

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas. **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Calquence 100 mg cápsulas duras. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada cápsula dura contiene 100 mg de acalabrutinib. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Cápsula dura (cápsula). Cápsula dura de tamaño 1 (20 mm) con cuerpo de color amarillo y tapa azul, marcada con "ACA 100 mg" en tinta negra. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Calquence en monoterapia o en combinación con obinutuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) no tratados previamente. Calquence en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) que han recibido al menos un tratamiento previo. **4.2 Posología y forma de administración.** El tratamiento con este medicamento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos. **Posología.** La dosis recomendada es de 100 mg de acalabrutinib dos veces al día (equivalente a una dosis diaria total de 200 mg). Consulte la ficha técnica de obinutuzumab si desea información sobre la dosis recomendada de obinutuzumab. El intervalo de administración de la dosis es de 12 horas aproximadamente. El tratamiento con Calquence debe continuar hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. **Ajustes de la dosis.** **Reacciones adversas.** En la Tabla 1 se indican las modificaciones de la dosis de Calquence recomendadas para las reacciones adversas de Grado ≥ 3.

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

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

*El grado de las reacciones adversas se ha clasificado con arreglo a los Criterios Terminológicos Comunes para Acontecimientos Adversos del National Cancer Institute (CTCAE del NCI), versión 4.03.

Interacciones. En la Tabla 2 se facilitan las recomendaciones relativas al uso de Calquence con inhibidores o inductores de la CYP3A y reductores del ácido gástrico (ver sección 4.5).

Tabla 2. Uso con inhibidores o inductores de la CYP3A y con reductores del ácido gástrico

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

Dosis omitida. Si un paciente olvida tomar una dosis de Calquence y han pasado más de 3 horas, deberá tomar la siguiente dosis a la hora prevista. No se debe tomar una dosis doble de Calquence para compensar una dosis olvidada. **Poblaciones especiales. Pacientes de edad avanzada.** No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) (ver sección 5.2). **Insuficiencia renal.** No se han realizado ensayos clínicos específicos en pacientes con insuficiencia renal. Algunos pacientes con insuficiencia renal leve o moderada recibieron tratamiento en ensayos clínicos de Calquence. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina mayor de 30 ml/min). Se debe mantener la hidratación y vigilar periódicamente la concentración sérica de creatinina. Se debe administrar Calquence a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min) únicamente si el beneficio es mayor que el riesgo y se debe vigilar estrechamente a los pacientes por si presentaran signos de toxicidad. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave ni en pacientes en diálisis (ver sección 5.2). **Insuficiencia hepática.** No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clase A o B de Child Pugh o bilirrubina total entre 1,5 y 3 veces el límite superior de la normalidad [LSN] y cualquier valor de AST). Sin embargo, se deben vigilar a los pacientes con insuficiencia hepática moderada por si presentaran signos de toxicidad. No se recomienda el uso de Calquence en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child Pugh o bilirrubina total mayor de 3 veces la LSN y cualquier valor de AST) (ver sección 5.2). **Cardiopatía grave.** En los ensayos clínicos de Calquence se excluyeron a los pacientes con enfermedad cardiovascular grave. **Población pediátrica.** No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Calquence en niños y adolescentes de 0 a 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración. Calquence se administra por vía oral. Las cápsulas deben tragarse enteras con agua, aproximadamente a la misma hora cada día, con o sin alimentos (ver sección 4.5). Las cápsulas no deben masticarse, disolverse ni abrirse ya que esto puede afectar la absorción del medicamento en el cuerpo. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** **Hemorragia.** Se han producido acontecimientos hemorrágicos graves incluyendo hemorragias digestivas y del sistema nervioso central, algunos con desenlace mortal, en pacientes con neoplasias hematológicas malignas tratados con Calquence en monoterapia o en combinación con obinutuzumab. Estos acontecimientos se notificaron en pacientes con y sin trombocitopenia. En general, los acontecimientos hemorrágicos fueron menos graves, incluidos hematomas y petequias (ver sección 4.8). No se conoce bien el mecanismo de los acontecimientos hemorrágicos. Los pacientes tratados con antitrombóticos pueden presentar un mayor riesgo de hemorragia. Hay que tener precaución con los antitrombóticos e intensificar la vigilancia de los signos de hemorragia cuando el uso concomitante sea médica mente necesario. No se debe administrar warfarina u otros antagonistas de la vitamina K de manera concomitante con Calquence. Se deben considerar los riesgos y beneficios de

la interrupción del tratamiento con Calquence durante al menos 3 días antes y después de la cirugía. **Infecciones.** Se han producido infecciones graves (bacterianas, víricas o fúngicas), incluyendo acontecimientos mortales, en pacientes con neoplasias hematológicas malignas tratados con Calquence en monoterapia o en combinación con obinutuzumab. Estas infecciones se produjeron mayoritariamente en ausencia de neutropenia de Grado 3 o 4, con infección neutropénica en el 1,9% de todos los pacientes. Se han notificado infecciones por reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) y del virus del herpes zóster (VHZ), aspergilosis y leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) (ver sección 4.8). **Reactivación vírica.** Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes en tratamiento con Calquence. Antes de iniciar el tratamiento con Calquence debe comprobarse si existe infección por el virus de la hepatitis B (VHB). Si el paciente presenta serología positiva para la hepatitis B, se debe consultar a un hepatólogo antes de iniciar el tratamiento y se supervisará y atenderá al paciente siguiendo las directrices médicas locales para evitar la reactivación de la hepatitis B. Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), incluyendo acontecimientos mortales, tras el uso de Calquence en el contexto de un tratamiento immunodepresor previo o concomitante. Los médicos deben tener en cuenta la LMP en el diagnóstico diferencial de los pacientes con signos o síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales nuevos o que hayan empeorado. Ante una sospecha de LMP se deben realizar las evaluaciones diagnósticas oportunas y suspender el tratamiento con Calquence hasta descartar LMP. En caso de duda, se considerará la derivación a un neurólogo y la realización de las pruebas diagnósticas adecuadas para la LMP, incluyendo resonancia magnética preferiblemente con contraste, análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) para detectar ADN del virus JC y evaluaciones neurológicas repetidas. En los pacientes con mayor riesgo de infecciones oportunistas se considerará la profilaxis conforme a las normas asistenciales. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección e instaurar tratamiento según indicación médica. **Citopenias.** Se han producido citopenias de Grado 3 o 4 aparecidas durante el tratamiento, como neutropenia, anemia y trombocitopenia, en pacientes con neoplasias hematológicas malignas tratados con Calquence en monoterapia o en combinación con obinutuzumab. La vigilancia con hemograma completo se hará según indicación médica (ver sección 4.8). **Segundas neoplasias malignas primarias.** Se han producido segundas neoplasias malignas primarias, incluidos cánceres cutáneos y extracutáneos, en pacientes con neoplasias hematológicas malignas tratados con Calquence en monoterapia o en combinación con obinutuzumab. Se han notificado frecuentemente cánceres de piel. Hay que vigilar a los pacientes para detectar la aparición de cáncer de piel y aconsejar medidas de protección frente a la exposición solar (ver secciones 4.8 y 5.3). **Fibrilación auricular.** Se han producido casos de fibrilación o aleteo auricular en pacientes con neoplasias hematológicas malignas tratados con Calquence en monoterapia o en combinación con obinutuzumab. Se debe vigilar la aparición de síntomas de fibrilación o aleteo auricular (p. ej., palpitaciones, mareo, síncope, dolor torácico, disnea) y obtener un ECG según indicación médica (ver secciones 4.5 y 4.2). A los pacientes que presenten fibrilación auricular durante el tratamiento con Calquence, se les debe realizar una evaluación minuciosa del riesgo de enfermedad tromboembólica. En pacientes con alto riesgo de enfermedad tromboembólica, se debe considerar un tratamiento estrictamente controlado con anticoagulantes y opciones de tratamiento alternativas a Calquence. **Otros medicamentos.** La administración conjunta de inhibidores potentes de la CYP3A con Calquence puede aumentar la exposición a acalabrutinib y, en consecuencia, el riesgo de toxicidad. Por el contrario, la administración concomitante con inductores de la CYP3A puede hacer que se reduzca la exposición a acalabrutinib y, en consecuencia, aumentar el riesgo de falta de eficacia. Se debe evitar el uso concomitante con inhibidores potentes de la CYP3A. Si estos inhibidores se van a usar durante un periodo corto (p. ej., antiinfecciosos durante un máximo de siete días), se debe interrumpir el tratamiento con Calquence. En el caso de que se tenga que utilizar un inhibidor moderado de la CYP3A, se vigilará estrechamente a los pacientes por si presentaran signos de toxicidad (ver secciones 4.2 y 4.5). Se debe evitar el uso concomitante con inductores potentes de la CYP3A debido al riesgo de falta de eficacia. **Calquence contiene sodio.** Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es, esencialmente "exento de sodio". **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Acalabrutinib y su metabolito activo se metabolizan principalmente a través de la enzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4), y ambas sustancias son sustratos de la gp-P y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). Principios activos que pueden aumentar la concentración plasmática de acalabrutinib. **Inhibidores de la CYP3A/gp-P.** La administración conjunta con un inhibidor potente de la CYP3A/gp-P (200 mg de itraconazol una vez al día durante 5 días) en sujetos sanos ($N = 17$) aumentó la C_{max} y el AUC de acalabrutinib en 3,9 y 5,0 veces, respectivamente. Se debe evitar el uso concomitante con inhibidores de la CYP3A/gp-P (p. ej., ketoconazol, conivaptán, claritromicina, indinavir, itraconazol, ritonavir, telaprevir, posaconazol, voriconazol) durante un periodo corto, se debe interrumpir el tratamiento con Calquence (ver sección 4.2). Principios activos que pueden disminuir la concentración plasmática de acalabrutinib. **Inductores del CYP3A.** La administración concomitante de un inductor potente del CYP3A (600 mg de rifampicina una vez al día durante 9 días) en sujetos sanos ($N = 24$) redujo la C_{max} y el AUC de acalabrutinib en un 68% y un 77%, respectivamente. Se debe evitar el uso concomitante con inductores potentes de la actividad del CYP3A (p. ej., fenitoína, rifampicina, carbamazepina). Se debe evitar el tratamiento concomitante con la Hierba de San Juan, que puede reducir de manera impredecible la concentración plasmática de acalabrutinib. **Medicamentos reductores del ácido gástrico.** La solubilidad de acalabrutinib disminuye a medida que aumenta el pH. La administración concomitante de acalabrutinib con un antiácido (1 g de carbonato cálcico) en sujetos sanos redujo el AUC de acalabrutinib en un 53%. La administración conjunta con un inhibidor de la bomba de protones (40 mg de omeprazol durante 5 días) redujo el AUC del acalabrutinib en un 43%. En caso de que sea necesario un tratamiento para reducir la acidez, se administrará un antiácido (p. ej., carbonato cálcico) o un antagonista del receptor H2 (p. ej., ranitidina o famotidina). Cuando se utilicen antiácidos, se deberá separar la toma de ambos medicamentos al menos 2 horas (ver sección 4.2). En el caso de los antagonistas del receptor H2, se deberá tomar Calquence 2 horas antes (o 10 horas después) de tomar el antagonista de los receptores H2. Dada la larga duración del efecto de los inhibidores de la bomba de protones, es posible que la separación de la dosis con estos medicamentos no elimine la interacción con Calquence y por lo tanto, se debe evitar el uso concomitante (ver sección 4.2). Principios activos cuya concentración plasmática puede verse alterada por Calquence. **Sustratos del CYP3A.** Según los datos in vitro, no se puede descartar que acalabrutinib es un inhibidor de la CYP3A4 a nivel intestinal y podría aumentar la exposición de los sustratos CYP3A4 que son sensibles al metabolismo intestinal de CYP3A. Se debe tener precaución si se coadministra acalabrutinib con sustratos de CYP3A4 de rango terapéutico estrecho administrados por vía oral (por ej.: ciprofloxacina, ergotamina, pimozida). **Efecto de acalabrutinib sobre los sustratos del CYP1A2.** Los estudios in vitro indican que acalabrutinib es inductor del CYP1A2. La administración concomitante de acalabrutinib con sustratos del CYP1A2 (p. ej., teofilia o cafeína) puede reducir su exposición. **Efectos de acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862, sobre los sistemas de transporte de fármacos.** Acalabrutinib, mediante la inhibición de la BCRP intestinal, puede aumentar la exposición a los sustratos de la BCRP (p. ej., metrotrexato) que se administran de forma concomitante (ver sección 5.2). Para minimizar la posibilidad de que se produzca interacción en el tracto Gastrointestinal (GI), los sustratos orales de la BCRP que tengan un rango terapéutico estrecho, como metrotrexato, deben tomarse al menos 6 horas antes o después de acalabrutinib. El ACP-5862, mediante la inhibición de la MATE1, puede aumentar la exposición a los sustratos de la MATE1 (p. ej., metformina) que se administran conjuntamente (ver sección 5.2). En los pacientes que reciben concomitantemente medicamentos cuya eliminación depende de la MATE1 (p. ej., metformina) se debe vigilar la aparición de signos de cambios en la tolerabilidad como resultado del aumento de la exposición al medicamento concomitante mientras reciben Calquence. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** **Mujeres en edad**

fértil. Se debe indicar a las mujeres en edad fértil que no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento con Calquence. **Embarazo.** No existen datos o son limitados sobre el uso de acalabrutinib en mujeres embarazadas. Según los resultados de estudios en animales, la exposición a acalabrutinib durante el embarazo puede suponer un riesgo para el feto. Se observó distocia (parto difícil o prolongado) en la rata y la administración a conejas embarazadas se asoció con crecimiento fetal reducido (ver sección 5.3). No se debe usar Calquence durante el embarazo a menos que las situaciones clínicas de la mujer requieran tratamiento con acalabrutinib. **Lactancia.** Se desconoce si acalabrutinib se excreta en la leche materna. No existen datos sobre el efecto de acalabrutinib en el lactante ni en la producción de leche. Acalabrutinib y su metabolito activo estaban presentes en la leche de ratas lactantes. No se puede excluir un riesgo para el lactante. Se aconseja a las madres evitar la lactancia durante el tratamiento con Calquence y hasta 2 días después de recibir la última dosis. **Fertilidad.** No se dispone de datos sobre el efecto de Calquence en la fertilidad humana. En un estudio preclínico con acalabrutinib en ratas de ambos性os no se observaron efectos adversos sobre los parámetros de fertilidad (ver sección 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Calquence sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, durante el tratamiento con acalabrutinib se han notificado casos de fatiga y mareo, y se debe aconsejar a los pacientes que experimenten estos síntomas que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que hayan desaparecido. **4.8 Reacciones adversas.** Resumen del perfil de seguridad. De los 1040 pacientes tratados con Calquence en monoterapia, las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) más frecuentes ($\geq 20\%$) de cualquier grado que se notificaron en los pacientes fueron infección (66,7%), dolor de cabeza (37,8%), diarrea (36,7%), hematomas (34,1%), dolor musculoesquelético (33,1%), náuseas (21,7%), fatiga (21,3%), tos (21%) y erupción cutánea (20,3%). Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente ($\geq 5\%$) de Grado ≥ 3 fueron infección (17,6%), leucopenia (14,3%), neutropenia (14,2%) y anemia (7,8%). De los 223 pacientes tratados con la terapia de Calquence en combinación, las RAMs más frecuentes ($\geq 20\%$) de cualquier grado notificadas en los pacientes fueron infección (74%), dolor musculoesquelético (44,8%), diarrea (43,9%), dolor de cabeza (43%), leucopenia (31,8%), neutropenia (31,8%), tos (30,5%), fatiga (30,5%), artralgia (26,9%), náuseas (26,9%), mareo (23,8%) y estreñimiento (20,2%). Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente ($\geq 5\%$) de Grado ≥ 3 fueron leucopenia (30%), neutropenia (30%), infección (21,5%), trombocitopenia (9%) y anemia (5,8%). Tabla de reacciones adversas. En ensayos clínicos con pacientes que recibieron Calquence como tratamiento para una neoplasia hematológica maligna se han identificado las siguientes reacciones adversas al medicamento (RAMs) que se indican más adelante. La mediana de la duración del tratamiento con Calquence en el conjunto de datos agrupados fue de 26,2 meses. Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas (COS) de MedDRA. Dentro de cada clase de órganos y sistemas, las reacciones adversas al medicamento se presentan en orden decreciente de frecuencia. Además, la categoría de frecuencia de cada RAM se define como sigue: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 3. Reacciones adversas* en pacientes con neoplasias hematológicas tratados con acalabrutinib en monoterapia (n=1040)

COS de MedDRA	Término MedDRA	Frecuencia Global (todos los grados CTCAE)	Frecuencia de los CTCAE Grado $\geq 3^{\dagger}$
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior	Muy frecuentes (22%)	0,8%
	Sinusitis	Muy frecuentes (10,7%)	0,3%
	Neumonía	Frecuentes (8,7%)	5,1%
	Infección del tracto urinario	Frecuentes (8,5%)	1,5%
	Nasofaringitis	Frecuentes (7,4%)	0%
	Bronquitis	Frecuentes (7,6%)	0,3%
	Infecciones virales por herpes [†]	Frecuentes (5,9%)	0,7%
	Infecciones por Aspergillus [†]	Poco frecuentes (0,5%)	0,4%
	Reactivación de la hepatitis B	Poco frecuentes (0,1%)	0,1%
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	Segunda neoplasia maligna primaria [†]	Muy frecuentes (12,2%)	4,1%
	Cáncer de piel distinto del melanoma [†]	Frecuentes (6,6%)	0,5%
	SNM excepto cáncer de piel distinto del melanoma [†]	Frecuentes (6,5%)	3,8%
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia [†]	Muy frecuentes (15,7%)	14,2%
	Anemia [†]	Muy frecuentes (13,8%)	7,8%
	Trombocitopenia [†]	Frecuentes (8,9%)	4,8%
	Linfocitosis	Poco frecuentes (0,3%)	0,2%
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Síndrome de Lisis Tumoral [‡]	Poco frecuentes (0,5%)	0,4%
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Muy frecuentes (37,8%)	1,1%
	Mareo	Muy frecuentes (13,4%)	0,2%
Trastornos cardíacos	Fibrilación auricular /Aleteo auricular [†]	Frecuentes (4,4%)	1,3%
Trastornos vasculares	Hematomas [†]	Muy frecuentes (34,1%)	0%
	Contusión	Muy frecuentes (21,7%)	0%
	Petequias	Muy frecuentes (10,7%)	0%
	Equimosis	Frecuentes (6,3%)	0%
	Hemorragia/hematoma [†]	Muy frecuentes (12,6%)	1,8%
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia gastrointestinal	Frecuentes (2,3%)	0,6%
	Hemorragia intracranal	Frecuentes (1%)	0,5%
	Epistaxis	Frecuentes (7%)	0,3%
	Diarrea	Muy frecuentes (36,7%)	2,6%
	Náuseas	Muy frecuentes (21,7%)	1,2%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Estreñimiento	Muy frecuentes (14,5%)	0,1%
	Vómitos	Muy frecuentes (13,3%)	0,9%
	Dolor abdominal [†]	Muy frecuentes (12,5%)	1%

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción [†]	Muy frecuentes (20,3%)	0,6%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético [†]	Muy frecuentes (33,1%)	1,5%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Artralgia	Muy frecuentes (19,1%)	0,7%
Exploraciones complementarias [§] (Hallazgos basados en los resultados de las pruebas)	Fatiga	Muy frecuentes (21,3%)	1,7%
	Astenia	Frecuentes (5,3%)	0,8%
	Disminución de la hemoglobina [§]	Muy frecuentes (42,6%)	10,1%
	Disminución del recuento absoluto de neutrófilos [§]	Muy frecuentes (41,8%)	20,7%
	Disminución de plaquetas [§]	Muy frecuentes (31,1%)	6,9%

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

[†]Incluye varios términos de reacciones adversas.

[‡]En el brazo de acalabrutinib del ensayo ASCEND se observó un caso de Síndrome de Lisis Tumoral inducido por fármacos.

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

[¶]Presentado como valores de grado de CTCAE.

Tabla 4. Reacciones adversas* en pacientes con neoplasias malignas hematológicas tratados con acalabrutinib en combinación (n = 223)

COS de MedDRA	Término MedDRA	Frecuencia Global (todos los grados CTCAE)	Frecuencia de los CTCAE Grado $\geq 3^{\dagger}$
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior	Muy frecuentes (31,4%)	1,8%
	Sinusitis	Muy frecuentes (15,2%)	0,4%
	Nasofaringitis	Muy frecuentes (13,5%)	0,4%
	Infección del tracto urinario	Muy frecuentes (13%)	0,9%
	Neumonía	Muy frecuentes (10,8%)	5,4%
	Bronquitis	Frecuentes (9,9%)	0%
	Infecciones virales por herpes [†]	Frecuentes (6,7%)	1,3%
	Leucoencefalopatía multifocal progresiva	Poco frecuentes (0,4%)	0,4%
	Reactivación de la hepatitis B	Poco frecuentes (0,9%)	0,1%
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	Infecciones por Aspergillus [†]	Muy raras (0%)	0%
	Segunda neoplasia maligna primaria [†]	Muy frecuentes (13%)	4,0%
	Cáncer de piel distinto del melanoma [†]	Frecuentes (7,6%)	0,4%
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	SNM excepto cáncer de piel distinto del melanoma [†]	Frecuentes (6,3%)	3,6%
	Neutropenia [†]	Muy frecuentes (31,8%)	30%
	Trombocitopenia [†]	Muy frecuentes (13,9%)	9%
	Anemia [†]	Muy frecuentes (11,7%)	5,8%
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Linfocitosis	Poco frecuentes (0,4%)	0,4%
	Síndrome de lisis tumoral [‡]	Poco frecuentes (1,8%)	1,3%
	Dolor de cabeza	Muy frecuentes (43%)	0,9%
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Muy frecuentes (23,8%)	0%
Trastornos cardíacos	Fibrilación/aleteo auricular [†]	Frecuentes (3,1%)	0,9%
Trastornos vasculares	Hematomas [†]	Muy frecuentes (38,6%)	0%
	Contusión	Muy frecuentes (27,4%)	0%
	Petequias	Muy frecuentes (11,2%)	0%
	Equimosis	Frecuentes (3,1%)	0%
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia/hematoma [†]	Muy frecuentes (17,5%)	1,3%
	Hemorragia gastrointestinal	Frecuentes (3,6%)	0,9%
	Hemorragia intracranal	Poco frecuentes (0,9%)	0%
	Epistaxis	Frecuentes (8,5%)	0%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Diarrea	Muy frecuentes (43,9%)	4,5%
	Náuseas	Muy frecuentes (26,9%)	0%
	Estreñimiento	Muy frecuentes (20,2%)	0%
	Vómitos	Muy frecuentes (19,3%)	0,9%
	Dolor abdominal [†]	Muy frecuentes (14,8%)	1,3%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Erupción [†]	Muy frecuentes (30,9%)	1,8%
	Dolor musculoesquelético [†]	Muy frecuentes (44,8%)	2,2%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Artralgia	Muy frecuentes (26,9%)	1,3%
	Fatiga	Muy frecuentes (30,5%)	1,8%
Trastornos gastrointestinales	Astenia	Frecuentes (7,6%)	0,4%

Exploraciones complementarias (Hallazgos basados en los resultados de las pruebas)	Disminución del recuento absoluto de neutrófilos§	Muy frecuentes (57,4%)	35%
	Disminución de plaquetas§	Muy frecuentes (46,2%)	10,8%
	Disminución de la hemoglobina§	Muy frecuentes (43,9%)	9%

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

†Incluye varios términos de reacciones adversas.

‡En el brazo de acalabrutinib del ensayo ASCEND se observó un caso de síndrome de lisis tumoral inducido por fármacos.

§ Representa la incidencia de los hallazgos de laboratorio, no de los eventos adversos notificados.

¶ Presentado como valores de grado de CTCAE.

Descripción de algunas reacciones adversas. Suspensión del tratamiento y reducción de la dosis debido a reacciones adversas. De los 1.040 pacientes tratados con Calquence en monoterapia, el 9,3% suspendieron el tratamiento debido a las reacciones adversas. Las principales reacciones adversas incluyeron neumonía, trombocitopenia y diarrea. Se notificó reducción de la dosis debido a reacciones adversas en el 4,2% de los pacientes. Las principales reacciones adversas incluyeron la reactivación de la hepatitis B, sepsis y diarrea. De los 223 pacientes tratados con Calquence en combinación, se notificó la suspensión debido a reacciones adversas en el 10,8% de los pacientes. Las principales reacciones adversas incluyeron neumonía, trombocitopenia y diarrea. Las reducciones de dosis debidas a reacciones adversas fueron notificadas en el 6,7% de los pacientes. Las principales reacciones adversas incluyeron neutropenia, diarrea y vómitos. **Pacientes de edad avanzada.** De los 1.040 pacientes de los ensayos clínicos de Calquence en monoterapia, el 41% eran mayores de 65 años y menores de 75 años y el 22% tenían 75 años o más. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en cuanto a la seguridad o la eficacia entre los pacientes de ≥ 65 años y los de menos. De los 223 pacientes en ensayos clínicos de Calquence en combinación con obinutuzumab, el 47% tenía más de 65 años y menos de 75 años de edad y el 26% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en cuanto a la seguridad o la eficacia entre los pacientes y de ≥ 65 años o menos. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. **5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa, código ATC: L01XE51. Mecanismo de acción: Acalabrutinib es un inhibidor selectivo de la tirosina quinasa de Bruton (BTK). La BTK es una molécula de señalización de la vía del receptor de antígenos de los linfocitos B (BCR) y de la vía del receptor de citoquinas. En los linfocitos B, la señalización de la BTK da lugar a su supervivencia y proliferación y es necesaria para la adhesión, el tráfico y la quimiotaxis celular. Acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862, forman un enlace covalente con un residuo cisteína del sitio activo de la BTK, lo que provoca una inactivación irreversible de la enzima con mínimas interacciones por efectos inespecíficos. **Efectos farmacodinámicos.** En pacientes con neoplasias malignas de linfocitos B tratados con acalabrutinib 100 mg dos veces al día, la mediana de ocupación de la BTK en estado de equilibrio se mantuvo ≥ 95% en sangre periférica durante 12 horas, lo que provocó la inactivación de la BTK durante todo el intervalo de administración recomendado. **Electrofisiología cardíaca.** En un ensayo aleatorizado y doble ciego del intervalo QT realizado con placebo y controles positivos se evaluó el efecto del acalabrutinib sobre el intervalo QTc en 46 sujetos sanos de ambos性. La administración de Calquence a una dosis supratерapéutica, de 4 veces la dosis máxima recomendada, no produjo una prolongación del intervalo QT/QTc de relevancia clínica (es decir, no mayor o igual a 10 ms) (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.3). **Eficacia clínica y seguridad.** **Pacientes con LLC no tratada previamente.** Se evaluó la seguridad y la eficacia de Calquence en LLC no tratada previamente en un ensayo Fase 3, aleatorizado, multicéntrico y abierto (ELEVATE-TN) de 535 pacientes. Los pacientes recibieron Calquence más obinutuzumab, Calquence en monoterapia u obinutuzumab más clorambucilo. En el ensayo ELEVATE-TN se incluyeron pacientes de 65 años o más, o entre 18 y 65 años con condiciones médicas coexistentes; el 27,9% de los pacientes tenían un CrCl < 60 ml/min. De los pacientes < 65 años, el 16,1% tenían una mediana de puntuación de 8 en la escala CIRS-G. En el ensayo se permitió el tratamiento con antitrombóticos. Se excluyó a los pacientes que precisaban anticoagulación con warfarina o antagonistas equivalentes de la vitamina K. Se aleatorizó a los pacientes en tres brazos, en una relación 1:1:1, para recibir uno de los tratamientos siguientes:

- Calquence más obinutuzumab (Calquence + G): se administró 100 mg de Calquence dos veces al día a partir del Día 1 del Ciclo 1 hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Obinutuzumab se administró a partir del Día 1 del Ciclo 2 durante un máximo de 6 ciclos de tratamiento. La dosis de obinutuzumab fue de 1.000 mg administrados los Días 1 y 2 (100 mg el Día 1 y 900 mg el Día 2), 8 y 15 del Ciclo 2, seguidos de 1.000 mg el Día 1 de los Ciclos 3 a 7. Cada ciclo duraba 28 días.
- Calquence en monoterapia: se administró 100 mg de Calquence dos veces al día hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
- Obinutuzumab más clorambucilo (G + Clb): se administró obinutuzumab y clorambucilo durante un máximo de 6 ciclos de tratamiento. Se administró 1.000 mg de obinutuzumab los Días 1 y 2 (100 mg el Día 1 y 900 mg el Día 2), 8 y 15 del Ciclo 1, seguidos de 1000 mg el Día 1 de los Ciclos 2 a 6. Se administró 0,5 mg/kg de clorambucilo los Días 1 y 15 de los Ciclos 1 a 6. Cada ciclo era de 28 días. Los pacientes se estratificaron en función de la mutación por delección de 17p (presencia frente a ausencia), el estado funcional del ECOG (0 o 1 frente a 2) y la región geográfica (Norteamérica y Europa occidental frente a otras). Tras la progresión confirmada de la enfermedad, 45 pacientes aleatorizados al brazo de G + Clb pasaron a recibir Calquence en monoterapia. En la Tabla 5 se resumen los datos demográficos y las características basales de la enfermedad de la población del estudio.

Tabla 5. Características basales de los pacientes con LLC no tratada previamente (ensayo ELEVATE-TN)

Característica	Calquence más obinutuzumab N = 179	Calquence en monoterapia N = 179	Obinutuzumab más clorambucilo N = 177
Edad, años; mediana (intervalo)	70 (41-88)	70 (44-87)	71 (46-91)
Varones; %	62	62	59,9
Caucásicos; %	91,6	95	93,2
Estado funcional del ECOG de 0-1; %	94,4	92,2	94,4
Mediana del tiempo desde el diagnóstico (meses)	30,5	24,4	30,7
Enfermedad voluminosa con ganglios ≥ 5 cm; %	25,7	38	31,1

Categoría de citogenética/FISH; %			
Deleción de 17p	9,5	8,9	9
Deleción de 11q	17,3	17,3	18,6
Mutación de TP53	11,7	10,6	11,9
/IGHV no mutado	57,5	66,5	65,5
Cariotipo complejo (3 o más anomalías)	16,2	17,3	18,1
Estadio de Rai; %			
0	1,7	0	0,6
I	30,2	26,8	28,2
II	20,1	24,6	27,1
III	26,8	27,9	22,6
IV	21,2	20,7	21,5

La variable principal fue supervivencia libre de progresión (SLP) en el brazo de Calquence + G frente al brazo de G + Clb, evaluada por un Comité de Revisión Independiente (CRI) conforme a los criterios de 2008 del Grupo de Trabajo Internacional para la Leucemia Linfocítica Crónica (IWCLL) con la incorporación de la aclaración sobre la linfocitosis inducida por fármacos (Cheson 2012). Con una mediana de seguimiento de 28,3 meses, la SLP según el CRI indicó una reducción estadísticamente significativa del 90% del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en los pacientes con LLC no tratada previamente en el brazo de Calquence + G en comparación con el brazo de G + Clb. En la Tabla 6 se presentan los resultados relativos a la eficacia. Las curvas de Kaplan-Meier para la SLP se presentan en la Figura 1.

Tabla 6. Resultados de eficacia según evaluación por el CRI en pacientes con LLC (ensayo ELEVATE-TN)

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

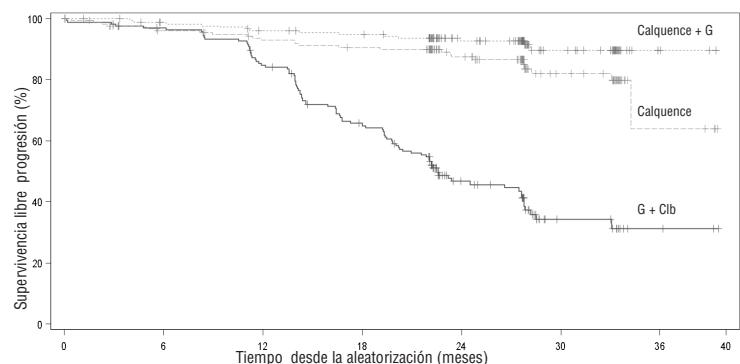
IC = intervalo de confianza; HR = hazard ratio; NA = no alcanzado; RC = respuesta completa; RCi = respuesta completa con recuperación incompleta del hemograma; RPn = respuesta parcial nodular; RP = respuesta parcial.

*Según la evaluación del CRI.

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

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

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



Los resultados de SLP para Calquence, con o sin obinutuzumab, fueron consistentes en todos los subgrupos, incluidos aquellos con características de alto riesgo. En la población con LLC de alto riesgo (deleción de 17p, deleción de 11q, mutación de TP53 o /IGHV no mutado), el HR de SLP con

Calquence con o sin obinutuzumab en comparación con obinutuzumab más clorambucilo fue de 0,08 [IC del 95% (0,04, 0,15)] y 0,13 [IC del 95% (0,08, 0,21)], respectivamente.

Tabla 7. Análisis de SLP por subgrupos (ensayo ELEVATE-TN)

	Calquence en monoterapia			Calquence + G		
	N	Hazard Ratio	IC del 95%	N	Hazard Ratio	IC del 95%
Todos los pacientes	179	0,20	(0,13, 0,30)	179	0,10	(0,06, 0,17)
Del 17p						
Sí	19	0,20	(0,06, 0,64)	21	0,13	(0,04, 0,46)
No	160	0,20	(0,12, 0,31)	158	0,09	(0,05, 0,17)
Mutación de TP53						
Sí	19	0,15	(0,05, 0,46)	21	0,04	(0,01, 0,22)
No	160	0,20	(0,12, 0,32)	158	0,11	(0,06, 0,20)
Del 17p o/y mutación de TP53						
Sí	23	0,10	(0,03, 0,34)	25	(0,03, 0,34)	(0,09, 0,48)
No	156	0,10	(0,05, 0,18)	154	(0,05, 0,18)	(0,21, 0,61)
Mutación de IGHV						
Mutado	58	0,69	(0,31, 1,56)	74	0,15	(0,04, 0,52)
No mutado	119	0,11	(0,07, 0,19)	103	0,08	(0,04, 0,16)
Del 11q						
Sí	31	0,07	(0,02, 0,22)	31	0,09	(0,03, 0,26)
No	148	0,26	(0,16, 0,41)	148	0,10	(0,05, 0,20)
Cariotipo complejo						
Sí	31	0,10	(0,03, 0,33)	29	0,09	(0,03, 0,29)
No	117	0,27	(0,16, 0,46)	126	0,11	(0,05, 0,21)

Pacientes con LLC que habían recibido al menos un tratamiento previo. La seguridad y la eficacia de Calquence en la LLC en recidiva o resistente se evaluó en un estudio de fase 3 aleatorizado, multicéntrico y abierto (ASCEND) de 310 pacientes que habían recibido al menos un tratamiento previo que no incluyó inhibidores de la BCL-2 ni inhibidores del receptor de los linfocitos B. Los pacientes recibieron Calquence en monoterapia o bien idelalisib más rituximab o bendamustina más rituximab a elección del investigador. En el ensayo se permitió el tratamiento con antitrombóticos. Se excluyó a los pacientes que precisaban anticoagulación con warfarina o antagonistas equivalentes de la vitamina K. Los pacientes fueron aleatorizados en una relación 1:1 para recibir uno de los tratamientos siguientes: • Calquence 100 mg dos veces al día hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. • A elección del investigador: -Idelalisib 150 mg dos veces al día en combinación con rituximab IV (375 mg/m²) el Día 1 del primer ciclo, seguido de 4 dosis de 500 mg/m² IV cada 2 semanas, y después 3 dosis cada 4 semanas hasta un total de 8 perfusiones. -Bendamustina 70 mg/m² (Día 1 y 2 de cada ciclo de 28 días) en combinación con rituximab (375 mg/m²/500 mg/m²) el Día 1 de cada ciclo de 28 días durante un máximo de 6 ciclos. Se estratificaron los pacientes en función del estado de la mutación por delección de 17p (presencia frente a ausencia), el estado funcional del ECOG (0 o 1 frente a 2) y el número de tratamientos previos (1 a 3 frente a 4 o más). Tras la progresión confirmada de la enfermedad, 35 pacientes aleatorizados para recibir idelalisib más rituximab o bendamustina más rituximab a elección del investigador pasaron a Calquence. En la Tabla 8 se resumen los datos demográficos y las características basales de la enfermedad de la población del estudio.

Tabla 8. Características basales de los pacientes con LLC (ensayo ASCEND)

Característica	Calquence en monoterapia N = 155	Idelalisib + rituximab o bendamustina + rituximab a elección del investigador N = 155
Edad, años; mediana (intervalo)	68 (32-89)	67 (34-90)
Varones; %	69,7	64,5
Caucásicos; %	93,5	91,0
Estado funcional del ECOG; %		
0	37,4	35,5
1	50,3	51,0
2	12,3	13,5
Mediana del tiempo desde el diagnóstico (meses)	85,3	79,0
Enfermedad voluminosa con ganglios ≥ 5 cm; %	49,0	48,4
Mediana de número de tratamientos previos para la LLC (intervalo)	1 (1-8)	2 (1-10)
Número de tratamientos previos para la LLC; %		
1	52,9	43,2
2	25,8	29,7
3	11,0	15,5
≥ 4	10,3	11,6
Categoría de citogenética/FISH; %		
Delección de 17p	18,1	13,5
Delección de 11q	25,2	28,4
Mutación de TP53	25,2	21,9
IGHV no mutado	76,1	80,6
Cariotipo complejo (3 o más anomalías)	32,3	29,7
Estadio de Rai; %		
0	1,3	2,6
I	25,2	20,6
II	31,6	34,8
III	13,5	11,6
IV	28,4	29,7

La variable principal fue la SLP evaluada por el CRI según los criterios de 2008 del IWCLL con la incorporación de la aclaración sobre la linfocitosis inducida por fármacos (Cheson 2012). Con una mediana de seguimiento de 16,1 meses, la SLP en el brazo de Calquence mostró una reducción estadísticamente significativa del 69% en el riesgo de muerte o progresión de los pacientes. En la Tabla 9 se presentan los resultados de eficacia. La curva de Kaplan-Meier para SLP se presenta en la Figura 2.

Tabla 9. Resultados de eficacia según evaluación por el CRI en pacientes con LLC (ensayo ASCEND)

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

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

*Según la evaluación del CRI.

^aMediana de SG no alcanzada en ninguno de los dos brazos. p < 0,6089 para la SG.

**RCi y la RPn tienen valores de 0.

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

Con datos a largo plazo, la mediana de seguimiento fue de 22,1 meses para Calquence y 21,9 meses para IR/BR. La mediana de SLP no se alcanzó para Calquence y fue de 16,8 meses para IR/BR. El hazard ratio para la SLP de Calquence evaluada por el INV comparada con la de IR/BR fue de 0,27 [IC del 95%, 0,18 a 0,40] lo que supone una reducción del 73% en el riesgo de muerte o progresión para los pacientes asignados al brazo de Calquence. En la Tabla 10 se presentan los resultados de eficacia con Evaluación según el Investigador (INV).

Tabla 10. Resultados de eficacia a largo plazo según evaluación por el INV en pacientes con LLC (ensayo ASCEND)

	Calquence en monoterapia N = 155	Idelalisib + rituximab o bendamustina + rituximab a elección del investigador N = 155
Supervivencia libre de progresión*		
Número de acontecimientos (%)	35 (22,6)	90 (58,1)
PE, n (%)	23 (14,8)	79 (51)
Acontecimientos de muerte (%)	12 (7,7)	11 (7,1)
Mediana (IC del 95%), meses	NA	16,8 (14,1, 22,4)
HR [†] (IC del 95%)		0,27 (0,18, 0,40)
Estimación a los 21 meses, % (IC del 95%)	79,1 (71,5, 84,8)	45,3 (36,9, 53,4)
Supervivencia global^a		
Acontecimientos de muerte (%)	21 (13,5)	26 (16,8)
Hazard Ratio (IC del 95%) [†]	0,78 (0,44, 1,40)	-
Mejor tasa de respuesta global* (RC + RCi + RPn + RP)**		
TRG, n (%)	124 (80)	130 (83,9)
(IC del 95%)	(73, 85,5)	(77,3, 88,8)
Valor p	0,3516	-
RC, n (%)	5 (3,2)	6 (3,9)
RP, n (%)	114 (73,5)	122 (78,7)
Duración de la respuesta (DR)		
Mediana (IC del 95%), meses	NA	18 (11,9, 19,8)

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

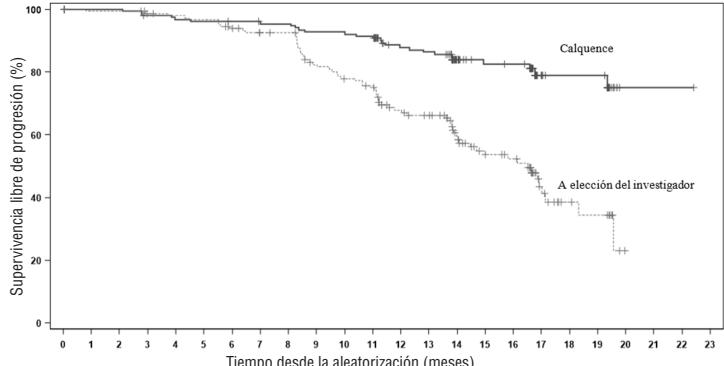
*Según la evaluación del INV.

^aMediana de SG no alcanzada en ninguno de los dos brazos. p < 0,4094 para la SG.

**RCi y la RPn tienen valores de 2 y 5.

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

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



Número de pacientes en riesgo

Mes	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Calquence	155	153	153	149	147	146	145	143	143	139	139	137	118	116	73	61	60	25	21	21	1	1	1	0
A elección del investigador	155	150	150	146	144	142	136	130	129	112	105	101	82	77	56	44	39	18	10	8	0			

Los resultados de SLP para Calquence fueron consistentes en todos los subgrupos, incluidos aquellos con características de alto riesgo. En la población con LLC de alto riesgo (deleción de 17p, delección de 11q, mutación de TP53 e *IGHV* no mutado), el HR para SLP fue de 0,25 [IC del 95% (0,16, 0,38)].

Tabla 11. Análisis de SLP por subgrupos (ensayo ASCEND)

	Calquence en monoterapia		
	N	Hazard Ratio	IC del 95%
Todos los pacientes	155	0,27	(0,18, 0,40)
Del 17p			
Sí	28	0,18	(0,07, 0,43)
No	127	0,30	(0,19, 0,47)
Mutación de TP53			
Sí	39	0,17	(0,08, 0,37)
No	113	0,33	(0,21, 0,52)
Del 17p o mutación de TP53			
Sí	45	0,16	(0,08, 0,34)
No	108	0,34	(0,22, 0,55)
Mutación de <i>IGHV</i>			
Mutado	33	0,30	(0,12, 0,76)
No mutado	118	0,28	(0,18, 0,43)
Del 11q			
Sí	39	0,35	(0,16, 0,75)
No	116	0,26	(0,16, 0,41)
Cariotipo complejo			
Sí	50	0,28	(0,15, 0,53)
No	97	0,25	(0,15, 0,44)

Población pediátrica La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Calquence en todos los grupos de la población pediátrica en la LLC (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica). **5.2 Propiedades farmacocinéticas.** Se ha estudiado la farmacocinética (FC) de acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862, en sujetos sanos y pacientes con neoplasias malignas de linfocitos B. Acalabrutinib presenta proporcionalidad con la dosis, y la farmacocinética de acalabrutinib y de ACP-5862 es prácticamente lineal en el intervalo de dosis de 75 a 250 mg. El modelo de farmacocinética poblacional indica que la farmacocinética de acalabrutinib y de ACP-5862 es similar en los pacientes con diferentes neoplasias malignas de linfocitos B. A la dosis recomendada de 100 mg dos veces al día en pacientes con neoplasias malignas de linfocitos B (incluida LLC), la media geométrica del área bajo la curva de concentración plasmática a lo largo del tiempo (AUC_{24h}) y de la concentración plasmática máxima (C_{max}) en el estado estacionario fue de 1679 ng•h/ml y 438 ng/ml, respectivamente, para acalabrutinib y de 4166 ng•h/ml y 446 ng/ml, respectivamente para ACP-5862. **Absorción.** El tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración plasmática máxima (T_{max}) fue de 0,5-1,5 horas para acalabrutinib y de 1,0 hora para ACP-5862. La biodisponibilidad absoluta del Calquence fue del 25%. **Efecto de los alimentos sobre acalabrutinib.** En sujetos sanos, la administración de una dosis única de 75 mg de acalabrutinib con una comida rica en grasas y calorías (aproximadamente 918 calorías, 59 gramos de hidratos de carbono, 59 gramos de grasas y 39 gramos de proteínas) no afectó al AUC media en comparación con la administración en ayunas. La C_{max} resultante disminuyó un 69% y el T_{max} se retrasó entre 1 y 2 horas. **Distribución.** La unión reversible a las proteínas plasmáticas humanas fue del 99,4% para acalabrutinib y del 98,8% para ACP-5862. La media del cociente sangre/plasma *in vitro* fue de 0,8 para acalabrutinib y de 0,7 para ACP-5862. El volumen de distribución medio en el estado de equilibrio ($V_{d,ss}$) fue de aproximadamente 34 L para acalabrutinib. **Biotransformación y metabolismo.** *In vitro*, acalabrutinib se metaboliza principalmente a través de las enzimas CYP3A y, en menor medida, por conjugación con glutatión y hidrólisis de amidas. ACP-5862 es el principal metabolito identificado en el plasma y se metaboliza principalmente por oxidación mediada por CYP3A, con una media geométrica de exposición (AUC) entre 2 y 3 veces mayor que la exposición a acalabrutinib. El ACP-5862 es aproximadamente un 50% menos potente que el acalabrutinib en lo que respecta a la inhibición de la BTK. Los estudios *in vitro* indican que acalabrutinib no inhibe las enzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 o UGT2B7 a concentraciones clínicamente relevantes y es poco probable que afecte a la eliminación de los sustratos de estas enzimas CYP. Los estudios *in vitro* indican que ACP-5862 a las concentraciones clínicamente relevantes no inhibe las enzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5, UGT1A1 o UGT2B7 y es poco probable que afecte a la eliminación de los sustratos de estas enzimas CYP. Interacciones con proteínas transportadoras. Los estudios *in vitro* indican que acalabrutinib y ACP-5862 son sustratos de la gp-P y de la BCRP. Sin embargo, en la administración concomitante con inhibidores de la BCRP es poco probable que se produzcan interacciones farmacológicas clínicamente relevantes. La administración concomitante con un inhibidor de OATP1B1/B3 (600 mg de rifampicina, dosis única) aumentó en 1,2 y 1,4 veces la C_{max} y el AUC de acalabrutinib (N = 24, sujetos sanos), respectivamente, lo que carece de relevancia clínica. Acalabrutinib y ACP-5862 a concentraciones clínicamente relevantes no inhiben las proteínas gp-P.

OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 y MATE2-K. A concentraciones clínicamente relevantes. Acalabrutinib puede inhibir la BCRP intestinal, mientras que ACP-5862 puede inhibir la MATE1 a concentraciones clínicamente relevantes (ver sección 4.5). Acalabrutinib no inhibe la MATE1, mientras que ACP-5862 a concentraciones clínicamente relevantes no inhibe la BCRP. **Eliminación.** Tras administrar una dosis única oral de 100 mg de acalabrutinib, la semivida de eliminación terminal ($t_{1/2}$) de acalabrutinib fue de 1 a 2 horas. La $t_{1/2}$ del metabolito activo, el ACP-5862, fue de 7 horas aproximadamente. El aclaramiento oral aparente (CL/F) medio fue de 134 l/h para acalabrutinib y de 22 l/h para ACP-5862 en pacientes con neoplasias malignas de linfocitos B. Tras la administración de una sola dosis radiomarcada de 100 mg [¹⁴C]-acalabrutinib a sujetos sanos, el 84% de la dosis se recuperó en las heces y el 12%, en la orina; menos del 2% de la dosis se excretó como acalabrutinib inalterado. **Poblaciones especiales.** Según el análisis farmacocinético poblacional, la edad (> 18 años), el sexo, la raza (caucásica, afroamericana) y el peso corporal no tuvieron efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862. **Población pediátrica.** No se han realizado estudios farmacocinéticos con Calquence en pacientes menores de 18 años. **Insuficiencia renal.** La eliminación renal de acalabrutinib es mínima. No se han realizado estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal. Según un análisis de farmacocinética poblacional, no se observaron diferencias farmacocinéticas clínicamente relevantes en 408 sujetos con insuficiencia renal leve (filtración glomerular estimada [FGe] mediante la fórmula MDRD de 60 a 89 ml/min/1,73 m²) y 109 sujetos con insuficiencia renal moderada (FGe de 30 a 59 ml/min/1,73 m²) en comparación con 192 sujetos con función renal normal (FGe igual o superior a 90 ml/min/1,73 m²). No se ha caracterizado la farmacocinética de acalabrutinib en pacientes con insuficiencia renal grave (FGe inferior a 29 ml/min/1,73 m²) ni con insuficiencia renal que requiera diálisis. En los ensayos clínicos no se incluyeron pacientes con valores de creatinina superiores a 2,5 veces el LSN del laboratorio local (ver sección 4.2). **Insuficiencia hepática.** Acalabrutinib se metaboliza en el hígado. En estudios específicos en sujetos con insuficiencia hepática (IH), la exposición a acalabrutinib (AUC) en sujetos con insuficiencia hepática leve (n=6) (clase A de Child Pugh), moderada (n=6) (clase B de Child Pugh) y grave (n=8) (clase C de Child Pugh) aumentó en 1,9, 1,5 y 5,3 veces, respectivamente, en comparación con los sujetos con función hepática normal (n = 6). Sin embargo, los sujetos del grupo de IH moderada no se vieron afectados de manera significativa en los marcadores relevantes de la capacidad de eliminación de medicamentos, por lo que es probable que el efecto del daño hepático moderado haya sido subestimado en este estudio. Según un análisis farmacocinético poblacional, no se observaron diferencias clínicamente relevantes entre los sujetos con insuficiencia hepática leve (n = 79) o moderada (n = 6) (bilirrubina total entre 1,5 y 3 veces el LSN y cualquier AST) en comparación con los sujetos con función hepática normal (n = 613) (bilirrubina total y AST dentro del LSN) (ver sección 4.2). **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** **Carcinogenicidad.** No se han realizado estudios de carcinogenicidad con acalabrutinib. **Genotoxicidad/Mutagenicidad/Fototoxicidad.** Acalabrutinib no fue mutagénico en un ensayo de mutación inversa en bacterias, un ensayo *in vitro* de aberraciones cromosómicas y un ensayo *in vivo* de análisis de micronúcleos en médula ósea de ratón. En un ensayo de fototoxicidad *in vitro* utilizando la línea celular 3T3 se vio que acalabrutinib tiene un posible potencial fototóxico (ver sección 4.4). **Toxicidad a dosis repetida.** Se han observado anomalías microscópicas de intensidad mínima o leve en el páncreas (hemorragia, pigmentación, inflamación y fibrosis de islotes) con todos los niveles de dosis en ratas. En estudios en ratas de hasta 6 meses de duración con una Dosis Máxima sin Efecto Adverso Observado (NOAEL) de 30 mg/kg/día se observaron hallazgos no adversos de intensidad mínima o leve en los riñones (basofilia tubular, regeneración tubular y inflamación). La exposición media (AUC) a la NOAEL en ratas macho y hembra corresponde a 0,6 y 1 veces, respectivamente, la exposición clínica con la dosis recomendada de 100 mg dos veces al día, respectivamente. La dosis mínima con efecto adverso observado (LOAEL) con la que se observaron anomalías reversibles renales (degeneración tubular moderada) y hepáticas (necrosis de hepatocitos individuales) en el estudio de administración prolongada en ratas fue de 100 mg/kg/día y proporcionó un margen de exposición 4,2 veces mayor que la exposición clínica con la dosis recomendada de 100 mg dos veces al día. En estudios de 9 meses de duración en perros, el NOAEL fue de 10 mg/kg/día correspondiente a una exposición 3 veces el AUC clínico a la dosis clínica recomendada. Se observó una degeneración tubular mínima en el riñón, ligeras disminuciones en el peso del bazo y disminuciones transitorias mínimas o leves de la masa de glóbulos rojos y aumentos de la ALT y la ALP a 30 mg/kg/día (9 veces el AUC clínico) en perros. Se observó toxicidad cardíaca en ratas (hemorragia miocárdica, inflamación y necrosis) y en perros (inflamación perivascular/vascular) solo en los animales que fallecieron durante el estudio con dosis superiores a la dosis máxima tolerada (DMT). La exposición en las ratas y en perros con anomalías cardíacas fue al menos 6,8 veces y 25 veces el AUC clínico, respectivamente. No pudo evaluarse la reversibilidad de los hallazgos cardíacos porque estos solo se produjeron con dosis superiores a la DMT. **Toxicidad para la reproducción.** No se observaron efectos sobre la fertilidad en ratas macho o hembra con exposiciones 10 y 9 veces superiores a la AUC clínica con la dosis recomendada, respectivamente. No se observaron efectos sobre el desarrollo y la supervivencia embrionofetales en ratas gestantes con exposiciones aproximadamente 9 veces el AUC en pacientes con la dosis recomendada de 100 mg dos veces al día. En dos estudios sobre la reproducción de las ratas, se observó una distociá (parto prolongado/difícil) a exposiciones >2,3 veces la exposición clínica a 100 mg dos veces al día. Se confirmó la presencia de acalabrutinib y su metabolito activo en el plasma de fetos de rata. El acalabrutinib y su metabolito activo estaban presentes en la leche de ratas lactantes. En un estudio embrionario en conejas gestantes se observó disminución del peso corporal fetal y retraso de la osificación con niveles de exposición que produjeron toxicidad materna y que fueron 2,4 veces mayores que la AUC en humanos con la dosis recomendada. **6. DATOS FARMACÉUTICOS.** **6.1 Lista de excipientes.** Contenido de la cápsula. Celulosa microcristalina, Sílice coloidal anhidra, Almidón de maíz parcialmente pregalatinizado, Estearato de magnesio (E470b), Almidón glicolato sódico. Cubierta de la cápsula. Gelatina, Dióxido de titanio (E171), Óxido de hierro amarillo (E172), Carmín de índigo (E132). **Tinta de impresión.** Goma laca, Óxido de hierro negro (E172), Propileniglicol (E1520), Hidróxido de amonio. **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 3 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Blísteres de aluminio/aluminio con símbolos de sol/luna que contienen 6 u 8 cápsulas duras. Cajas con 56 o 60 cápsulas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación.** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** AstraZeneca AB. SE 151 85 Södertälje. Suecia. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/20/1479/001, EU/1/20/1479/002. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN/DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 05/noviembre/2020. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Junio 2021. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACION.** Medicamento sujeto a prescripción médica. Diagnóstico hospitalario, con dispensación hospitalaria. **CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.** Financiación con cargo al Sistema Nacional de Salud para el "tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica no tratados previamente", y para el tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica que han recibido al menos un tratamiento previo". La indicación "en combinación con obinutuzumab para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica no tratados previamente" no está financiada por el Sistema Nacional de Salud. **PRESENTACIONES Y PRECIOS.** Calquence 100 mg cápsulas duras: envase con 60 cápsulas de 100 mg de acalabrutinib. PVP (notificado)... 6.639,04 €; PVPiva (notificado)... 6.904,60 €. **Para mayor información, dirigirse a AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A., Tfno: 900 200 444.** 24.Jun.2021 (Var II-Protein binding).