

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.

Calquence em associação com bendamustina e rituximab (BR) é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma de células do manto (LCM) não tratados previamente, que não são elegíveis para transplante autólogo de células estaminais (TACE).

Calquence em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma de células do manto (LCM) em recidiva ou refratário, não tratados previamente com um inibidor da tirosina cinase de Bruton (BTK).

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 de Calquence em monoterapia ou em associação com outros medicamentos é de 100 mg de acalabrutinib duas vezes ao dia (equivalente a uma dose diária total de 200 mg).

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.

Para os regimes de associação, consultar a informação de prescrição de cada um dos medicamentos para obter informações sobre a posologia (para detalhes sobre os regimes de associação, ver secção 5.1).

Calquence em associação com bendamustina e rituximab

Calquence deve ser administrado no Dia 1 do Ciclo 1 (cada ciclo tem 28 dias) até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Bendamustina deve ser administrada a 90 mg/m² nos Dias 1 e 2 de cada ciclo, num total de 6 ciclos. Rituximab deve ser administrado a 375 mg/m² no Dia 1 de cada ciclo, num total de 6 ciclos. Os doentes que atingirem uma resposta (resposta parcial [PR] ou resposta completa [CR]) após os primeiros 6 ciclos, podem receber rituximab em manutenção a 375 mg/m² no Dia 1 de cada ciclo alternado, num máximo de 12 doses adicionais, a começar no Ciclo 8 até ao Ciclo 30.

Ajustes de dose

Reações adversas

As alterações de dose recomendadas para Calquence para as reações adversas de Grau ≥ 3 em doentes a receber Calquence em monoterapia e Calquence em associação com obinutuzumab são apresentadas na Tabela 1.

As modificações da dose recomendadas para as reações adversas de Grau ≥ 3 em doentes a receber Calquence em associação com bendamustina e rituximab são apresentadas na Tabela 2.

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.

Tabela 2. Ajustes de dose recomendados em caso de reações adversas* de Grau ≥ 3 em doentes a receber Calquence em associação com bendamustina e rituximab

Reação adversa	Modificação da dose de Bendamustina[†]	Modificação da dose de Calquence
Neutropenia	Se neutropenia [‡] de Grau 3 ou Grau 4: Interromper bendamustina. Depois da resolução da toxicidade para Grau ≤ 2 ou para o nível na linha de base, bendamustina pode ser retomada a 70 mg/m ² . Descontinuar bendamustina se for necessária uma redução adicional da dose.	Se neutropenia de Grau 4 com duração superior a 7 dias, então interromper Calquence. Depois da resolução da toxicidade para Grau ≤ 2 ou para o nível na linha de base, Calquence pode ser retomado na dose inicial (1ª ocorrência de reação adversa) ou com uma frequência reduzida de 100 mg uma vez ao dia (2ª e 3ª ocorrências de reação adversa). [¶] Descontinuar Calquence na 4ª ocorrência de reação adversa.
Trombocitopenia	Se trombocitopenia de Grau 3 ou Grau 4: Interromper bendamustina. Depois da resolução da toxicidade para Grau ≤ 2 ou para o nível na linha de base, bendamustina pode ser retomada a 70 mg/m ² . Descontinuar bendamustina se for necessária uma redução adicional da dose.	Se trombocitopenia de Grau 3 com hemorragia significativa ou de Grau 4, então interromper Calquence. Depois da resolução da toxicidade para Grau ≤ 2 ou para o nível na linha de base, Calquence pode ser retomado na dose inicial (1ª ocorrência de reação adversa) ou com uma frequência reduzida de 100 mg uma vez ao dia (2ª e 3ª ocorrências). [¶] Descontinuar Calquence na 3ª ocorrência de reação adversa para trombocitopenia com hemorragia significativa. Descontinuar Calquence na 4ª ocorrência de reação adversa.
Outra toxicidade hematológica de Grau 4§ ou de Grau 3 incontrolável	Interromper bendamustina. Depois da resolução da toxicidade para Grau ≤ 2 ou para o nível na linha de base, bendamustina pode ser retomada a 70 mg/m ² . Descontinuar bendamustina se for necessária uma redução adicional da dose.	Interromper Calquence Depois da resolução da toxicidade para Grau ≤ 2 ou para o nível na linha de base, Calquence pode ser retomado na dose inicial (1ª ocorrência de reação adversa) ou com uma frequência reduzida de 100 mg uma vez ao dia (2ª e 3ª ocorrências de reação adversa). [¶] Descontinuar Calquence na 4ª ocorrência de reação adversa.
Toxicidades não hematológicas de Grau 3 ou superior	Interromper bendamustina. Depois da resolução da toxicidade para Grau 1 ou para o nível na linha de base, bendamustina pode ser retomada a 70 mg/m ² . Descontinuar bendamustina se for necessária uma redução adicional da dose.	Interromper Calquence Depois da resolução da toxicidade para Grau 2 ou linha de base, Calquence pode ser retomado na dose inicial (1ª ocorrência de reação adversa) ou com uma frequência reduzida de 100 mg uma vez ao dia (2ª ocorrência de reação adversa). [¶] Descontinuar Calquence na 3ª ocorrência de reação adversa.

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

†Para quaisquer toxicidades não listadas nesta tabela, consulte as informações de prescrição locais de bendamustina.

‡Considerar a utilização de fatores de crescimento mieloides antes das modificações da dose de bendamustina.

§Linfopenia de Grau 4 é um resultado esperado do tratamento com bendamustina e rituximab. A modificação da dose devido a linfopenia só é esperada se for considerada clinicamente importante pelos clínicos, p.ex. infecções recorrentes associadas.

*A dose pode ser novamente aumentada de acordo com o critério do médico, se o doente tolerar uma dose reduzida durante ≥ 4 semanas.

Consultar as informações de prescrição de cada um dos medicamentos utilizados em associação com Calquence para obter informações adicionais sobre a gestão das toxicidades.

Interações

As recomendações em relação à utilização de Calquence com inibidores ou indutores da CYP3A e agentes redutores de ácido gástrico é apresentada na Tabela 3 (ver secção 4.5).

Tabela 3. Utilização com inibidores ou indutores da CYP3A e agentes redutores de ácido gástrico

	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 de ácido gástrico	Inibidores da bomba de protões	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.

Dose 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 ≥ 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 outros medicamentos. 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 outros medicamentos. Estas infeções ocorreram predominantemente na ausência de neutropenia, com infeção neutropénica notificada em 10,1% dos doentes a receber terapêutica em monoterapia e 23,9% em doentes a receber terapêutica de associação. 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 outros medicamentos. 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 outros medicamentos. 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 outros medicamentos. Monitorizar os sintomas (p.ex., 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.

Síndrome de lise tumoral

A síndrome de lise tumoral (SLT) foi notificada na terapêutica com Calquence. Os doentes considerados em risco para SLT (p.ex., presença de doença volumosa na linha de base) devem ser avaliados quanto ao possível risco de SLT e monitorizados cuidadosamente conforme indicado clinicamente.

Doença pulmonar intersticial/pneumonite

Doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite foi notificada em doentes tratados com Calquence em associação com bendamustina e rituximab em LCM. Monitorizar os doentes quanto a sintomas pulmonares indicativos de DPI/pneumonite (p.ex. tosse, dispneia ou hipoxia) e monitorizar a DPI/pneumonite conforme clinicamente indicado.

Outros medicamentos

A administração concomitante de inibidores fortes da CYP3A com Calquence pode levar a um aumento da exposição a acalabrutinib e consequentemente 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 consequentemente 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 (p.ex., 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 (p.ex., 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 de ácido gástrico

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 de ácido, considerar tomar um antiácido (p.ex., carbonato de cálcio) ou um antagonista do recetor H2 (p.ex., 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 prótons, a separação entre as doses com inibidores da bomba de prótons 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 (p.ex., ciclosporina, ergotamina, pimozida).

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 (p.ex., 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 (p.ex., 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 (p.ex., metformina) através da inibição de MATE1 (ver secção 5.2). Os doentes a tomar medicamentos concomitantes com distribuição dependente de MATE1 (p.ex., 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

Dos 1478 doentes tratados com Calquence em monoterapia, as reações adversas a medicamentos (RAM) mais frequentes ($\geq 20\%$) de qualquer grau, foram infeção, diarreia, cefaleia, dor musculoesquelética, equimose, tosse, artralgia, fadiga, náuseas e erupção cutânea. As reações adversas a medicamentos mais frequentes ($\geq 5\%$) de Grau ≥ 3 foram infeção, leucopenia, neutropenia, anemia, segunda neoplasia maligna primária e trombocitopenia.

Calquence em associação com obinutuzumab

Dos 223 doentes tratados com terapêutica de associação com Calquence, as RAM mais frequentes ($\geq 20\%$) de qualquer grau, foram infeção, dor musculoesquelética, diarreia, cefaleia, leucopenia, neutropenia, tosse, fadiga, artralgia, náuseas, tonturas e obstipação. As reações adversas a medicamentos mais frequentemente notificadas ($\geq 5\%$) de Grau ≥ 3 foram leucopenia, neutropenia, infeção, trombocitopenia e anemia.

Calquence em associação com bendamustina e rituximab

Dos 297 doentes tratados com Calquence em associação com bendamustina e rituximab, as RAM mais frequentes ($\geq 20\%$) de qualquer grau, foram neutropenia, náuseas, erupção cutânea, diarreia, dor musculoesquelética, cefaleia, fadiga, vômitos, obstipação, anemia e trombocitopenia. As reações adversas a medicamentos mais frequentemente notificadas ($\geq 5\%$) de Grau ≥ 3 foram neutropenia, erupção cutânea,

trombocitopenia, anemia, pneumonia, segundas neoplasias malignas primárias, hipertensão e segundas neoplasias malignas primárias excluindo cancro da pele não melanoma.

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 em monoterapia no grupo de dados agrupado foi de 38,2 meses. A duração mediana do tratamento com Calquence em doentes tratados com Calquence em associação com bendamustina e rituximab foi de 28,6 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 ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muito raras ($< 1/10\,000$) e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Em cada grupo de frequência as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 4. Reações adversas a medicamentos* nos doentes com neoplasias hematológicas malignas tratados com acalabrutinib em monoterapia (N=1478)

CSO do MedDRA	Termo MedDRA	Todos os Graus (%)	Grau $\geq 3^*$ (%)
Infeções e infestações	Infeção das vias respiratórias superiores	Muito frequentes (25,8)	1,2
	Pneumonia	Muito frequentes (15,8)	8,7
	Sinusite	Muito frequentes (11,4)	0,4
	Infeção do trato urinário	Frequentes (9,9)	1,8
	Bronquite	Frequentes (9,7)	0,6
	Infeções por herpesvírus [†]	Frequentes (9,1)	0,9
	Nasofaringite	Frequentes (8,3)	0
	Infeções por <i>Aspergillus</i> [†]	Pouco frequentes (0,7)	0,6
	Reativação da hepatite B	Pouco frequentes (0,4)	0,3
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas	Segunda Neoplasia Maligna Primária (SNMP) [†]	Muito frequentes (17,6)	6,7
	Cancro da pele não melanoma [†]	Frequentes (9,9)	1,4
	SNMP excluindo cancro da pele não melanoma [†]	Frequentes (9,7)	5,5
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia [†]	Muito frequentes (19,4)	17,5
	Anemia [†]	Muito frequentes (17,1)	9,5

CSO do MedDRA	Termo MedDRA	Todos os Graus (%)	Grau ≥ 3* (%)
	Trombocitopenia [†]	Muito frequentes (11,5)	6,2
	Linfocitose	Pouco frequentes (0,5)	0,3
Doenças do metabolismo e da nutrição	Síndrome de Lise Tumoral [±]	Pouco frequentes (0,5)	0,4
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Muito frequentes (36,5)	1,2
	Tonturas	Muito frequentes (13,9)	0,1
Cardiopatias	Fibrilhação/Flutter auricular [†]	Frequentes (7,4)	2,3
Vasculopatias	Equimoses [†]	Muito frequentes (30,9)	0
	Contusão	Muito frequentes (20,7)	0
	Petéquias	Frequentes (8,9)	0
	Equimoses	Frequentes (5,7)	0
	Hemorragia/hematoma [†]	Muito frequentes (16,3)	3,2
	Hemorragia gastrointestinal	Pouco frequentes (0,9)	0,7
	Hemorragia intracraniana	Pouco frequentes (0,1)	0,1
	Hipertensão [†]	Muito frequentes (11,9)	4,9
	Epistaxe	Frequentes (8,0)	0,3
Doenças gastrointestinais	Diarreia	Muito frequentes (36,7)	2,6
	Náuseas	Muito frequentes (21,8)	0,8
	Obstipação	Muito frequentes (15,2)	0,1
	Dor abdominal [†]	Muito frequentes (14,5)	1,2
	Vômitos	Muito frequentes (14,0)	0,7
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea [†]	Muito frequentes (20,3)	0,9
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dor musculoesquelética [†]	Muito frequentes (31,9)	1,8
	Artralgia	Muito frequentes (24,0)	0,9
Perturbações gerais e alterações no local da administração	Fadiga	Muito frequentes (23,6)	2,0
	Astenia	Frequentes (7,0)	0,9
	Concentração de hemoglobina diminuída [±]	Muito frequentes (47,4)	10,8
	Contagem absoluta de neutrófilos diminuída [±]	Muito frequentes (43,9)	24,0

CSO do MedDRA	Termo MedDRA	Todos os Graus (%)	Grau ≥ 3* (%)
Exames complementares de diagnóstico[§] (Com base em resultados de análises)	Plaquetas diminuídas [‡]	Muito frequentes (36,9)	9,5

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

[†]Inclui vários termos de RAM.

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

[§]Apresentado como valores de grau CTCAE.

Tabela 5. Reações adversas a medicamentos* de doentes com neoplasias hematológicas malignas tratados com acalabrutinib em terapêutica de associação (N=520)

	Calquence + Obinutuzumab N=223		Calquence + BR N=297	
CSO do MedDRA e Termo MedDRA	Todos os Graus (%)	Grau ≥ 3* (%)	Todos os Graus (%)	Grau ≥ 3* (%)
Infeções e infestações				
Infeção das vias respiratórias superiores	Muito frequentes (31,4)	1,8	Muito frequentes (18,2)	0,3
Sinusite	Muito frequentes (15,2)	0,4	Frequentes (6,4)	0
Nasofaringite	Muito frequentes (13,5)	0,4	Frequentes (5,4)	0
Infeção do trato urinário	Muito frequentes (13)	0,9	Muito frequentes (11,1)	1,7
Pneumonia	Muito frequentes (10,8)	5,4	Muito frequentes (16,2)	8,8
Bronquite	Frequentes (9,9)	0	Frequentes (6,4)	0,3
Infeções por herpesvírus [†]	Frequentes (6,7)	1,3	Muito frequentes (12,8)	1,0
Leucoencefalopatia multifocal progressiva	Pouco frequentes (0,4)	0,4	Desconhecida	0
Reativação da hepatite B	Pouco frequentes (0,9)	0,1	Frequentes (1,3)	0,3
Infeções por <i>Aspergillus</i> [†]	Desconhecida	0	Pouco frequentes (0,3)	0,3
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas				

	Calquence + Obinutuzumab N=223		Calquence + BR N=297	
CSO do MedDRA e Termo MedDRA	Todos os Graus (%)	Grau ≥ 3* (%)	Todos os Graus (%)	Grau ≥ 3* (%)
Segunda neoplasia maligna primária†(SNMP)	Muito frequentes (13)	4,0	Muito frequentes (17,8)	7,4
Cancro da pele não melanoma†	Frequentes (7,6)	0,4	Muito frequentes (11,1)	2,0
SNMP excluindo cancro da pele não melanoma†	Frequentes (6,3)	3,6	Frequentes (9,8)	5,4
Doenças do sangue e do sistema linfático				
Neutropenia†	Muito frequentes (31,8)	30	Muito frequentes (54,9)	50,2
Trombocitopenia†	Muito frequentes (13,9)	9	Muito frequentes (22,9)	9,8
Anemia†	Muito frequentes (11,7)	5,8	Muito frequentes (24,2)	9,4
Linfocitose	Pouco frequentes (0,4)	0,4	Pouco frequentes (0,7)	0
Doenças do metabolismo e da nutrição				
Síndrome de lise tumoral	Frequentes (1,8)	1,3	Frequentes (1,3)	1,3
Doenças do sistema nervoso				
Cefaleia	Muito frequentes (43)	0,9	Muito frequentes (30,3)	1,3
Tonturas	Muito frequentes (23,8)	0	Muito frequentes (14,5)	0,7
Cardiopatias				
Fibrilhação/flutter auricular†	Frequentes (3,1)	0,9	Frequentes (6,7)	4,0
Vasculopatias				
Equimose†	Muito frequentes (38,6)	0	Muito frequentes (14,1)	0,3
Contusão	Muito frequentes (27,4)	0	Muito frequentes (11,1)	0
Petéquias	Muito frequentes (11,2)	0	Frequentes (2,0)	0
Equimoses	Frequentes (3,1)	0	Frequentes (3,0)	0,3
Hemorragia/hematoma†	Muito frequentes (17,5)	1,3	Muito frequentes (15,5)	1,0
Hemorragia gastrointestinal	Frequentes (3,6)	0,9	Pouco frequentes (0,3)	0
Hemorragia intracraniana	Pouco frequentes (0,9)	0	Desconhecida	0
Hipertensão†	Muito frequentes (13,5)	3,6	Muito frequentes (12,5)	5,7
Epistaxe	Frequentes (8,5)	0	Frequentes (2,7)	0
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				
Pneumonite±	-	-	Frequentes (2,4)	0,3
Doenças gastrointestinais				

	Calquence + Obinutuzumab N=223		Calquence + BR N=297	
CSO do MedDRA e Termo MedDRA	Todos os Graus (%)	Grau ≥ 3* (%)	Todos os Graus (%)	Grau ≥ 3* (%)
Diarreia	Muito frequentes (43,9)	4,5	Muito frequentes (37,4)	3,0
Náuseas	Muito frequentes (26,9)	0	Muito frequentes (42,8)	1,3
Obstipação	Muito frequentes (20,2)	0	Muito frequentes (24,6)	1,0
Vômitos	Muito frequentes (19,3)	0,9	Muito frequentes (25,6)	0,7
Dor abdominal †	Muito frequentes (14,8)	1,3	Muito frequentes (12,1)	2,0
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos				
Erupção cutânea†	Muito frequentes (30,9)	1,8	Muito frequentes (39,1)	9,8
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos				
Dor musculoesquelética†	Muito frequentes (44,8)	2,2	Muito frequentes (34,3)	3,7
Artralgia	Muito frequentes (26,9)	1,3	Muito frequentes (17,5)	0,7
Perturbações gerais e alterações no local de administração				
Fadiga	Muito frequentes (30,5)	1,8	Muito frequentes (29,3)	2,7
Astenia	Frequentes (7,6)	0,4	Muito frequentes (10,4)	1,0
Exames complementares de diagnóstico¶				
Contagem absoluta de neutrófilos diminuída§	Muito frequentes (57,4)	35	Muito frequentes (76,8)	56,6
Plaquetas diminuídas§	Muito frequentes (46,2)	10,8	Muito frequentes (69,4)	17,8
Concentração de hemoglobina diminuída§	Muito frequentes (43,9)	9	Muito frequentes (79,5)	10,8
Alanina aminotransferase aumentada‡	-	-	Frequentes (9,1)	4,4
Aspartato aminotransferase aumentada‡	-	-	Frequentes (8,1)	3,0

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

†Inclui vários termos de RAM.

‡Foi notificado um acontecimento com desfecho fatal.

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

¶Apresentado como valores de grau CTCAE.

‡Reações adversas apenas para o braço Calquence + BR no estudo ECHO.

Descrição de reações adversas selecionadas

Descontinuação e redução da dose devido a reações adversas

Dos 1478 doentes tratados com Calquence em monoterapia, foi notificada descontinuação devido a reações adversas em 14,6% dos doentes. Estas reações adversas principais incluíram pneumonia, trombocitopenia e diarreia. Foram referidas reduções da dose devido a reações adversas em 5,9% dos doentes. Estas reações adversas principais incluíram reativação de hepatite B, sepsia e diarreia.

Dos 223 doentes tratados com Calquence em associação com obinutuzumab, 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.

Dos 297 doentes tratados com Calquence em associação com bendamustina e rituximab, a descontinuação devido a reações adversas foi notificada em 42,8% dos doentes. As principais reações adversas incluíram COVID-19, pneumonia por COVID-19, neutropenia e pneumonia. As reduções de dose devido a reações adversas foram reportadas em 10,1% dos doentes. As principais reações adversas incluíram neutropenia e náuseas.

Idosos

Dos 1478 doentes em estudos clínicos com Calquence em monoterapia, 42% tinham mais de 65 anos e menos de 75 anos de idade e 20,6% 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. 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 (p.ex., 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 1000 mg foi administrado nos Dias 1 e 2 (100 mg no Dia 1 e 900 mg no Dia 2), 8 e 15 do Ciclo 2 seguido por 1000 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 1000 mg foi administrado nos Dias 1 e 2

(100 mg no Dia 1 e 900 mg no Dia 2), 8 e 15 do Ciclo 1 seguido por 1000 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 6 resume os dados demográficos da linha de base e as características da doença da população do estudo.

Tabela 6. 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 7.

Tabela 7. 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)	-
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)
Hazard Ratio (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.

Os resultados de PFS para Calquence com ou sem obinutuzumab 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 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)], respetivamente.

Tabela 8. Análise de subgrupo da PFS (Estudo ELEVATE-TN)

	Calquence em monoterapia			Calquence+G		
	N	Hazard Ratio	IC 95%	N	Hazard Ratio	IC 95%
Todos os indivíduos	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)

	Calquence em monoterapia			Calquence+G		
	N	Hazard Ratio	IC 95%	N	Hazard Ratio	IC 95%
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)

Com dados de longo prazo, o acompanhamento mediano foi de 58,2 meses para o braço Calquence+G, 58,1 meses para o braço Calquence e 58,2 meses para o braço GClb. A PFS mediana avaliada pelo investigador para Calquence+G e Calquence em monoterapia não foi alcançada; e foi de 27,8 meses no braço GClb. No momento do *cut off* de dados mais recentes, um total de 72 doentes (40,7%) originalmente aleatorizados para o braço GClb fizeram o cruzamento para Calquence em monoterapia. A sobrevivência global mediana não foi alcançada em nenhum braço com um total de 76 mortes: 18 (10,1%) no braço Calquence+G, 30 (16,8%) no braço Calquence em monoterapia e 28 (15,8%) no braço GClb.

Tabela 9. Resultados de eficácia segundo avaliações do INV 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 (%)	27 (15,1)	50 (27,9)	124 (70,1)
PD, n (%)	14 (7,8)	30 (16,8)	112 (63,3)
Número de mortes (%)	13 (7,3)	20 (11,2)	12 (6,8)
Mediana (IC 95%), meses*	NR	NR (66,5; NR)	27,8 (22,6; 33,2)
HR [†] (IC 95%)	0,11 (0,07; 0,16)	0,21 (0,15; 0,30)	-
Sobrevivência global			
Número de mortes (%)	18 (10,1)	30 (16,8)	28 (15,8)

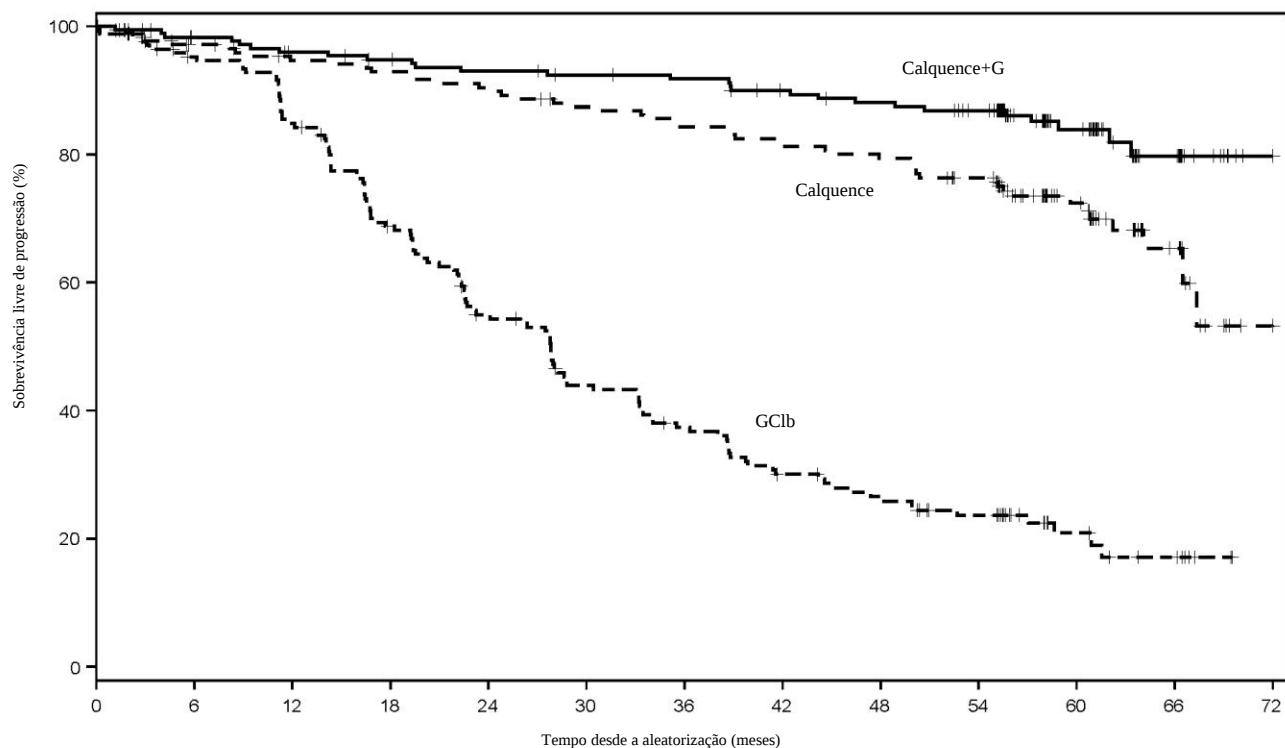
	Calquence mais obinutuzumab N=179	Calquence em monoterapia N=179	Obinutuzumab mais Clorambucil N=177
<i>Hazard Ratio</i> (IC 95%) [†]	0,55 (0,30; 0,99)	0,98 (0,58; 1,64)	-

IC=intervalo de confiança; HR=hazard ratio (probabilidade de risco); NR=não alcançado

*intervalo de confiança de 95% com base na estimativa de Kaplan-Meier.

†Estimativa com base no modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado para *Hazard Ratio* (IC 95%) por estado de deleção 17p (sim vs não).

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



Mês	0	3	6	9	12	15	18	21	24		27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	70
Calquence	179	167	163	158	156	155	153	150	149		146	142	141	137	135	133	130	129	124	120	93	63	39	22	6	1
Calquence+G	179	175	170	168	164	163	160	157	156		156	153	152	151	146	144	141	140	138	133	99	65	39	27	7	1
GC1b	177	163	156	153	139	125	110	100	86		82	67	66	56	49	44	40	38	31	30	20	13	8	7	2	0

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 10 resume os dados demográficos na linha de base e as características da doença da população do estudo.

Tabela 10. 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 11. A curva de Kaplan-Meier para a PFS é apresentada na Figura 2.

Tabela 11. 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-p	< 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)
Hazard Ratio (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-p	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

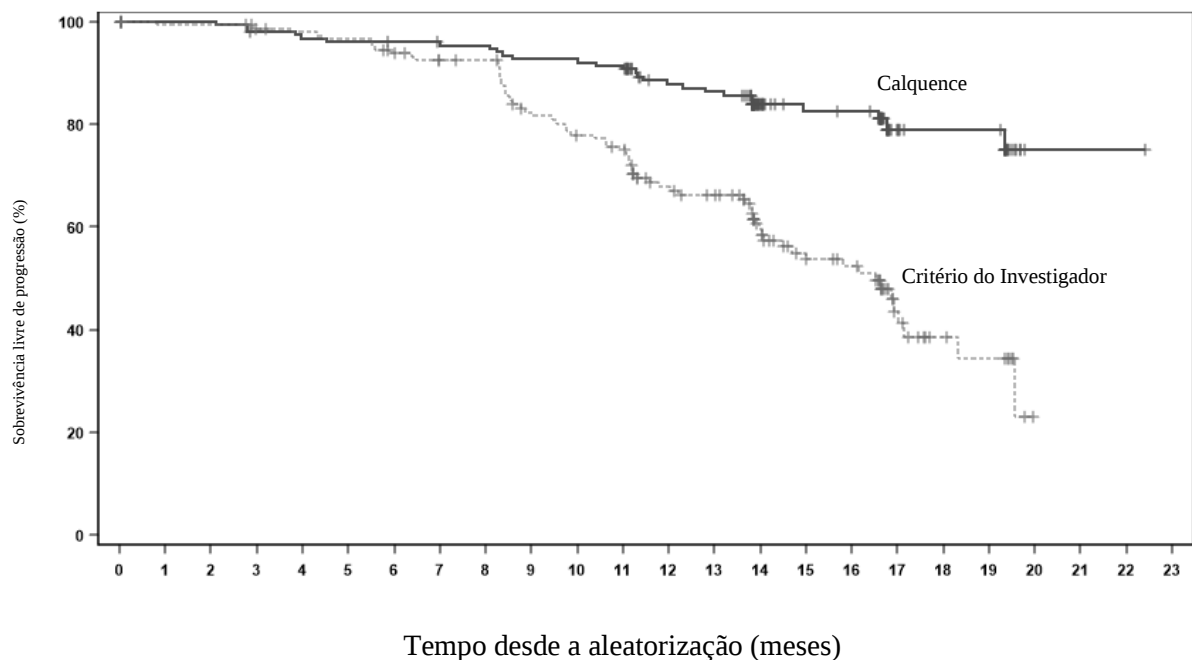
* Segundo avaliação IRC (investigador)

^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

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 0,27 [IC 95% (0,17; 0,44)].

Tabela 12. Análise de subgrupo da PFS avaliada por IRC (Estudo ASCEND)

	Calquence em monoterapia		
	N	Hazard Ratio	IC 95%
Todos os indivíduos	155	0,30	(0,19; 0,48)
Del 17P			
Sim	28	0,21	(0,07; 0,68) (0,21; 0,54)
Não	127	0,33	
Mutação TP53			
Sim	39	0,24	(0,11; 0,56) (0,20; 0,57)
Não	113	0,33	
Del 17P ou mutação TP53			
Sim	45	0,21	(0,09; 0,48) (0,21; 0,61)
Não	108	0,36	
Mutação IGHV			
Mutado	33	0,32	(0,11; 0,94) (0,19; 0,52)
Não mutado	118	0,32	
Del 11q			
Sim	39	0,28	(0,11; 0,70) (0,19; 0,53)
Não	116	0,31	

	Calquence em monoterapia		
	N	Hazard Ratio	IC 95%
Complexo Cariótipo			
Sim	50	0,32	(0,16; 0,63) (0,12; 0,44)
Não	97	0,23	

Na análise final, com um acompanhamento mediano de 46,5 meses para Calquence e 45,3 meses para IR/BR, foi observada uma redução de 72% no risco de progressão da doença avaliada pelo investigador ou morte para os doentes no braço Calquence. A PFS mediana avaliada pelo investigador não foi alcançada em Calquence e foi de 16,8 meses em IR/BR. Os resultados de eficácia segundo as avaliações pelo Investigador (INV) são apresentados na Tabela 13. A curva de Kaplan-Meier para a PFS avaliada pelo INV é apresentada na Figura 3.

Tabela 13. Resultados de eficácia na análise final segundo avaliações do INV 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 (%)	62 (40,0)	119 (76,8)
PD, n (%)	43 (27,7)	102 (65,8)
Número de mortes (%)	19 (12,3)	17 (11,0)
Mediana (IC 95%), meses	NR	16,8 (14,1; 22,5)
HR [†] (IC 95%)	0,28 (0,20; 0,38)	
Sobrevivência global ^a		
Número de mortes (%)	41 (26,5)	54 (34,8)
Hazard Ratio (IC 95%) [†]	0,69 (0,46; 1,04)	-

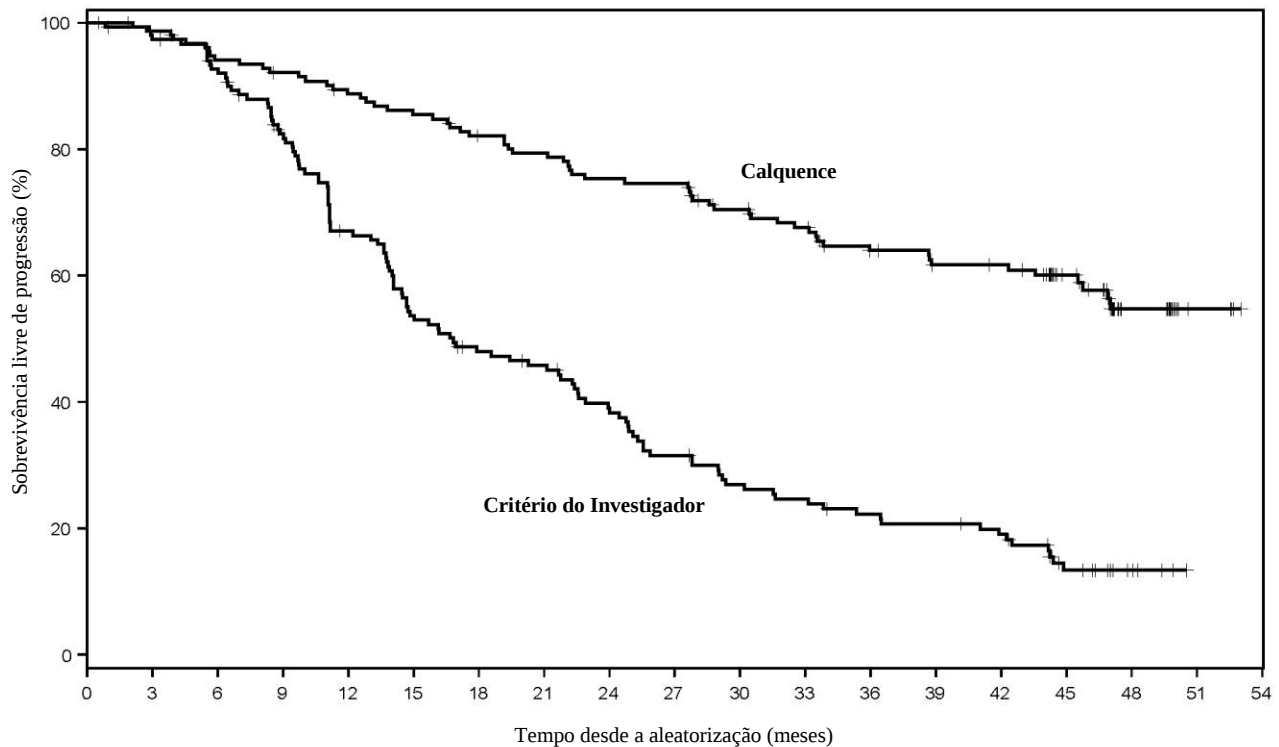
IC=intervalo de confiança; HR=hazard ratio (probabilidade de risco); NR=não alcançado; PD=progressão da doença

* Segundo avaliação INV.

^a OS mediana não alcançada nos dois braços $p=0,0783$ para OS.

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

Figura 3. Curva de Kaplan-Meier da PFS avaliada pelo INV na análise final em (ASCEND) doentes com LLC



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

Os resultados de PFS avaliada pelo investigador na análise final para Calquence foram consistentes nos vários subgrupos, incluindo os doentes com características de alto risco e foram consistentes com a análise primária.

Doentes com LCM não tratados previamente

A segurança e eficácia de Calquence foram avaliadas no ECHO, um estudo multicêntrico, de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, em doentes com LCM não tratados previamente. O ECHO incluiu 598 doentes com idade igual ou superior a 65 anos com LCM confirmado, não tratado previamente.

Os doentes foram distribuídos aleatoriamente numa razão 1:1, em 2 braços para receber:

- Braço Calquence mais bendamustina e rituximab (Calquence + BR) - Calquence 100 mg foi administrado duas vezes ao dia a partir do Dia 1 do Ciclo 1, de forma contínua. Bendamustina, 90 mg/m², foi administrada por via intravenosa ao longo de 30 minutos nos Dias 1 e 2 de cada um dos seis ciclos de 28 dias; e rituximab, 375 mg/m², foi administrado por via intravenosa no Dia 1 de cada ciclo de seis ciclos de 28 dias. Calquence + BR foi administrado durante um máximo de 6 ciclos de tratamento (tratamento de indução).
- Braço Placebo mais bendamustina e rituximab (Placebo + BR) - Placebo foi administrado duas vezes ao dia a partir do Dia 1 do Ciclo 1, de forma contínua. Bendamustina, 90 mg/m², foi administrada por via intravenosa ao longo de 30 minutos nos Dias 1 e 2 de cada um dos seis ciclos de 28 dias; e rituximab, 375 mg/m², foi administrado por via intravenosa no Dia 1 de cada ciclo de

seis ciclos de 28 dias. Placebo + BR foi administrado durante um máximo de 6 ciclos de tratamento (tratamento de indução).

Calquence ou placebo foi administrado de forma contínua até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Após o tratamento de indução, os doentes que atingiram uma resposta (PR ou CR) receberam rituximab em manutenção a 375 mg/m² no Dia 1 de cada ciclo alternado, num máximo de 12 doses adicionais, até ao Ciclo 30. Os doentes aleatorizados para o braço placebo + BR que tiveram progressão da doença (PD) confirmada eram elegíveis para passar para Calquence em monoterapia com a uma dose de 100 mg duas vezes ao dia até uma segunda progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

A aleatorização dos doentes foi estratificada por região geográfica (América do Norte *versus* Europa Ocidental *versus* Outra) e pela pontuação no Índice de Prognóstico Internacional para Linfoma de Células do Manto (MIPI - *MCL International Prognostic Index*) simplificado (0-3 *versus* 4-5 *versus* 6-11).

A idade mediana foi de 71 anos (65-86), 70,7% eram homens, 78,3% eram Caucasianos, 93,1% apresentavam um estado de desempenho ECOG de 0-1. A pontuação no MIPI simplificado foi baixa (0-3) em 33,1%, intermédia (4-5) em 42,8% e elevada (6-11) em 24,1% dos doentes. Um total de 37,7% dos doentes apresentava volume tumoral ≥ 5 cm e 86% estavam no estadio IV de Ann Arbor. Variantes agressivas de LCM, como formas blastoides e pleomórficas, foram observadas em 7,7% e 5,5% dos doentes, respetivamente. Um total de 47,8% dos doentes apresentava uma pontuação Ki-67 $\geq 30\%$. As características na linha base foram semelhantes para ambos os braços.

O *endpoint* primário foi a sobrevivência livre de progressão (PFS), conforme avaliado por um Comité de Revisão Independente (IRC) segundo a Classificação de Lugano 2014 para os linfomas não-Hodgkin (LNH) em indivíduos com LCM não tratados previamente. Adicionalmente, a taxa de resposta global (ORR) também foi avaliada por um IRC.

A PFS avaliada por IRC foi avaliada num acompanhamento mediano de 49,8 meses.

Com um acompanhamento adicional de 6 meses após a análise primária de PFS e um acompanhamento mediano de 63,0 meses, a sobrevivência global mediana não foi alcançada em nenhum dos braços. Houve um total de 218 mortes: 105 (35,1%) no braço Calquence + BR e 113 (37,8%) no braço placebo + BR. Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 14. As curvas de Kaplan-Meier para a PFS são apresentadas na Figura 4.

Tabela 14. Resultados de eficácia em Doentes com LCM não tratados previamente no ECHO

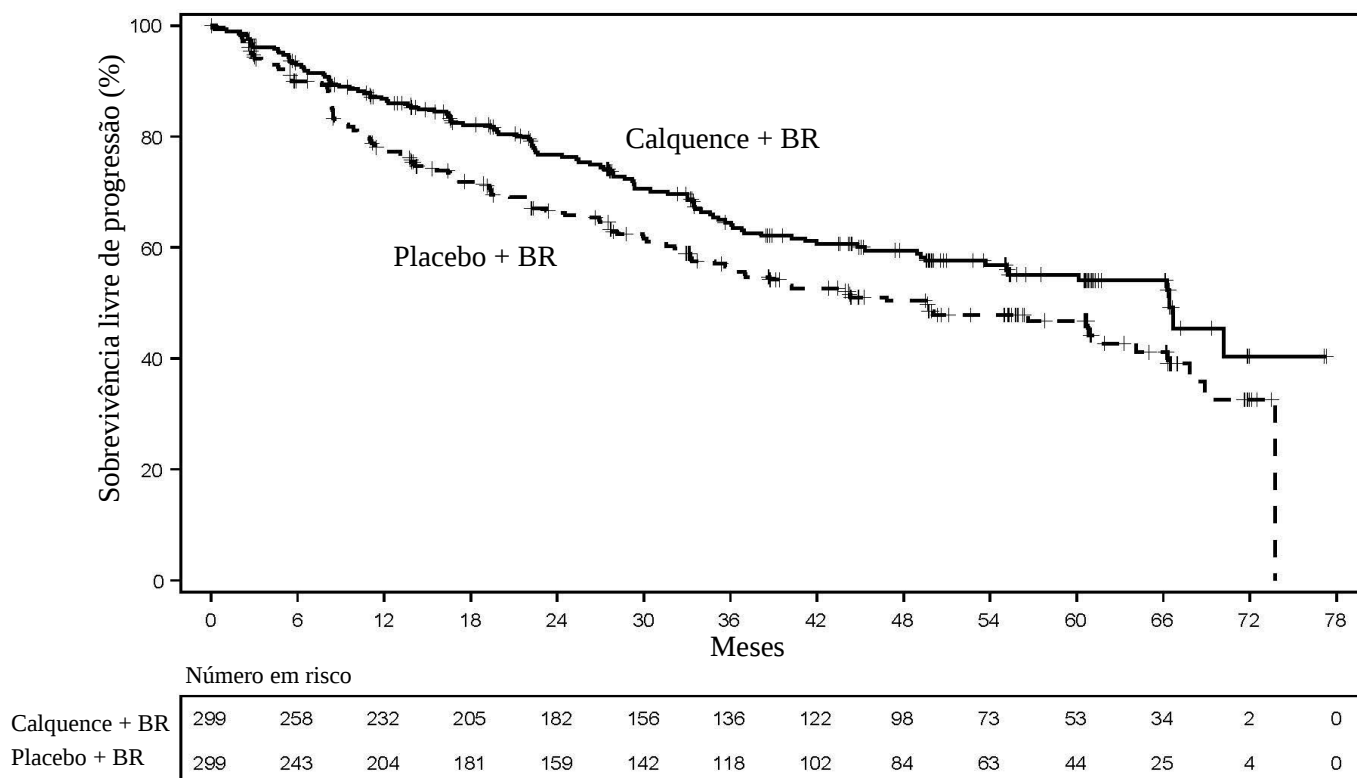
	Calquence + BR N=299	Placebo + BR N=299
PFS avaliada pelo IRC		
Mediana (IC 95%)	66,4 (55,1; NA)	49,6 (36,0; 64,1)
HR (IC 95%) (estratificada)*	0,73 (0,57; 0,94)	
Valor- <i>p</i> ‡	0,0160	
ORR avaliada pelo IRC		
CR + n PR (%)	272 (91,0)	263 (88,0)
IC 95%	87,3; 93,8	83,9; 91,3
n CR (%)	199 (66,6)	160 (53,5)
n PR (%)	73 (24,4)	103 (34,4)
Valor- <i>p</i>	0,2196	-

HR = *hazard ratio* (probabilidade de risco), CR = resposta completa, PR = resposta parcial, NA = não avaliado

*Estratificado por fatores de estratificação da aleatorização: Regiões geográficas (América do Norte, Europa Ocidental, Outro) e pontuação no MIPI simplificado (Risco baixo [0 a 3], Risco intermédio [4 a 5], Risco elevado [6 a 11]) recolhida através do *Interactive Voice/Web Response System* (IXRS). Estimativa com base no modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado para *Hazard Ratio* (IC 95%).

‡ Estimativa com base no teste *log-rank* estratificado para o valor-*p*.

Figura 4. Curva de Kaplan-Meier da PFS avaliada pelo IRC em doentes com LCM não tratados previamente (ECHO)



Doentes com LCM que receberam pelo menos uma terapêutica anterior

A segurança e eficácia de CALQUENCE em LCM foram avaliadas num estudo multicêntrico, aberto, de Fase 2, de braço único (ACE-LY-004) com 124 doentes previamente tratados. Todos os doentes receberam CALQUENCE 100 mg por via oral duas vezes ao dia até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. O ensaio não incluiu doentes que tinham recebido tratamento prévio com inibidores da BTK ou BCL-2. O *endpoint* primário foi a taxa de resposta global (ORR) avaliada pelo investigador, segundo a classificação de Lugano para os linfomas não-Hodgkin (LNH). A duração da resposta (DoR) foi uma medida do parâmetro de avaliação adicional. Os resultados de eficácia à data da análise final (54 meses) são apresentados na Tabela 15.

Na análise final, a mediana de idade foi de 68 (intervalo de 42 a 90) anos, 79,8% eram do sexo masculino e 74,2% eram Caucasianos. À entrada no estudo, 92,8% dos doentes apresentavam um estado de desempenho ECOG de 0 ou 1. A mediana do tempo desde o diagnóstico foi de 46,3 meses e a mediana do número de tratamentos prévio foi de 2 (intervalo de 1 a 5), incluindo 17,7% com transplante de células estaminais prévio. Os regimes prévios mais comuns tinham por base CHOP (51,6%) e ARA-C (33,9%). À entrada no estudo, 37,1% dos doentes tinham pelo menos um tumor com um diâmetro mais longo ≥ 5 cm, 72,6% tinham envolvimento extraganglionar, incluindo 50,8% com envolvimento da medula óssea. A pontuação no Índice de Prognóstico Internacional para Linfoma de Células do Manto (MIPI - MCL

International Prognostic Index) simplificado (que inclui idade, pontuação ECOG e lactato desidrogenase e contagem de leucócitos basais) foi intermédia em 43,5% e elevada em 16,9% dos doentes.

Tabela 15. ORR e DOR (ACE-LY-004) em Doentes com LCM à data da análise final, aos 54 meses

	Avaliação do investigador aos 54 meses N=124 n (%) (IC 95%*)
Taxa de resposta global (ORR)	
Taxa de resposta global	101 (81,5%) (73,5; 87,9)
Resposta Completa	59 (47,6%) (38,5; 56,7)
Resposta Parcial	42 (33,9%) (25,6; 42,9)
Não-Avaliável[†]	3 (2,4%) (0,5; 6,9)
Duração da Resposta (DoR)	
Mediana (meses)	28,6 (17,5; 39,1)
IC=Intervalo de confiança *Intervalo de confiança binomial exato a 95%. [†] Inclui doentes sem qualquer avaliação adequada da doença pós-linha de base.	

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Calquence em todos os subgrupos da população pediátrica para o tratamento de neoplasias de células B maduras (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 glutathione 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 indivíduos com função hepática normal (n=6), a exposição a acalabrutinib (AUC) foi aumentada em 1,9, 1,5 e 5,3 vezes em indivíduos 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 indivíduos 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 indivíduos 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 amônio

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: 05 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 Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

▼ 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 comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de acalabrutinib (como maleato de acalabrutinib).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimido laranja, de 7,5 x 13 mm, oval, biconvexo, gravado com “ACA 100 mg” num lado e liso no lado oposto.

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.

Calquence em associação com bendamustina e rituximab (BR) é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma de células do manto (LCM) não tratados previamente, que não são elegíveis para transplante autólogo de células estaminais (TACE).

Calquence em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma de células do manto (LCM) em recidiva ou refratário, não tratados previamente com um inibidor da tirosina cinase de Bruton (BTK).

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 de Calquence em monoterapia ou em associação com outros medicamentos é de 100 mg de acalabrutinib duas vezes ao dia (equivalente a uma dose diária total de 200 mg).

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.

Para os regimes de associação, consultar a informação de prescrição de cada um dos medicamentos para obter informações sobre a posologia (para detalhes sobre os regimes de associação, ver secção 5.1).

Calquence em associação com bendamustina e rituximab

Calquence deve ser administrado no Dia 1 do Ciclo 1 (cada ciclo tem 28 dias) até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Bendamustina deve ser administrada a 90 mg/m² nos Dias 1 e 2 de cada ciclo, num total de 6 ciclos. Rituximab deve ser administrado a 375 mg/m² no Dia 1 de cada ciclo, num total de 6 ciclos. Os doentes que atingirem uma resposta (resposta parcial [PR] ou resposta completa [CR]) após os primeiros 6 ciclos, podem receber rituximab em manutenção a 375 mg/m² no Dia 1 de cada ciclo alternado, num máximo de 12 doses adicionais, a começar no Ciclo 8 até ao Ciclo 30.

Ajustes de dose

Reações adversas

As alterações de dose recomendadas para Calquence para as reações adversas de Grau ≥ 3 em doentes a receber Calquence em monoterapia e Calquence em associação com obinutuzumab são apresentadas na Tabela 1.

As modificações da dose recomendadas para as reações adversas de Grau ≥ 3 em doentes a receber Calquence em associação com bendamustina e rituximab são apresentadas na Tabela 2.

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.

Tabela 2. Ajustes de dose recomendados em caso de reações adversas* de Grau ≥ 3 em doentes a receber Calquence em associação com bendamustina e rituximab

Reação adversa	Modificação da dose de Bendamustina[†]	Modificação da dose de Calquence
Neutropenia	Se neutropenia [‡] de Grau 3 ou Grau 4: Interromper bendamustina. Depois da resolução da toxicidade para Grau ≤ 2 ou para o nível na linha de base, bendamustina pode ser retomada a 70 mg/m ² . Descontinuar bendamustina se for necessária uma redução adicional da dose.	Se neutropenia de Grau 4 com duração superior a 7 dias, então interromper Calquence. Depois da resolução da toxicidade para Grau ≤ 2 ou para o nível na linha de base, Calquence pode ser retomado na dose inicial (1ª ocorrência de reação adversa) ou com uma frequência reduzida de 100 mg uma vez ao dia (2ª e 3ª ocorrências de reação adversa). [¶] Descontinuar Calquence na 4ª ocorrência de reação adversa.
Trombocitopenia	Se trombocitopenia de Grau 3 ou Grau 4: Interromper bendamustina. Depois da resolução da toxicidade para Grau ≤ 2 ou para o nível na linha de base, bendamustina pode ser retomada a 70 mg/m ² . Descontinuar bendamustina se for necessária uma redução adicional da dose.	Se trombocitopenia de Grau 3 com hemorragia significativa ou de Grau 4, então interromper Calquence. Depois da resolução da toxicidade para Grau ≤ 2 ou para o nível na linha de base, Calquence pode ser retomado na dose inicial (1ª ocorrência de reação adversa) ou com uma frequência reduzida de 100 mg uma vez ao dia (2ª e 3ª ocorrências). [¶] Descontinuar Calquence na 3ª ocorrência de reação adversa para trombocitopenia com hemorragia significativa. Descontinuar Calquence na 4ª ocorrência de reação adversa.
Outra toxicidade hematológica de Grau 4§ ou de Grau 3 incontrolável	Interromper bendamustina. Depois da resolução da toxicidade para Grau ≤ 2 ou para o nível na linha de base, bendamustina pode ser retomada a 70 mg/m ² . Descontinuar bendamustina se for necessária uma redução adicional da dose.	Interromper Calquence Depois da resolução da toxicidade para Grau ≤ 2 ou para o nível na linha de base, Calquence pode ser retomado na dose inicial (1ª ocorrência de reação adversa) ou com uma frequência reduzida de 100 mg uma vez ao dia (2ª e 3ª ocorrências de reação adversa). [¶] Descontinuar Calquence na 4ª ocorrência de reação adversa.
Toxicidades não hematológicas de Grau 3 ou superior	Interromper bendamustina. Depois da resolução da toxicidade para Grau 1 ou para o nível na linha de base, bendamustina pode ser retomada a 70 mg/m ² . Descontinuar bendamustina se for necessária uma redução adicional da dose.	Interromper Calquence Depois da resolução da toxicidade para Grau 2 ou linha de base, Calquence pode ser retomado na dose inicial (1ª ocorrência de reação adversa) ou com uma frequência reduzida de 100 mg uma vez ao dia (2ª ocorrência de reação adversa). [¶] Descontinuar Calquence na 3ª ocorrência de reação adversa.

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

†Para quaisquer toxicidades não listadas nesta tabela, consulte as informações de prescrição locais de bendamustina.

‡Considerar a utilização de fatores de crescimento mieloides antes das modificações da dose de bendamustina.

§Linfopenia de Grau 4 é um resultado esperado do tratamento com bendamustina e rituximab. A modificação da dose devido a linfopenia só é esperada se for considerada clinicamente importante pelos clínicos, p.ex. infeções recorrentes associadas.

¶A dose pode ser novamente aumentada de acordo com o critério do médico, se o doente tolerar uma dose reduzida durante ≥ 4 semanas.

Consultar as informações de prescrição de cada um dos medicamentos utilizados em associação com Calquence para obter informações adicionais sobre a gestão das toxicidades.

Interações

As recomendações em relação à utilização de Calquence com inibidores ou indutores da CYP3A é apresentada na Tabela 3 (ver secção 4.5).

Tabela 3. Utilização com inibidores ou indutores da CYP3A

	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.

Os comprimidos de acalabrutinib podem ser administrados concomitantemente com agentes redutores de ácido gástrico (inibidores da bomba de prótons, antagonistas dos recetores H2, antiácidos), ao contrário das cápsulas de acalabrutinib que apresentam uma absorção diminuída quando administradas com agentes redutores de ácido (ver secção 4.5).

Dose 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 ≥ 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. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com água aproximadamente à mesma hora todos os dias, com ou sem alimentos (ver secção 4.5). Os comprimidos não devem ser mastigados, dissolvidos ou divididos.

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 outros medicamentos. 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 outros medicamentos. Estas infeções ocorreram predominantemente na ausência de neutropenia, com infeção neutropénica notificada em 10,1% dos doentes a receber terapêutica em monoterapia e 23,9% em doentes a receber terapêutica de associação. 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 outros medicamentos. 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 outros medicamentos. 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 outros medicamentos. Monitorizar os sintomas (p.ex., 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.

Síndrome de lise tumoral

A síndrome de lise tumoral (SLT) foi notificada na terapêutica com Calquence. Os doentes considerados em risco para SLT (p.ex., presença de doença volumosa na linha de base) devem ser avaliados quanto ao possível risco de SLT e monitorizados cuidadosamente conforme indicado clinicamente.

Doença pulmonar intersticial/pneumonite

Doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite foi notificada em doentes tratados com Calquence em associação com bendamustina e rituximab em LCM. Monitorizar os doentes quanto a sintomas pulmonares indicativos de DPI/pneumonite (p.ex. tosse, dispneia ou hipoxia) e monitorizar a DPI/pneumonite conforme clinicamente indicado.

Outros medicamentos

A administração concomitante de inibidores fortes da CYP3A com Calquence pode levar a um aumento da exposição a acalabrutinib e consequentemente 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 consequentemente 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 (p.ex., 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 (p.ex., 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 de ácido gástrico

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética de acalabrutinib quando se utilizou concomitantemente um comprimido de 100 mg de acalabrutinib com um inibidor da bomba de prótons (rabeprazol 20 mg duas vezes ao dia durante 3 dias). Os comprimidos de acalabrutinib podem ser administrados concomitantemente com agentes redutores de ácido gástrico (inibidores da bomba de prótons, antagonistas do recetor H₂, antiácidos), ao contrário das cápsulas de acalabrutinib que apresentam absorção alterada quando administradas com agentes redutores de ácido.

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 (p.ex., 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 (p.ex., 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 (p.ex., 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 (p.ex., metformina) através da inibição de MATE1 (ver secção 5.2). Os doentes a tomar medicamentos concomitantes com distribuição dependente de MATE1 (p.ex., 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

Dos 1478 doentes tratados com Calquence em monoterapia, as reações adversas a medicamentos (RAM) mais frequentes ($\geq 20\%$) de qualquer grau, foram infeção, diarreia, cefaleia, dor musculoesquelética, equimose, tosse, artralgia, fadiga, náuseas e erupção cutânea. As reações adversas a medicamentos mais frequentes ($\geq 5\%$) de Grau ≥ 3 foram infeção, leucopenia, neutropenia, anemia, segunda neoplasia maligna primária e trombocitopenia.

Calquence em associação com obinutuzumab

Dos 223 doentes tratados com terapêutica de associação com Calquence, as RAM mais frequentes ($\geq 20\%$) de qualquer grau, foram infeção, dor musculoesquelética, diarreia, cefaleia, leucopenia, neutropenia, tosse, fadiga, artralgia, náuseas, tonturas e obstipação. As reações adversas a medicamentos mais frequentemente notificadas ($\geq 5\%$) de Grau ≥ 3 foram leucopenia, neutropenia, infeção, trombocitopenia e anemia.

Calquence em associação com bendamustina e rituximab

Dos 297 doentes tratados com Calquence em associação com bendamustina e rituximab, as RAM mais frequentes ($\geq 20\%$) de qualquer grau, foram neutropenia, náuseas, erupção cutânea, diarreia, dor musculoesquelética, cefaleia, fadiga, vômitos, obstipação, anemia e trombocitopenia. As reações adversas a medicamentos mais frequentemente notificadas ($\geq 5\%$) de Grau ≥ 3 foram neutropenia, erupção cutânea, trombocitopenia, anemia, pneumonia, segundas neoplasias malignas primárias, hipertensão e segundas neoplasias malignas primárias excluindo cancro da pele não melanoma.

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 em monoterapia no grupo de dados agrupado foi de 38,2 meses. A duração mediana do tratamento com Calquence em doentes tratados com Calquence em associação com bendamustina e rituximab foi de 28,6 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 ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muito raras ($< 1/10\,000$) e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Em cada grupo de frequência as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 4. Reações adversas a medicamentos* nos doentes com neoplasias hematológicas malignas tratados com acalabrutinib em monoterapia (N=1478)

CSO do MedDRA	Termo MedDRA	Todos os Graus (%)	Grau $\geq 3^*$ (%)
Infeções e infestações	Infeção das vias respiratórias superiores	Muito frequentes (25,8)	1,2
	Pneumonia	Muito frequentes (15,8)	8,7
	Sinusite	Muito frequentes (11,4)	0,4
	Infeção do trato urinário	Frequentes (9,9)	1,8
	Bronquite	Frequentes (9,7)	0,6
	Infeções por herpesvírus [†]	Frequentes (9,1)	0,9
	Nasofaringite	Frequentes (8,3)	0
	Infeções por <i>Aspergillus</i> [†]	Pouco frequentes (0,7)	0,6
	Reativação da hepatite B	Pouco frequentes (0,4)	0,3
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas	Segunda Neoplasia Maligna Primária (SNMP) [†]	Muito frequentes (17,6)	6,7
	Cancro da pele não melanoma [†]	Frequentes (9,9)	1,4
	SNMP excluindo cancro da pele não melanoma [†]	Frequentes (9,7)	5,5
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia [†]	Muito frequentes (19,4)	17,5
	Anemia [†]	Muito frequentes (17,1)	9,5
	Trombocitopenia [†]	Muito frequentes (11,5)	6,2
	Linfocitose	Pouco frequentes (0,5)	0,3
Doenças do metabolismo e da nutrição	Síndrome de Lise Tumoral [±]	Pouco frequentes (0,5)	0,4
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Muito frequentes (36,5)	1,2
	Tonturas	Muito frequentes (13,9)	0,1

CSO do MedDRA	Termo MedDRA	Todos os Graus (%)	Grau ≥ 3* (%)
Cardiopatas	Fibrilhação/Flutter auricular†	Frequentes (7,4)	2,3
Vasculopatias	Equimoses†	Muito frequentes (30,9)	0
	Contusão	Muito frequentes (20,7)	0
	Petéquias	Frequentes (8,9)	0
	Equimoses	Frequentes (5,7)	0
	Hemorragia/hematoma†	Muito frequentes (16,3)	3,2
	Hemorragia gastrointestinal	Pouco frequentes (0,9)	0,7
	Hemorragia intracraniana	Pouco frequentes (0,1)	0,1
	Hipertensão†	Muito frequentes (11,9)	4,9
	Epistaxe	Frequentes (8,0)	0,3
Doenças gastrointestinais	Diarreia	Muito frequentes (36,7)	2,6
	Náuseas	Muito frequentes (21,8)	0,8
	Obstipação	Muito frequentes (15,2)	0,1
	Dor abdominal†	Muito frequentes (14,5)	1,2
	Vômitos	Muito frequentes (14,0)	0,7
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea†	Muito frequentes (20,3)	0,9
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dor musculoesquelética†	Muito frequentes (31,9)	1,8
	Artralgia	Muito frequentes (24,0)	0,9
Perturbações gerais e alterações no local da administração	Fadiga	Muito frequentes (23,6)	2,0
	Astenia	Frequentes (7,0)	0,9
Exames complementares de diagnóstico[§] (Com base em resultados de análises)	Concentração de hemoglobina diminuída [±]	Muito frequentes (47,4)	10,8
	Contagem absoluta de neutrófilos diminuída [±]	Muito frequentes (43,9)	24,0
	Plaquetas diminuídas [±]	Muito frequentes (36,9)	9,5

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

†Inclui vários termos de RAM.

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

[§]Apresentado como valores de grau CTCAE.

Tabela 5. Reações adversas a medicamentos* de doentes com neoplasias hematológicas malignas tratados com acalabrutinib em terapêutica de associação (N=520)

	Calquence + Obinutuzumab N=223		Calquence + BR N=297	
CSO do MedDRA e Termo MedDRA	Todos os Graus (%)	Grau ≥ 3* (%)	Todos os Graus (%)	Grau ≥ 3* (%)
Infeções e infestações				
Infeção das vias respiratórias superiores	Muito frequentes (31,4)	1,8	Muito frequentes (18,2)	0,3
Sinusite	Muito frequentes (15,2)	0,4	Frequentes (6,4)	0
Nasofaringite	Muito frequentes (13,5)	0,4	Frequentes (5,4)	0
Infeção do trato urinário	Muito frequentes (13)	0,9	Muito frequentes (11,1)	1,7
Pneumonia	Muito frequentes (10,8)	5,4	Muito frequentes (16,2)	8,8
Bronquite	Frequentes (9,9)	0	Frequentes (6,4)	0,3
Infeções por herpesvírus†	Frequentes (6,7)	1,3	Muito frequentes (12,8)	1,0
Leucoencefalopatia multifocal progressiva	Pouco frequentes (0,4)	0,4	Desconhecida	0
Reativação da hepatite B	Pouco frequentes (0,9)	0,1	Frequentes (1,3)	0,3
Infeções por <i>Aspergillus</i> †	Desconhecida	0	Pouco frequentes (0,3)	0,3
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas				
Segunda neoplasia maligna primária†(SNMP)	Muito frequentes (13)	4,0	Muito frequentes (17,8)	7,4
Cancro da pele não melanoma†	Frequentes (7,6)	0,4	Muito frequentes (11,1)	2,0
SNMP excluindo cancro da pele não melanoma†	Frequentes (6,3)	3,6	Frequentes (9,8)	5,4
Doenças do sangue e do sistema linfático				
Neutropenia†	Muito frequentes (31,8)	30	Muito frequentes (54,9)	50,2
Trombocitopenia†	Muito frequentes (13,9)	9	Muito frequentes (22,9)	9,8
Anemia†	Muito frequentes (11,7)	5,8	Muito frequentes (24,2)	9,4
Linfocitose	Pouco frequentes (0,4)	0,4	Pouco frequentes (0,7)	0
Doenças do metabolismo e da nutrição				
Síndrome de lise tumoral	Frequentes (1,8)	1,3	Frequentes (1,3)	1,3

	Calquence + Obinutuzumab N=223		Calquence + BR N=297	
CSO do MedDRA e Termo MedDRA	Todos os Graus (%)	Grau ≥ 3* (%)	Todos os Graus (%)	Grau ≥ 3* (%)
Doenças do sistema nervoso				
Cefaleia	Muito frequentes (43)	0,9	Muito frequentes (30,3)	1,3
Tonturas	Muito frequentes (23,8)	0	Muito frequentes (14,5)	0,7
Cardiopatias				
Fibrilhação/flutter auricular†	Frequentes (3,1)	0,9	Frequentes (6,7)	4,0
Vasculopatias				
Equimose†	Muito frequentes (38,6)	0	Muito frequentes (14,1)	0,3
Contusão	Muito frequentes (27,4)	0	Muito frequentes (11,1)	0
Petéquias	Muito frequentes (11,2)	0	Frequentes (2,0)	0
Equimoses	Frequentes (3,1)	0	Frequentes (3,0)	0,3
Hemorragia/hematoma†	Muito frequentes (17,5)	1,3	Muito frequentes (15,5)	1,0
Hemorragia gastrointestinal	Frequentes (3,6)	0,9	Pouco frequentes (0,3)	0
Hemorragia intracraniana	Pouco frequentes (0,9)	0	Desconhecida	0
Hipertensão†	Muito frequentes (13,5)	3,6	Muito frequentes (12,5)	5,7
Epistaxe	Frequentes (8,5)	0	Frequentes (2,7)	0
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				
Pneumonite±	-	-	Frequentes (2,4)	0,3
Doenças gastrointestinais				
Diarreia	Muito frequentes (43,9)	4,5	Muito frequentes (37,4)	3,0
Náuseas	Muito frequentes (26,9)	0	Muito frequentes (42,8)	1,3
Obstipação	Muito frequentes (20,2)	0	Muito frequentes (24,6)	1,0
Vômitos	Muito frequentes (19,3)	0,9	Muito frequentes (25,6)	0,7
Dor abdominal †	Muito frequentes (14,8)	1,3	Muito frequentes (12,1)	2,0
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos				
Erupção cutânea†	Muito frequentes (30,9)	1,8	Muito frequentes (39,1)	9,8

	Calquence + Obinutuzumab N=223		Calquence + BR N=297	
CSO do MedDRA e Termo MedDRA	Todos os Graus (%)	Grau ≥ 3* (%)	Todos os Graus (%)	Grau ≥ 3* (%)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos				
Dor musculoesquelética [†]	Muito frequentes (44,8)	2,2	Muito frequentes (34,3)	3,7
Artralgia	Muito frequentes (26,9)	1,3	Muito frequentes (17,5)	0,7
Perturbações gerais e alterações no local de administração				
Fadiga	Muito frequentes (30,5)	1,8	Muito frequentes (29,3)	2,7
Astenia	Frequentes (7,6)	0,4	Muito frequentes (10,4)	1,0
Exames complementares de diagnóstico[¶]				
Contagem absoluta de neutrófilos diminuída [§]	Muito frequentes (57,4)	35	Muito frequentes (76,8)	56,6
Plaquetas diminuídas [§]	Muito frequentes (46,2)	10,8	Muito frequentes (69,4)	17,8
Concentração de hemoglobina diminuída [§]	Muito frequentes (43,9)	9	Muito frequentes (79,5)	10,8
Alanina aminotransferase aumentada [‡]	-	-	Frequentes (9,1)	4,4
Aspartato aminotransferase aumentada [‡]	-	-	Frequentes (8,1)	3,0

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

[†]Inclui vários termos de RAM.

[‡]Foi notificado um acontecimento com desfecho fatal.

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

[¶]Apresentado como valores de grau CTCAE.

[‡]Reações adversas apenas para o braço Calquence + BR no estudo ECHO.

Descrição de reações adversas selecionadas

Descontinuação e redução da dose devido a reações adversas

Dos 1478 doentes tratados com Calquence em monoterapia, foi notificada descontinuação devido a reações adversas em 14,6% dos doentes. Estas reações adversas principais incluíram pneumonia, trombocitopenia e diarreia. Foram referidas reduções da dose devido a reações adversas em 5,9% dos doentes. Estas reações adversas principais incluíram reativação de hepatite B, sepsia e diarreia.

Dos 223 doentes tratados com Calquence em associação com obinutuzumab, 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.

Dos 297 doentes tratados com Calquence em associação com bendamustina e rituximab, a descontinuação devido a reações adversas foi notificada em 42,8% dos doentes. As principais reações adversas incluíram COVID-19, pneumonia por COVID-19, neutropenia e pneumonia. As reduções de dose devido a reações adversas foram reportadas em 10,1% dos doentes. As principais reações adversas incluíram neutropenia e náuseas.

Idosos

Dos 1478 doentes em estudos clínicos com Calquence em monoterapia, 42% tinham mais de 65 anos e menos de 75 anos de idade e 20,6% 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. 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 supratrapêuticas de 4 vezes a dose máxima recomendada, Calquence não prolongou o intervalo QT/QTc em extensão clinicamente relevante (p.ex., 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 1000 mg foi administrado nos Dias 1 e 2 (100 mg no Dia 1 e 900 mg no Dia 2), 8 e 15 do Ciclo 2 seguido por 1000 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 1000 mg foi administrado nos Dias 1 e 2 (100 mg no Dia 1 e 900 mg no Dia 2), 8 e 15 do Ciclo 1 seguido por 1000 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 6 resume os dados demográficos da linha de base e as características da doença da população do estudo.

Tabela 6. 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 7.

Tabela 7. 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)	-
Valor- <i>p</i>	< 0,0001	< 0,0001	-

	Calquence mais obinutuzumab N=179	Calquence em monoterapia N=179	Obinutuzumab mais clorambucil N=177
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.

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 8. 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 indivíduos	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)

	Calquence em monoterapia			Calquence+G		
	N	Hazard Ratio	IC 95%	N	Hazard Ratio	IC 95%
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)

Com dados de longo prazo, o acompanhamento mediano foi de 58,2 meses para o braço Calquence+G, 58,1 meses para o braço Calquence e 58,2 meses para o braço GClb. A PFS mediana avaliada pelo investigador para Calquence+G e Calquence em monoterapia não foi alcançada; e foi de 27,8 meses no braço GClb. No momento do *cut off* de dados mais recentes, um total de 72 doentes (40,7%) originalmente aleatorizados para o braço GClb fizeram o cruzamento para Calquence em monoterapia. A sobrevivência global mediana não foi alcançada em nenhum braço com um total de 76 mortes: 18 (10,1%) no braço Calquence+G, 30 (16,8%) no braço Calquence em monoterapia e 28 (15,8%) no braço GClb.

Tabela 9. Resultados de eficácia segundo avaliações do INV em (ELEVATE-TN) doentes com LLC

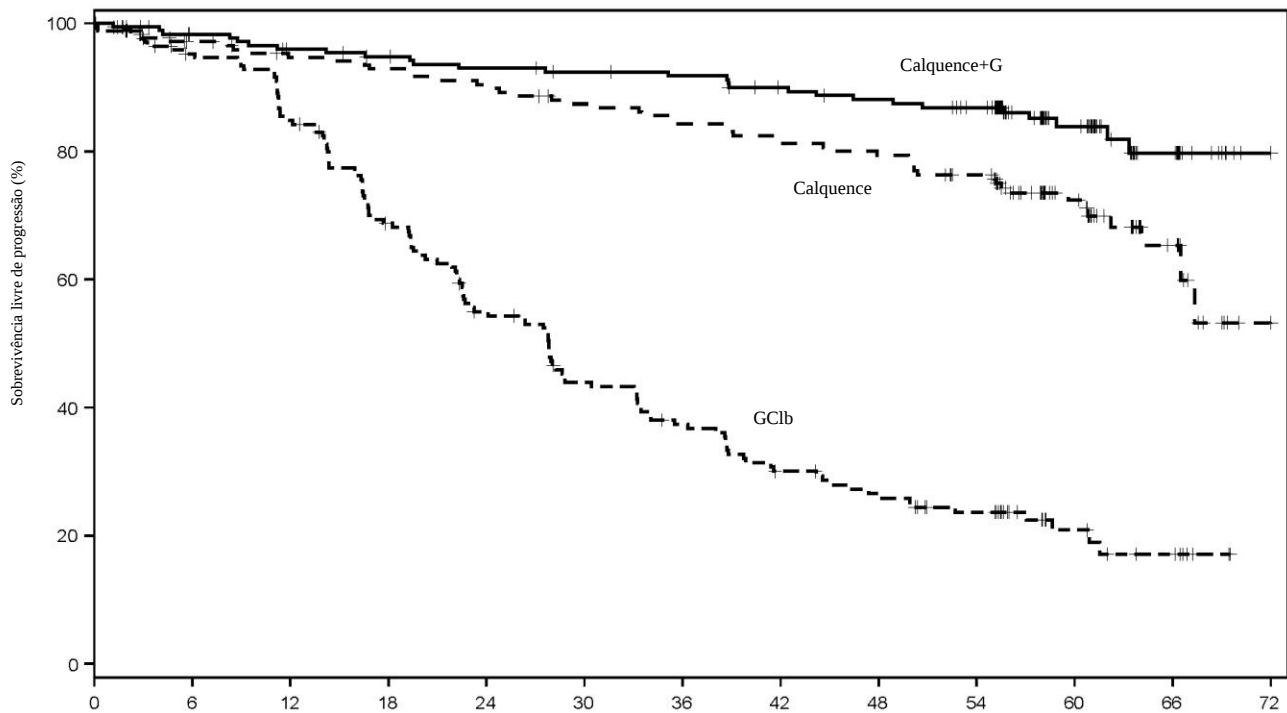
	Calquence mais obinutuzumab N=179	Calquence em monoterapia N=179	Obinutuzumab mais Clorambucil N=177
Sobrevivência livre de progressão			
Número de acontecimentos (%)	27 (15,1)	50 (27,9)	124 (70,1)
PD, n (%)	14 (7,8)	30 (16,8)	112 (63,3)
Número de mortes (%)	13 (7,3)	20 (11,2)	12 (6,8)
Mediana (IC 95%), meses*	NR	NR (66,5; NR)	27,8 (22,6; 33,2)
HR [†] (IC 95%)	0,11 (0,07; 0,16)	0,21 (0,15; 0,30)	-
Sobrevivência global			
Número de mortes (%)	18 (10,1)	30 (16,8)	28 (15,8)
Hazard Ratio (IC 95%) [†]	0,55 (0,30; 0,99)	0,98 (0,58; 1,64)	-

IC=intervalo de confiança; HR=hazard ratio (probabilidade de risco); NR=não alcançado

*intervalo de confiança de 95% com base na estimativa de Kaplan-Meier.

†Estimativa com base no modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado para Hazard Ratio (IC 95%) por estado de deleção 17p (sim vs não).

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



Tempo desde a aleatorização (meses)																										
Mês	0	3	6	9	12	15	18	21	24		27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	70
Calquence	179	167	163	158	156	155	153	150	149		146	142	141	137	135	133	130	129	124	120	93	63	39	22	6	1
Calquence+G	179	175	170	168	164	163	160	157	156		156	153	152	151	146	144	141	140	138	133	99	65	39	27	7	1
GC1b	177	163	156	153	139	125	110	100	86		82	67	66	56	49	44	40	38	31	30	20	13	8	7	2	0

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 10 resume os dados demográficos na linha de base e as características da doença da população do estudo.

Tabela 10. 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 11. A curva de Kaplan-Meier para a PFS é apresentada na Figura 2.

Tabela 11. 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

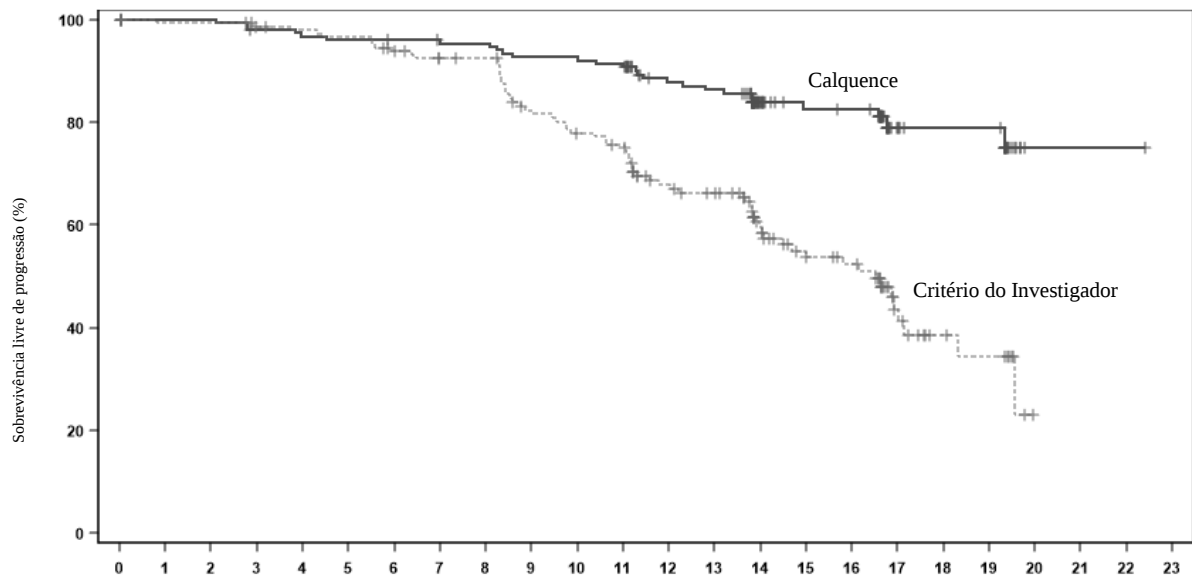
* Segundo avaliação IRC (investigador)

^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

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



Tempo desde a aleatorização (meses)

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 0,27 [IC 95% (0,17; 0,44)].

Tabela 12. Análise de subgrupo da PFS avaliada por IRC (Estudo ASCEND)

	Calquence em monoterapia		
	N	Hazard Ratio	IC 95%
Todos os indivíduos	155	0,30	(0,19; 0,48)
Del 17P			
Sim	28	0,21	(0,07; 0,68) (0,21; 0,54)
Não	127	0,33	
Mutação TP53			
Sim	39	0,24	(0,11; 0,56) (0,20; 0,57)
Não	113	0,33	
Del 17P ou mutação TP53			
Sim	45	0,21	(0,09; 0,48) (0,21; 0,61)
Não	108	0,36	
Mutação IGHV			
Mutado	33	0,32	(0,11; 0,94) (0,19; 0,52)
Não mutado	118	0,32	
Del 11q			
Sim	39	0,28	(0,11; 0,70) (0,19; 0,53)
Não	116	0,31	

	Calquence em monoterapia		
	N	Hazard Ratio	IC 95%
Complexo Cariótipo			
Sim	50	0,32	(0,16; 0,63) (0,12; 0,44)
Não	97	0,23	

Na análise final, com um acompanhamento mediano de 46,5 meses para Calquence e 45,3 meses para IR/BR, foi observada uma redução de 72% no risco de progressão da doença avaliada pelo investigador ou morte para os doentes no braço Calquence. A PFS mediana avaliada pelo investigador não foi alcançada em Calquence e foi de 16,8 meses em IR/BR. Os resultados de eficácia segundo as avaliações pelo Investigador (INV) são apresentados na Tabela 13. A curva de Kaplan-Meier para a PFS avaliada pelo INV é apresentada na Figura 3.

Tabela 13. Resultados de eficácia na análise final segundo avaliações do INV 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 (%)	62 (40,0)	119 (76,8)
PD, n (%)	43 (27,7)	102 (65,8)
Número de mortes (%)	19 (12,3)	17 (11,0)
Mediana (IC 95%), meses	NR	16,8 (14,1; 22,5)
HR [†] (IC 95%)	0,28 (0,20; 0,38)	
Sobrevivência global ^a		
Número de mortes (%)	41 (26,5)	54 (34,8)
Hazard Ratio (IC 95%) [†]	0.69 (0,46; 1,04)	-

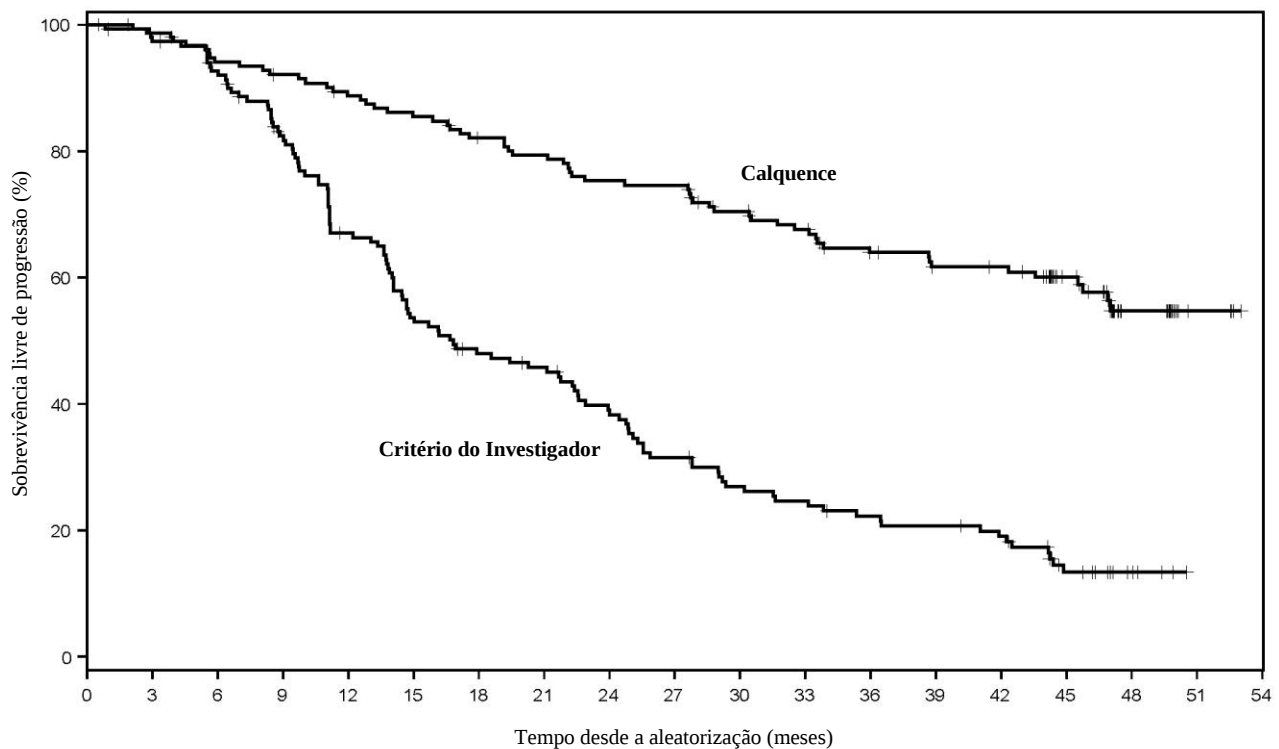
IC=intervalo de confiança; HR=hazard ratio (probabilidade de risco); NR=não alcançado; PD=progressão da doença

* Segundo avaliação INV.

^a OS mediana não alcançada nos dois braços $p=0,0783$ para OS.

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

Figura 3. Curva de Kaplan-Meier da PFS avaliada pelo INV na análise final em (ASCEND) doentes com LLC



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

Os resultados de PFS avaliada pelo investigador na análise final para Calquence foram consistentes nos vários subgrupos, incluindo os doentes com características de alto risco e foram consistentes com a análise primária.

Doentes com LCM não tratados previamente

A segurança e eficácia de Calquence foram avaliadas no ECHO, um estudo multicêntrico, de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, em doentes com LCM não tratados previamente. O ECHO incluiu 598 doentes com idade igual ou superior a 65 anos com LCM confirmado, não tratado previamente.

Os doentes foram distribuídos aleatoriamente numa razão 1:1, em 2 grupos para receber:

- Braço Calquence mais bendamustina e rituximab (Calquence + BR) - Calquence 100 mg foi administrado duas vezes ao dia a partir do Dia 1 do Ciclo 1, de forma contínua. Bendamustina, 90 mg/m², foi administrada por via intravenosa ao longo de 30 minutos nos Dias 1 e 2 de cada um dos seis ciclos de 28 dias; e rituximab, 375 mg/m², foi administrado por via intravenosa no Dia 1 de cada ciclo de seis ciclos de 28 dias. Calquence + BR foi administrado durante um máximo de 6 ciclos de tratamento (tratamento de indução).
- Braço Placebo mais bendamustina e rituximab (Placebo + BR) - Placebo foi administrado duas vezes ao dia a partir do Dia 1 do Ciclo 1, de forma contínua. Bendamustina, 90 mg/m², foi administrada por via intravenosa ao longo de 30 minutos nos Dias 1 e 2 de cada um dos seis ciclos de 28 dias; e rituximab, 375 mg/m², foi administrado por via intravenosa no Dia 1 de cada ciclo de

seis ciclos de 28 dias. Placebo + BR foi administrado durante um máximo de 6 ciclos de tratamento (tratamento de indução).

Calquence ou placebo foi administrado de forma contínua até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Após o tratamento de indução, os doentes que atingiram uma resposta (PR ou CR) receberam rituximab em manutenção a 375 mg/m² no Dia 1 de cada ciclo alternado, num máximo de 12 doses adicionais, até ao Ciclo 30. Os doentes aleatorizados para o braço placebo + BR que tiveram progressão da doença (PD) confirmada eram elegíveis para passar para Calquence em monoterapia com a uma dose de 100 mg duas vezes ao dia até uma segunda progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

A aleatorização dos doentes foi estratificada por região geográfica (América do Norte *versus* Europa Ocidental *versus* Outra) e pela pontuação no Índice de Prognóstico Internacional para Linfoma de Células do Manto (MIPI) simplificado (0-3 *versus* 4-5 *versus* 6-11).

A idade mediana foi de 71 anos (65-86), 70,7% eram homens, 78,3% eram Caucasianos, 93,1% apresentavam um estado de desempenho ECOG de 0-1. A pontuação no MIPI simplificado foi baixa (0-3) em 33,1%, intermédia (4-5) em 42,8% e elevada (6-11) em 24,1% dos doentes. Um total de 37,7% dos doentes apresentava volume tumoral ≥ 5 cm e 86% estavam no estadio IV de Ann Arbor. Variantes agressivas de LCM, como formas blastoides e pleomórficas, foram observadas em 7,7% e 5,5% dos doentes, respetivamente. Um total de 47,8% dos doentes apresentava uma pontuação Ki-67 $\geq 30\%$. As características na linha base foram semelhantes para ambos os braços.

O *endpoint* primário foi a sobrevivência livre de progressão (PFS), conforme avaliado por um Comité de Revisão Independente (IRC) segundo a Classificação de Lugano 2014 para os linfomas não-Hodgkin (LNH) em indivíduos com LCM não tratados previamente. Adicionalmente, a taxa de resposta global (ORR) também foi avaliada por um IRC.

A PFS avaliada por IRC foi avaliada num acompanhamento mediano de 49,8 meses.

Com um acompanhamento adicional de 6 meses após a análise primária de PFS e um acompanhamento mediano de 63,0 meses, a sobrevivência global mediana não foi alcançada em nenhum dos braços. Houve um total de 218 mortes: 105 (35,1%) no braço Calquence + BR e 113 (37,8%) no braço placebo + BR. Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 14. As curvas de Kaplan-Meier para a PFS são apresentadas na Figura 4.

Tabela 14. Resultados de eficácia em Doentes com LCM não tratados previamente no ECHO

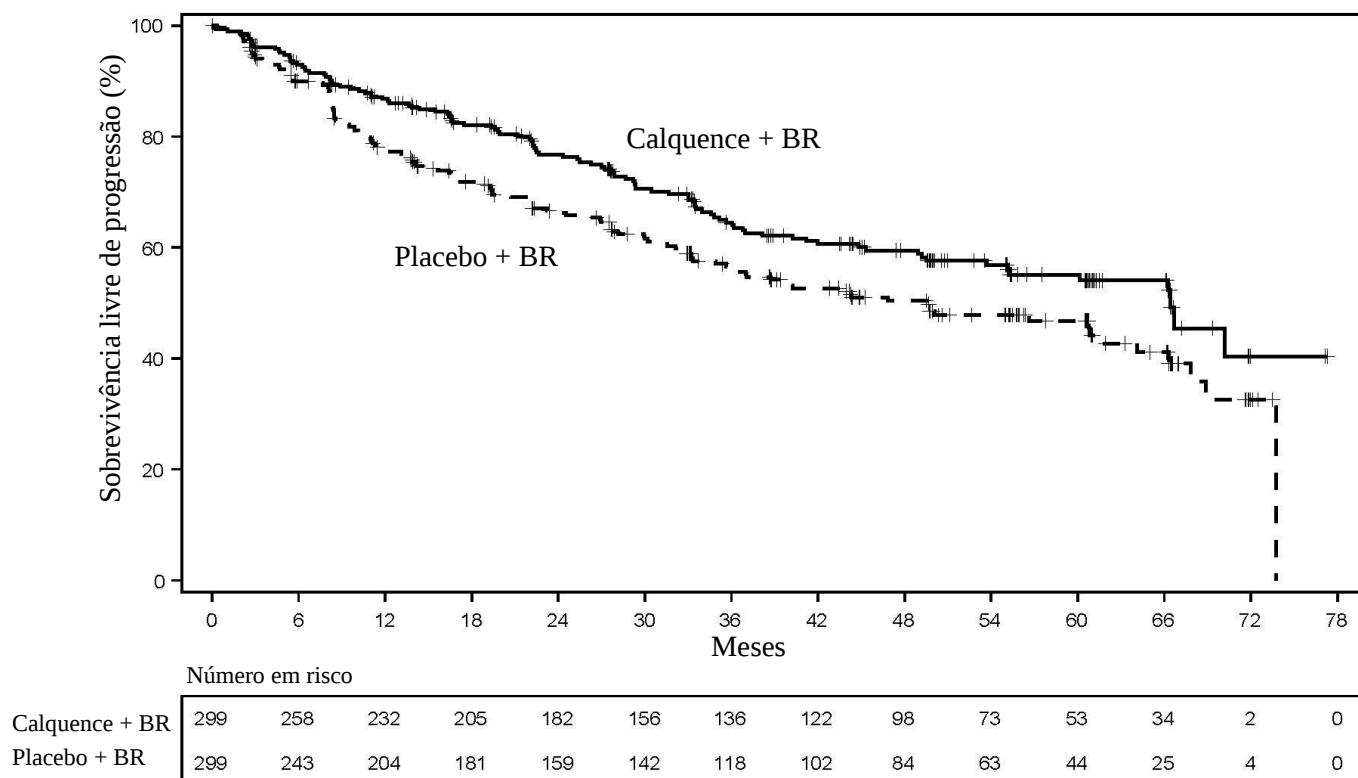
	Calquence + BR N=299	Placebo + BR N=299
PFS avaliada pelo IRC		
Mediana (IC 95%)	66,4 (55,1; NA)	49,6 (36,0; 64,1)
HR (IC 95%) (estratificada)*	0,73 (0,57; 0,94)	
Valor- <i>p</i> ‡	0,0160	
ORR avaliada pelo IRC		
CR + n PR (%)	272 (91,0)	263 (88,0)
IC 95%	87,3; 93,8	83,9; 91,3
n CR (%)	199 (66,6)	160 (53,5)
n PR (%)	73 (24,4)	103 (34,4)
Valor- <i>p</i>	0,2196	-

HR = *hazard ratio* (probabilidade de risco), CR = resposta completa, PR = resposta parcial, NA = não avaliado

*Estratificado por fatores de estratificação da aleatorização: Regiões geográficas (América do Norte, Europa Ocidental, Outro) e pontuação no MIPI simplificado (Risco baixo [0 a 3], Risco intermédio [4 a 5], Risco elevado [6 a 11]) recolhida através do *Interactive Voice/Web Response System* (IXRS). Estimativa com base no modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado para *Hazard Ratio* (IC 95%).

‡ Estimativa com base no teste *log-rank* estratificado para o valor-*p*.

Figura 4. Curva de Kaplan-Meier da PFS avaliada pelo IRC em doentes com LCM não tratados previamente (ECHO)



Doentes com LCM que receberam pelo menos uma terapêutica anterior

A segurança e eficácia de CALQUENCE em LCM foram avaliadas num estudo multicêntrico, aberto, de Fase 2, de braço único (ACE-LY-004) com 124 doentes previamente tratados. Todos os doentes receberam CALQUENCE 100 mg por via oral duas vezes ao dia até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. O ensaio não incluiu doentes que tinham recebido tratamento prévio com inibidores da BTK ou BCL-2. O *endpoint* primário foi a taxa de resposta global (ORR) avaliada pelo investigador, segundo a classificação de Lugano para os linfomas não-Hodgkin (LNH). A duração da resposta (DoR) foi uma medida do parâmetro de avaliação adicional. Os resultados de eficácia à data da análise final (54 meses) são apresentados na Tabela 15.

Na análise final, a mediana de idade foi de 68 (intervalo de 42 a 90) anos, 79,8% eram do sexo masculino e 74,2% eram Caucasianos. À entrada no estudo, 92,8% dos doentes apresentavam um estado de desempenho ECOG de 0 ou 1. A mediana do tempo desde o diagnóstico foi de 46,3 meses e a mediana do número de tratamentos prévio foi de 2 (intervalo de 1 a 5), incluindo 17,7% com transplante de células estaminais prévio. Os regimes prévios mais comuns tinham por base CHOP (51,6%) e ARA-C (33,9%). À entrada no estudo, 37,1% dos doentes tinham pelo menos um tumor com um diâmetro mais longo ≥ 5 cm, 72,6% tinham envolvimento extraganglionar, incluindo 50,8% com envolvimento da medula óssea. A pontuação no Índice de Prognóstico Internacional para Linfoma de Células do Manto (MIPI - MCL

International Prognostic Index) simplificado (que inclui idade, pontuação ECOG e lactato desidrogenase e contagem de leucócitos basais) foi intermédia em 43,5% e elevada em 16,9% dos doentes.

Tabela 15. ORR e DOR (ACE-LY-004) em Doentes com LCM à data da análise final, aos 54 meses

	Avaliação do investigador aos 54 meses N=124 n (%) (IC 95%*)
Taxa de resposta global (ORR)	
Taxa de resposta global	101 (81,5%) (73,5; 87,9)
Resposta Completa	59 (47,6%) (38,5; 56,7)
Resposta Parcial	42 (33,9%) (25,6; 42,9)
Não-Avaliável†	3 (2,4%) (0,5; 6,9)
Duração da Resposta (DoR)	
Mediana (meses)	28,6 (17,5; 39,1)
IC=Intervalo de confiança *Intervalo de confiança binomial exato a 95%. †Inclui doentes sem qualquer avaliação adequada da doença pós-linha de base.	

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Calquence em todos os subgrupos da população pediátrica para o tratamento de neoplasias de células B maduras (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.

Foi demonstrado que os comprimidos de Calquence e as cápsulas de Calquence são bioequivalentes. Os comprimidos de Calquence contêm maleato de acalabrutinib, uma forma salina de acalabrutinib que apresenta maior solubilidade em pH alto do que a base de acalabrutinib, que é o conteúdo ativo das cápsulas de Calquence. Os comprimidos de Calquence têm assim uma melhor absorção quando combinados com agentes redutores de ácido.

Absorção

O tempo para atingir as concentrações plasmáticas máximas (T_{max}) foi de 0,2-3,0 horas para acalabrutinib, e de 0,5-4,0 horas 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 100 mg de comprimido 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 54% 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 do comprimido de 100 mg de acalabrutinib, a média geométrica da semivida terminal de eliminação ($t_{1/2}$) de acalabrutinib foi de 1,41 horas. A $t_{1/2}$ do metabolito ativo, ACP-5862, foi de 6,6 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 indivíduos com função hepática normal (n=6), a exposição a acalabrutinib (AUC) foi aumentada em 1,9, 1,5 e 5,3 vezes em indivíduos 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 indivíduos 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 indivíduos 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 cromossômica ou num ensaio *in vivo* de micronúcleo da medula óssea no ratinho.

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

Núcleo do comprimido

Manitol (E421)
Celulose microcristalina (E460)
Hidroxipropilcelulose de baixa substituição (E463)
Estearil fumarato de sódio

Revestimento do comprimido

Hipromelose (E464)
Copovidona
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol
Triglicerídeos de cadeia média
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)

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 8 ou 10 comprimidos revestidos por película. Embalagens de 56 ou 60 comprimidos.

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/1/20/1479/003

EU/1/20/1479/004

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

Data da primeira autorização: 05 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 Medicamentos <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 liberação do lote

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 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 100 MG CÁPSULA****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 100 MG CÁPSULA

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

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM 100 MG COMPRIMIDO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Calquence 100 mg comprimidos revestidos por película
acalabrutinib

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

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de acalabrutinib (como maleato de acalabrutinib).

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

Comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Engolir inteiros.
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/1/20/1479/003 56 comprimidos revestidos por película
EU/1/20/1479/004 60 comprimidos revestidos por película

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 100 MG COMPRIMIDO

1. NOME DO MEDICAMENTO

CALQUENCE 100 mg comprimidos
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 cancros do sangue.

- 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).

Calquence é utilizado para tratar doentes adultos com linfoma de células do manto (LCM).

LCM é um tipo de cancro do sangue que afeta os gânglios linfáticos.

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 nódoas negras 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
- pimozida – 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.

Dependendo do seu tipo de cancro, Calquence pode ser administrado em associação com outros medicamentos anticancerígenos.

Que quantidade deve tomar

- A dose habitual é de uma cápsula (100 mg) duas vezes ao dia. Tome as doses 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:

Efeitos indesejáveis graves muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- Hemorragia. Os sintomas podem ser fezes pretas ou sangue nas fezes, urina rosada ou castanha, hemorragia nasal, nódoas negras, hemorragia inesperada, vomitar ou tossir sangue, tonturas, fraqueza, confusão mental.
- Infecções. 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 Infecções 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).
- 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)
- tensão arterial elevada
- 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 cânceros, incluindo cânceros da pele, que podem aparecer durante o tratamento com Calquence (ver Seção 2 “O que precisa de saber antes de tomar Calquence”)
- herpes

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

- aumento dos níveis das enzimas hepáticas (aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase) nas análises ao sangue (quando utilizado em associação com determinados medicamentos).
- bronquite
- febre, arrepios, fraqueza, confusão mental, mal-estar geral e amarelecimento da pele ou dos olhos (icterícia) – podem ser sinais de que a hepatite B (uma infecção no fígado) voltou a ficar ativa.
- inflamação dos pulmões (pneumonite)

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).
- 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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

Fabricante

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 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 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

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 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
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 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

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 de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>

Folheto informativo: Informação para o doente

Calquence 100 mg comprimidos revestidos por película 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 cancros do sangue.

- 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).

Calquence é utilizado para tratar doentes adultos com linfoma de células do manto (LCM).

LCM é um tipo de cancro do sangue que afeta os gânglios linfáticos.

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 nódoas negras 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
- pimozida – 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
- 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.

Pode tomar medicamentos redutores de ácido no estômago, como antiácidos (carbonato de cálcio), bloqueadores dos recetores de histamina-2 (ranitidina e famotidina) e inibidores da bomba de prótons (omeprazol) com os comprimidos 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.

Dependendo do seu tipo de cancro, Calquence pode ser administrado em associação com outros medicamentos anticancerígenos.

Que quantidade deve tomar

- A dose habitual é de um comprimido (100 mg) duas vezes ao dia. Tome as doses com cerca de 12 horas de intervalo.

Como tomar

- Engula os comprimidos inteiros com água, sensivelmente à mesma hora todos os dias.
- Não mastigar, triturar, dissolver ou dividir os comprimidos.
- Pode tomar Calquence com alimentos ou entre refeições.
- Pode verificar quanto tomou o último comprimido 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 os comprimidos 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:

Efeitos indesejáveis graves muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- Hemorragia. Os sintomas podem ser fezes pretas ou sangue nas fezes, urina rosada ou castanha, hemorragia nasal, nódoas negras, hemorragia inesperada, vomitar ou tossir sangue, tonturas, fraqueza, confusão mental.
- Infecções. 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 Infecções 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).
- 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)
- tensão arterial elevada
- 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”)
- herpes

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

- aumento dos níveis das enzimas hepáticas (aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase) nas análises ao sangue (quando utilizado em associação com determinados medicamentos).
- bronquite
- febre, arrepios, fraqueza, confusão mental, mal-estar geral e amarelecimento da pele ou dos olhos (icterícia) – podem ser sinais de que a hepatite B (uma infecção no fígado) voltou a ficar ativa.
- inflamação dos pulmões (pneumonite)

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).
- 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 comprimido revestido por película contém 100 mg de acalabrutinib (como maleato de acalabrutinib).

Os outros componentes são:

- Núcleo do comprimido: manitol (E421), celulose microcristalina (E460), hidroxipropilcelulose de baixa substituição (E463) e estearil fumarato de sódio (ver secção 2 “Calquence contém sódio”).
- Revestimento do comprimido: hipromelose (E464), copovidona, dióxido de titânio (E171), macrogol, triglicerídeos de cadeia média, óxido de ferro amarelo (E172) e óxido de ferro vermelho (E172).

Qual o aspeto de Calquence e o conteúdo da embalagem

Calquence é um comprimido laranja, de 7,5 x 13 mm, oval, biconvexo, gravado com “ACA 100 mg” num lado e liso no lado oposto.

Calquence é acondicionado em blisters de alumínio contendo 8 ou 10 comprimidos revestidos por película. Em cada blister há os símbolos sol/lua para ajudá-lo a tomar sua dose na altura certa — o sol para a dose da manhã e a lua para a dose da noite. Ambos os blisters com sol e lua contêm o mesmo medicamento. Cada embalagem contém 56 ou 60 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

Fabricante

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 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 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

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 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
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 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

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 de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>