence
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Calquence e para que é utilizado

O que é Calquence

Calquence é um medicamento utilizado para tratar o cancro.

- Calquence contém a substância ativa acalabrutinib.
- Pertence a uma classe de medicamentos chamados inibidores da proteína tirosina cinase de *Bruton* (BTK).

Para que é utilizado Calquence

Calquence é utilizado para tratar doentes adultos com leucemia linfocítica crónica (LLC).

LLC é um tipo de cancro que afeta os glóbulos brancos do sangue, chamados linfócitos B (ou células B). Estas células fazem parte do sistema imunitário (as defesas do corpo).

Como funciona Calquence

Calquence funciona ao bloquear a BTK, uma proteína do corpo que ajuda essas células cancerígenas a crescer e a sobreviver. Ao bloquear a BTK, Calquence ajuda a matar e a reduzir o número de células cancerígenas, o que pode atrasar o agravamento da doença.

Se tiver quaisquer questões sobre como Calquence funciona ou porque é que este medicamento lhe foi receitado fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

2. O que precisa de saber antes de tomar Calquence

Não tome Calquence:

- se tem alergia ao acalabrutinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Caso tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Calquence.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Calquence:

- se alguma vez teve nódos negros ou hemorragias pouco habituais ou se está a tomar algum medicamento que possa aumentar o seu risco de hemorragia (ver secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”).
- se tem uma infeção (ver secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”).
- se foi recentemente submetido a uma cirurgia ou tem uma cirurgia planeada. O seu médico pode interromper o tratamento com Calquence antes e depois de um procedimento médico, cirúrgico ou dentário.
- se já teve hepatite B (uma infeção no fígado) – isto porque Calquence pode voltar a ativar a hepatite B, e para que o seu médico possa procurar sinais de reativação (ver secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”).
- se tem ou já teve batimento cardíaco irregular (ver secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”).

Fale com o seu médico se desenvolver uma nova lesão ou qualquer alteração na aparência de uma área da pele, uma vez que está em risco elevado de desenvolver cancro da pele, ver secção 4. Utilize protetor solar e faça exames da pele regulares.

O seu médico irá verificar a sua contagem de células do sangue conforme necessário durante o tratamento.

Crianças e adolescentes

Não utilizar este medicamento em crianças ou adolescentes com idade inferior a 18 anos. Isto porque não foi estudado neste grupo etário.

Outros medicamentos e Calquence

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos especialmente se está a tomar alguns dos seguintes medicamentos:

- antibióticos para infeções bacterianas – como claritromicina
- medicamentos para infeções fúngicas – como posaconazol, itraconazol, voriconazol
- cetoconazol – um medicamento para síndrome de Cushing (uma doença na qual o corpo produz muita quantidade da hormona cortisol)
- medicamentos para a infeção por VIH – como indinavir e ritonavir
- medicamentos para a hepatite C – como telaprevir
- rifampicina – um antibiótico utilizado para tratar infeções bacterianas (Tuberculose)
- medicamentos para enxaquecas – ergotamina
- medicamentos para níveis baixos de sódio no sangue – conivaptan
- medicamentos para níveis elevados de açúcar no sangue – metformina
- medicamentos para prevenir rejeição de órgãos – ciclosporina
- medicamentos para ataques (convulsões) ou para epilepsia – como carbamazepina e fenitoína

- pimizida – um medicamento utilizado para tratar o síndrome de Tourette (doença que causa movimentos descontrolados e surtos de palavras e sons)
- hipericão (*Hypericum perforatum*) – um medicamento à base de plantas para a depressão
- teofilina – um medicamento utilizado para sibilos, falta de ar e aperto no peito
- medicamentos para reduzir o ácido no estômago:
 - antiácidos – como carbonato de cálcio
 - Tome Calquence 2 horas antes ou 2 horas depois de tomar estes medicamentos
 - bloqueadores do recetor da histamina 2 – como ranitidina e famotidina
 - Tome Calquence 2 horas antes ou 10 horas depois de tomar estes medicamentos
 - inibidores da bomba de prótons – como omeprazol
 - Evite tomar estes medicamentos enquanto toma Calquence
- metotrexato – um medicamento para doenças como artrite reumatoide, psoríase e colite ulcerosa, que são causadas por uma deficiência no funcionamento do sistema imunitário.
 - Este medicamento deve ser tomado pelo menos 6 horas antes ou depois de Calquence.

Medicamentos que aumentam o risco de hemorragia

Calquence poderá fazer com que sangue mais facilmente. Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se toma outros medicamentos que aumentam o risco de hemorragia:

- Antiagregantes plaquetários (medicamentos que previnem a coagulação do sangue) como ácido acetilsalicílico e clopidogrel
- Anticoagulantes (tornam o sangue mais fluído) como varfarina ou enoxaparina

Gravidez

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar Calquence. Calquence pode prejudicar o seu bebé.

Amamentação

Não deve amamentar durante o tratamento com Calquence e pelo menos 2 dias depois da última dose de Calquence. Desconhece-se se Calquence passa para o leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É pouco provável que Calquence afete a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. No entanto, se sentir tonturas, fraqueza ou cansaço enquanto estiver a tomar Calquence, não deve conduzir ou utilizar máquinas.

Calquence contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Calquence

Calquence apenas pode ser prescrito por um médico com experiência na utilização de medicamentos anticancerígenos. Tome Calquence exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Que quantidade deve tomar

- A dose habitual é de uma cápsula (100 mg) duas vezes ao dia. Tome as cápsulas com cerca de 12 horas de intervalo.

Como tomar

- Engula as cápsulas inteiras com água, sensivelmente à mesma hora todos os dias.
- Não mastigar, dissolver ou abrir as cápsulas, pois pode alterar a velocidade com que o medicamento entra no seu corpo.
- Pode tomar Calquence com alimentos ou entre refeições.
- Pode verificar quanto tomou a última cápsula de Calquence olhando para o blister. As imagens no blister vão ajudar a tomar a sua dose na altura certa – o sol para a dose da manhã e a lua para a dose da noite.

Se tomar mais Calquence do que deveria

Se tomar mais Calquence do que deveria, contacte um médico ou vá ao hospital mais próximo imediatamente. Leve as cápsulas e este folheto informativo consigo.

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose

- Se tiverem passado menos de 3 horas após a hora habitual para tomar uma dose, tome a dose em falta imediatamente. Tome a próxima dose à hora habitual.
- Se tiverem passado mais de 3 horas após a hora habitual para tomar uma dose, esqueça a dose em falta. Tome a próxima dose à hora habitual.
- Não tome uma dose de Calquence a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Pare de tomar Calquence e contacte um médico ou dirija-se imediatamente às urgências mais próximas se apresentar algum dos seguintes sintomas:

- Hemorragia. Os sintomas podem ser fezes pretas ou sangue nas fezes, urina rosada ou castanha, hemorragia nasal, nódos negros, hemorragia inesperada, vomitar ou tossir sangue, tonturas, fraqueza, confusão mental
- Infeções. Os sinais podem incluir febre, arrepios, sentir-se fraco ou confuso, tosse, falta de ar [(Pneumonia, um **efeito indesejável muito frequente** (pode afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas) ou Infeções por *Aspergillus*, um **efeito indesejável pouco frequente** (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas)].

Efeitos indesejáveis graves frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- ritmo cardíaco rápido, batimentos cardíacos irregulares, pulso fraco ou instável, tonturas, sentir-se a desmaiar, desconforto torácico ou falta de ar (sinais de problemas do ritmo cardíaco conhecidos como fibrilhação auricular e *flutter* auricular).

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- febre, arrepios, náuseas, vômitos, confusão mental, falta de ar, convulsões, ritmo cardíaco irregular, urina escura ou turva, cansaço pouco habitual ou dor muscular ou nas articulações. Podem ser sintomas de síndrome de lise tumoral (TLS) – uma doença causada pela decomposição rápida das células cancerígenas.

Outros efeitos indesejáveis:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- dor muscular ou nas articulações
- dor de cabeça
- erupção na pele
- sentir-se cansado (fadiga), fraqueza ou falta de energia
- sensação de mal-estar no seu estômago (náuseas), vômitos, dor de estômago, prisão de ventre (fezes pouco frequentes ou difíceis de passar), diarreia (fezes frequentes ou soltas)
- diminuição do número de glóbulos vermelhos, diminuição do número de neutrófilos (um tipo de células brancas, ou diminuição do número de células que ajudam o sangue a coagular (plaquetas).
- tonturas
- dor de cabeça, pressão nos olhos, nariz ou área da bochecha (sinusite)
- dor de garganta a corrimento nasal (nasofaringite)
- infecção das vias respiratórias superiores
- infecção do trato urinário (dor ou sensação de queimadura quando urina)
- novos cancros, incluindo cancros da pele, que podem aparecer durante o tratamento com Calquence (ver Secção 2 “O que precisa de saber antes de tomar Calquence”

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- bronquite (não necessita de ação imediata)
- herpes

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- perda de memória, problemas de raciocínio, dificuldade em andar ou perda de visão – podem ser sinais de uma infecção cerebral grave (Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva ou LMP).
- febre, arrepios, fraqueza, confusão mental, mal-estar geral e amarelecimento da pele ou dos olhos (icterícia) – podem ser sinais de reativação da hepatite B (uma infecção no fígado).
- Linfocitose (uma quantidade de linfócitos superior ao normal), um tipo de glóbulos brancos, no sangue.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Calquence

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e na embalagem exterior, com após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não requer condições especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Calquence

A substância ativa é acalabrutinib. Cada cápsula contém 100 mg de acalabrutinib.

Os outros componentes são:

- Conteúdo da cápsula: celulose microcristalina, sílica coloidal anidra, amido de milho parcialmente pré-gelatinizado, estearato de magnésio (E470b) e glicolato de amido de sódio (ver secção 2 “Calquence contém sódio”).
- Invólucro da cápsula: gelatina, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172) e indigotina (E132).
- Tinta de impressão: goma-laca, óxido de ferro preto (E172), propilenoglicol (E1520) e hidróxido de amónia.

Qual o aspeto de Calquence e o conteúdo da embalagem

Calquence é uma cápsula de gelatina dura, de 20 mm, com um corpo amarelo, cabeça azul, marcada com “ACA 100 mg” em preto.

Calquence é acondicionado em blisters de alumínio contendo 6 ou 8 cápsulas. Cada embalagem contém 56 ou 60 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

Fabricante

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Suécia

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia do Medicamento: <http://www.ema.europa.eu/>