

CALQUENCE® COMPRIMIDOS
maleato de acalabrutinibe

AstraZeneca do Brasil Ltda.

Comprimido revestido

100mg

CALQUENCE® COMPRIMIDOS
acalabrutinibe
(sob a forma de maleato de akalabrutinibe)

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

CALQUENCE® COMPRIMIDOS
acalabrutinibe (sob a forma de maleato de akalabrutinibe)

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 100 mg em embalagem com 60 comprimidos.

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de **CALQUENCE COMPRIMIDOS** contém 100 mg de akalabrutinibe (equivalente a 129 mg de maleato de akalabrutinibe monoidratado).

Excipientes:

Núcleo do comprimido: manitol, celulose microcristalina, hiprolose, estearilfumarato de sódio.

Revestimento do comprimido: hipromelose, copovidona, dióxido de titânio, macrogol, triglicerídeos de cadeia média, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, água purificada.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Linfoma de células do manto (LCM)

CALQUENCE COMPRIMIDOS, em monoterapia, é indicado para o tratamento de pacientes adultos com linfoma de células do manto (LCM) que receberam pelo menos uma terapia anterior.

CALQUENCE COMPRIMIDOS, em combinação com bendamustina e rituximabe (BR), é indicado para o tratamento de pacientes adultos com linfoma de células do manto (LCM) que não receberam terapia anterior e que não são elegíveis para transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (TCTH).

Leucemia linfocítica crônica (LLC) / Linfoma linfocítico de pequenas células (LLPC)

CALQUENCE COMPRIMIDOS em monoterapia ou em combinação com obinutuzumabe é indicado para o tratamento de pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC) / linfoma linfocítico de pequenas células (LLPC).

CALQUENCE COMPRIMIDOS em combinação com venetoclax, com ou sem obinutuzumabe, é indicado para o tratamento de pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC) / linfoma linfocítico de pequenas células (LLPC) que não receberam tratamento anterior, e sem del(17p) ou mutação em TP53.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia clínica e segurança em pacientes

LCM

Pacientes com LCM que receberam pelo menos uma terapia anterior - ACE-LY-004

A segurança e a eficácia da acalabrutinibe no LCM foram avaliadas em um estudo de Fase 2, aberto, multicêntrico e de braço único (ACE-LY-004) com 124 pacientes previamente tratados. Todos os pacientes receberam acalabrutinibe 100 mg por via oral duas vezes ao dia até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. O estudo não incluiu pacientes que receberam tratamento anterior com inibidores da BTK (tirosina quinase de Bruton). O desfecho primário foi a taxa de resposta global (TRG) avaliada pelo investigador com base na classificação de Lugano para linfomas não Hodgkin (LNH). A duração da resposta (DR) foi um desfecho adicional avaliado. Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 1.

A idade mediana dos pacientes foi de 68 anos (variando de 42 a 90 anos); 79,8% eram homens e 74,2% eram caucasianos. Na linha basal, 92,8% dos pacientes apresentaram performance status de acordo com o ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group – Grupo Oncológico Cooperativo do Leste) de 0 ou 1. O tempo mediano desde o diagnóstico foi de 46,3 meses e o número mediano de tratamentos anteriores foi de 2 (intervalo de 1 a 5), incluindo 17,7% com transplante de células tronco hematopoiéticas prévio. Os regimes de tratamento anteriores mais comuns foram baseados em CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina e prednisona) (51,6%) e ARA-C (citarabina) (33,9%). Na linha basal, 37,1% dos pacientes apresentavam pelo menos um tumor com o maior diâmetro ≥ 5 cm, 72,6% apresentavam envolvimento extranodal, incluindo 50,8% com envolvimento da medula

óssea. O índice de prognóstico internacional de linfoma de células do manto (MIPI) simplificado (que inclui idade, pontuação ECOG e contagem basal de lactato desidrogenase e glóbulos brancos) foi intermediário em 43,5% e alto em 16,9% dos pacientes.

Tabela 1. Taxa de Resposta Global e Duração da Resposta em pacientes com LCM (ACE-LY-004)

	Avaliação do Investigador N = 124	Avaliação do Comitê de Revisão Independente (CRI) N = 124
	n (%) (IC de 95%*)	n (%) (IC de 95%*)
Taxa de Resposta Global (TRG)		
Taxa de Resposta Global	100 (80,6%) (72,6, 87,2)	99 (79,8%) (71,7, 86,5)
Resposta Completa	49 (39,5%) (30,9, 48,7)	49 (39,5%) (30,9, 48,7)
Resposta Parcial	51 (41,1%) (32,4, 50,3)	50 (40,3%) (31,6, 49,5)
Doença Estável	11 (8,9%) (4,5, 15,3)	9 (7,3%) (3,4, 13,3)
Doença Progressiva	10 (8,1%) (3,9, 14,3)	11 (8,9%) (4,9, 15,3)
Não Avaliável†	3 (2,4%) (0,5, 6,9)	5 (4,0%) (1,3, 9,2)
Duração da Resposta (DR)		
Mediana (meses)	NA (13,5, NR)	NA (14,8, NR)
DR em tempos de referência		
Estimativa de 12 meses (%) (IC de 95%)	72,1 (61,6, 80,2)	72,3 (61,9, 80,2)
Estimativa de 18 meses (%) (IC de 95%)	63,3 (49,4, 74,3)	56,0 (38,2, 70,6)

IC = intervalo de confiança; NA = não atingido.

* Intervalo de confiança binomial exato de 95%.

† Inclui indivíduos sem avaliação pós-basal adequada da doença.

Com base na avaliação do investigador, 92% dos pacientes que responderam ao tratamento obtiveram uma resposta no segundo ciclo, com uma mediana de tempo de resposta documentada de 1,9 meses. A DR mediana não foi alcançada no seguimento mediano de 15,2 meses após o início do tratamento. Setenta e dois por cento (72%) dos pacientes apresentaram uma resposta continuada aos 12 meses pela estimativa de Kaplan-Meier. A TRG foi consistente entre todos os subgrupos pré-especificados, incluindo idade, performance status, estágio da doença e número de terapias anteriores.

Análise final de 54 meses do estudo ACE-LY-004

Os resultados de eficácia na análise final de 54 meses após o acompanhamento mediano de 38,1 meses são apresentados na Tabela 2. Na análise final, a mSLP (sobrevida livre de progressão mediana) foi de 22 meses (IC de 95%: 16,6, 33,3) e a mSG (sobrevida global mediana) foi de 59,2 meses (IC de 95%: 36,5, NE).

Tabela 2. Taxa de resposta global e duração da resposta em pacientes (ACE-LY-004) com LCM na análise final de 54 meses

Avaliação pelo investigador	
N=124	
n (%) (IC 95%)	
Taxa de Resposta Global (TRG)	
Taxa de Resposta Global	101 (81,5%) (73,5, 87,9)
Resposta Completa (RC)	59 (47,6%) (38,5, 56,7)
Resposta Parcial (RP)	42 (33,9%) (25,6, 42,9)
Doença Estável	10 (8,1%) (3,9, 14,3)
Doença Progressiva (DP)	10 (8,1%) (3,9, 14,3)
Não Avaliável [†]	3 (2,4%) (0,5, 6,9)
Duração da Resposta (DR)	
Mediana (meses)	28,6 (17,5, 39,1)
DR em tempos de referência	
Estimativa de 12 meses (%) (IC de 95%)	72,2 (62,0, 80,0)
Estimativa de 18 meses (%) (IC de 95%)	59,0 (48,4, 68,2)

IC = intervalo de confiança; NA = não atingido.
[†] Inclui indivíduos sem avaliação pós-basal adequada da doença.

Pacientes com LCM não tratados previamente – ECHO

A segurança e eficácia do acalabrutinibe em pacientes com LCM não tratados anteriormente foram avaliadas no estudo ECHO, um estudo de fase 3 randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico. O ECHO incluiu 598 pacientes com 65 anos de idade ou mais com LCM confirmado que não foi tratado anteriormente. A randomização dos pacientes foi estratificada por região geográfica (América do Norte *versus* Europa Ocidental *versus* Outros) e pontuação MIPI simplificada (Índice Prognóstico Internacional de Linfoma de Células do Manto) (0-3 *versus* 4-5 *versus* 6-11). O estudo incluiu pacientes durante a pandemia de COVID-19.

Os pacientes foram randomizados na proporção de 1:1 em 2 braços:

- Braço acalabrutinibe mais bendamustina e rituximabe (acalabrutinibe + BR): acalabrutinibe 100 mg foi administrado duas vezes ao dia a partir do Dia 1 do Ciclo 1, continuamente. A bendamustina, 90 mg/m², foi administrada intravenosamente ao longo de 30 minutos nos Dias 1 e 2 de cada um dos seis ciclos de

28 dias; e rituximabe, 375 mg/m², foi administrado intravenosamente no Dia 1 de cada um de seis ciclos de 28 dias. acalabrutinibe + BR foi administrado por um período máximo de 6 ciclos de tratamento (tratamento de indução).

- Braço placebo mais bendamustina e rituximabe (Placebo + BR): placebo foi administrado duas vezes ao dia a partir do Dia 1 do Ciclo 1, continuamente. A bendamustina, 90 mg/m², foi administrada intravenosamente ao longo de 30 minutos nos Dias 1 e 2 de cada um dos seis ciclos de 28 dias; e rituximabe, 375 mg/m², foi administrado intravenosamente no Dia 1 de cada um de seis ciclos de 28 dias. BR foi administrado por um máximo de 6 ciclos de tratamento (tratamento de indução).

Acalabrutinibe ou placebo foram administrados continuamente até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Após o tratamento de indução, os pacientes que estavam obtendo uma resposta (parcial ou completa) receberam manutenção com rituximabe com a dosagem de 375 mg/m² no Dia 1 a cada 2 ciclos por um máximo de 12 doses adicionais até o Ciclo 30. Os pacientes randomizados para o braço placebo + BR, que tinham Doença Progressiva (DP) confirmada, eram elegíveis para passar (*crossover*) para a monoterapia com acalabrutinibe a 100 mg duas vezes ao dia até a segunda progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

A idade mediana foi de 71 anos (65 - 86), 70,7% eram homens, 78,3% eram brancos, 93,1% tinham uma performance status ECOG de 0 - 1. O escore MIPI simplificado foi baixo (0-3) em 33,1%, intermediário (4-5) em 42,8% e alto (6-11) em 24,1% dos pacientes. Um total de 37,7% dos pacientes tinha volume tumoral ≥ 5 cm e 86% apresentavam estadiamento Ann Arbor IV. Variantes agressivas de LCM, como formas blastoides e pleomórficas, estavam presentes em 7,7% e 5,5% dos pacientes, respectivamente. Um total de 47,8% dos pacientes apresentava índice Ki-67 $\geq 30\%$. As características basais foram semelhantes entre os dois braços de tratamento.

O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão (SLP) conforme avaliação de um Comitê de Revisão Independente (CRI) pela Classificação de Lugano para LNH em indivíduos com LCM não tratado anteriormente. Os desfechos de eficácia adicionais foram SLP avaliada pelo investigador (INV), taxa de resposta objetiva (TRO) avaliada pelo INV e CRI, duração da resposta (DR) avaliada pelo CRI e INV e sobrevida global (SG).

Com um acompanhamento mediano de 46,1 meses no braço acalabrutinibe + BR e 44,4 meses no braço Placebo + BR, a SLP avaliada pelo CRI demonstrou uma redução estatisticamente significativa de 27% no risco de progressão da doença ou morte em pacientes tratados com acalabrutinibe + BR em comparação com Placebo + BR.

No momento da análise da SLP, a SG mediana não havia sido alcançada em nenhum braço com um total de 203 mortes: 97 (32,4%) no braço acalabrutinibe + BR, 106 (35,5%) no braço Placebo + BR. Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 3. As curvas de Kaplan-Meier para SLP são apresentados na Figura 1.

Tabela 3. Resultados de eficácia em pacientes com LCM não tratados previamente no estudo ECHO

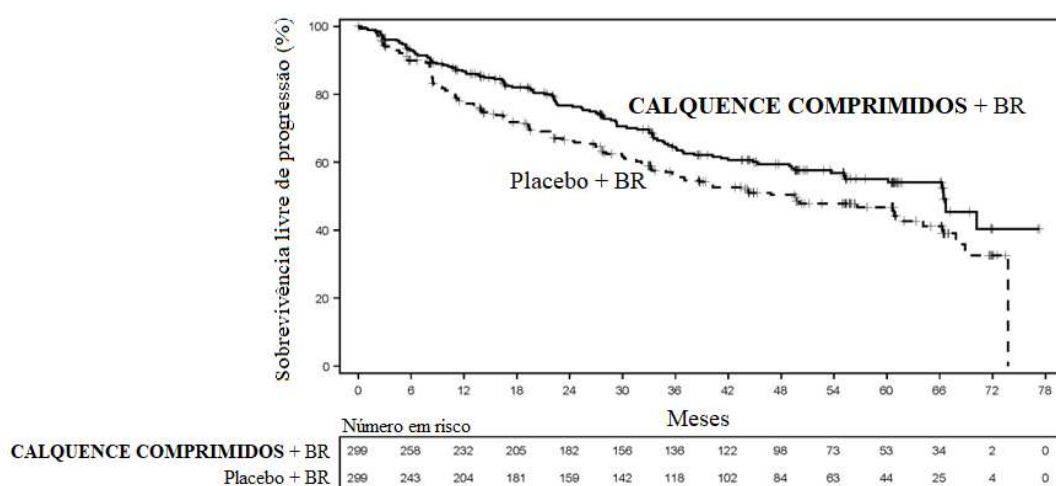
	acalabrutinibe + BR N= 299	Placebo + BR N= 299
Avaliação da SLP pelo CRI		
Mediana (IC 95%)	66,4 (55,1, NA)	49,6 (36,0, 64,1)
HR (IC 95%) (estratificado)*	0,73 (0,57, 0,94)	
valor p‡	0,0160	
Avaliação da TRO pelo CRI		
RC + RP n (%)	272 (91,0)	263 (88,0)
IC 95%	87,3,93,8	83,9, 91,3
RC n (%)	199 (66,6)	160 (53,5)
RP n (%)	73 (24,4)	103 (34,4)
Diferença de TRO (vs braço PBR)	3,0%	-
valor de p	0,2196	-
Avaliação da DR pelo CRI		
Mediana (IC 95%), meses	63,5 (52,5, NA)	53,8 (37,6, 66,1)

HR = razão de risco, RC = resposta completa, RP = resposta parcial, NA – não avaliável

* Estratificado por fatores de estratificação da randomização: Regiões geográficas (América do Norte, Europa Ocidental, Outras) e escore MIPI simplificado (baixo risco [0 a 3], risco intermediário [4 a 5], alto risco [6 a 11]) conforme coletado via IXRS. Estimado com base no modelo estratificado de riscos proporcionais de Cox para razão de risco (IC de 95%).

‡ Estimado com base no teste de log-rank estratificado para valor de p.

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier da SLP avaliada pelo CRI em pacientes com LCM não tratados previamente (ECHO)



LLC

Pacientes com LLC não tratada previamente - *ELEVATE-TN*

A segurança e eficácia do acalabrutinibe em pacientes com LLC não tratados previamente foi avaliada em um estudo de Fase 3 randomizado, multicêntrico, aberto (ELEVATE-TN) com 535 pacientes. Os pacientes receberam acalabrutinibe em combinação com obinutuzumabe, acalabrutinibe em monoterapia ou obinutuzumabe em combinação com clorambucila. Pacientes com 65 anos ou mais e pacientes entre 18 e 65 anos com condições médicas coexistentes foram incluídos no estudo ELEVATE-TN. O estudo também permitiu que os pacientes recebessem agentes antitrombóticos que não fossem a varfarina ou antagonistas equivalentes da vitamina K.

Os pacientes foram randomizados em 3 braços 1:1:1 para receber:

- acalabrutinibe + obinutuzumabe (acalabrutinibe+G): acalabrutinibe 100 mg foi administrado duas vezes ao dia a partir do Dia 1 do Ciclo 1, até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Obinutuzumabe foi administrado a partir do Dia 1 do Ciclo 2 por um período máximo de 6 ciclos de tratamento. Obinutuzumabe 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 seguidos por 1000 mg no Dia 1 dos Ciclos 3 ao 7. Cada ciclo durou 28 dias.
- acalabrutinibe em monoterapia: acalabrutinibe 100 mg foi administrado duas vezes ao dia até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.
- Obinutuzumabe + clorambucila (GClb): Obinutuzumabe e clorambucila foram administrados por um período máximo de 6 Ciclos. Obinutuzumabe 1000 mg foi administrado nos Dias 1 e 2 (100 mg no Dia 1 e 900 mg no dia Dia 2), 8 e 15 do Ciclo 1, seguido de tratamento com Obinutuzumabe 1000 mg no Dia 1 dos Ciclos 2 ao 6. Clorambucila 0,5 mg/kg foi administrada nos Dias 1 e 15 dos Ciclos 1 ao 6. Cada ciclo durou 28 dias.

Os pacientes foram estratificados segundo o status de deleção/mutação do 17p (presença ou ausência), a performance status do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) (0 ou 1 *versus* 2) e região geográfica (América do Norte e Europa Ocidental ou Outros). Após confirmação da progressão da doença, 45 pacientes do braço GClb migraram para o braço acalabrutinibe em monoterapia. A Tabela 4 resume os dados demográficos basais e as características da doença da população do estudo.

Tabela 4. Características basais dos pacientes do estudo ELEVATE-TN com LLC não tratados previamente

Características	acalabrutinibe + obinutuzumabe N=179	acalabrutinibe em monoterapia N=179	Obinutuzumabe + clorambucila N=177
Mediana da idade em anos (variação)	70 (41-88)	70 (44-87)	71 (46-91)

Sexo masculino; %	62	62	59,9
Caucasianos; %	91,6	95	93,2
Performance status ECOG 0-1; %	94,4	92,2	94,4
Tempo mediano desde o diagnóstico (meses)	30,5	24,4	30,7
Doença volumosa com nódulos ≥ 5 cm; %	25,7	38	31,1
Citogenética/Categoria FISH; %			
Deleção do 17p	9,5	8,9	9
Deleção do 11q	17,3	17,3	18,6
Mutação do TP53	11,7	10,6	11,9
IGHV não mutado	57,5	66,5	65,5
Cariótipo complexo (≥ 3 anormalidades)	16,2	17,3	18,1
Estadio 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 desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão (SLP), conforme avaliação do Comitê de Revisão Independente (IRC) de acordo com os critérios do Workshop Internacional sobre Leucemia Linfocítica Crônica (IWCLL) de 2008, com a incorporação do esclarecimento sobre linfocitose relacionada ao tratamento (Cheson 2012). Com seguimento mediano de 28,3 meses, a SLP avaliada pelo IRC indicou uma redução estatisticamente significativa de 90% no risco de progressão da doença ou morte por LLC em pacientes não tratados previamente no braço acalabrutinibe+G comparados ao braço GClb. No momento da análise, a mediana da sobrevida global não foi alcançada em nenhum braço, com um total de 37 mortes: 9 (5%) no braço acalabrutinibe+G, 11 (6,1%) no braço acalabrutinibe em monoterapia e 17 (9,6%) no braço GClb. Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 5 e as curvas Kaplan-Meier para a SLP são apresentadas na Figura 2.

Tabela 5. Resultados de Eficácia (ELEVATE-TN) em pacientes com LLC

	acalabrutinibe + obinutuzumabe N=179	acalabrutinibe em monoterapia N=179	Obinutuzumabe + clorambucila N=177
Sobrevida Livre de Progressão*			
Número de eventos (%)	14 (7,8%)	26 (14,5%)	93 (52,5%)
PD, n (%)	9 (5%)	20 (11,2%)	82 (46,3%)
Mortes (%)	5 (2,8%)	6 (3,4%)	11 (6,2%)
Mediana (95% IC), em meses	NA	NA (34,2 - NA)	22.6 (20,2 – 27,6)
RR [†] (95% IC)	0.10 (0,06 – 0,17)	0.20 (0,13 – 0,30)	-

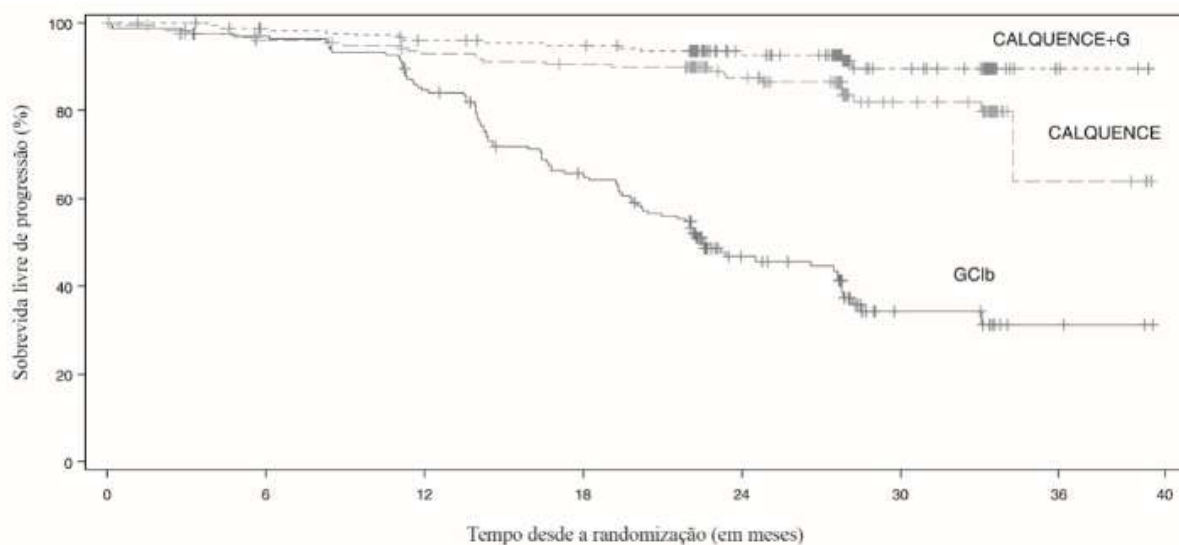
Valor de P	< 0,0001	< 0,0001	-
Estimativa em 24 meses, % (95% IC)	92,7 (87,4 - 95,8)	87,3 (80,9 - 91,7)	46,7 (38,5 - 54,6)
Taxa de Resposta Global* (RC + RCi + RPn + RP)			
Taxa de Resposta Global, n (%) (95% IC)	168 (93,9) (89,3 - 96,5)	153 (85,5) (79,6 - 89,9)	139 (78,5) (71,9 - 83,9)
Valor de P	< 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)
RPL, n (%)	0	2 (1,1)	0
SD, n (%)	4 (2,2)	8 (4,5)	15 (8,5)
PD, n (%)	0	3 (1,7)	0
Não avaliável, n (%)	0	1 (0,6)	8 (4,5)
Desconhecido, n (%)	6 (3,4)	12 (6,7)	12 (6,8)

IC=intervalo de confiança; RR= razão de risco; NA=não alcançado; RC=resposta completa; RCi=resposta completa com recuperação incompleta no hemograma; RPn=resposta parcial nodular; RP=resposta parcial; RPL=RP com linfocitose; SD=stable disease (doença estável); PD=progressão da doença

*Avaliação pelo IRC

†Baseado no modelo estratificado “Cox-Proportional-Hazards”

Figura 2. Curva Kaplan-Meier da avaliação da SLP pelo IRC em pacientes com LLC do estudo ELEVATE-TN (População ITT)



Número de pacientes em risco														
Mês	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
acalabrutinibe	179	166	161	157	153	150	148	147	103	94	43	40	4	3
acalabrutinibe+G	179	176	170	168	163	160	159	155	109	104	46	41	4	2
GC1b	177	162	157	151	136	113	102	86	46	41	13	13	3	2

Os resultados de SLP do acalabrutinibe com ou sem obinutuzumabe foram consistentes através dos subgrupos, incluindo os de alto risco. Na população de pacientes com LLC de alto risco (deleção do 17p, deleção do 11q, mutação do TP53 e IGHV não mutado), a razão de risco da SLP do acalabrutinibe com ou sem obinutuzumabe comparada à combinação de obinutuzumabe e clorambucila foi 0,08 [95% IC (0,04, 0,15)] e 0,13 (95% IC (0,08, 0,21)], respectivamente.

Pacientes com LLC previamente não tratada – Terapia de duração fixa – AMPLIFY

A segurança e eficácia de acalabrutinibe em combinação com venetoclax, com ou sem obinutuzumabe, em paciente com LLC sem tratamento prévio, foram avaliadas em um estudo randomizado, multicêntrico e aberto de Fase 3 (AMPLIFY) com 867 pacientes. Os pacientes receberam acalabrutinibe em combinação com venetoclax, acalabrutinibe em combinação com venetoclax e obinutuzumabe, ou quimioimunoterapia de escolha do investigador, seja FCR (fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe) ou BR (bendamustina e rituximabe). O estudo AMPLIFY incluiu pacientes que não receberam tratamento prévio para LLC, sem deleção(17p) ou mutação TP53, com 18 anos ou mais. O estudo também permitiu que os pacientes recebessem agentes antitrombóticos, exceto varfarina ou antagonistas da vitamina K equivalentes. O estudo recrutou pacientes durante a pandemia de COVID-19.

Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1:1 em 3 grupos para receber:

- acalabrutinibe + venetoclax (AV): acalabrutinibe 100 mg foi administrado duas vezes ao dia iniciando no Ciclo 1 Dia 1, por um total de 14 ciclos ou até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável, caso ocorresse durante o período de 14 ciclos. No Ciclo 3 Dia 1, os pacientes iniciaram o escalonamento da dose de venetoclax, que foi realizado durante 5 semanas, começando com 20 mg e aumentando semanalmente para 50 mg, 100 mg, 200 mg e, finalmente, 400 mg uma vez ao dia. Venetoclax foi administrado por um total de 12 ciclos. Cada ciclo foi de 28 dias.
- acalabrutinibe + venetoclax + obinutuzumabe (AVO): acalabrutinibe 100 mg foi administrado duas vezes iniciando no Ciclo 1 Dia 1 por um total de 14 ciclos ou até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável, caso ocorresse durante o período de 14 ciclos. No Ciclo 3 Dia 1, os pacientes iniciaram o escalonamento da dose de venetoclax, que foi realizado durante 5 semanas, começando com 20 mg e aumentando semanalmente para 50 mg, 100 mg, 200 mg e, finalmente, 400 mg uma vez ao dia. Venetoclax foi administrado por um total de 12 ciclos. Obinutuzumabe 1.000 mg foi administrado nos Dias 1 e 2 (100 mg no Dia 1 e 900 mg no Dia 2), 8 e 15 do Ciclo 2, seguido por 1.000 mg no Dia 1 dos Ciclos 3 a 7. Cada ciclo foi de 28 dias.
- Quimioimunoterapia de escolha do investigador (FCR/BR):
 - Fludarabina + ciclofosfamida + rituximabe (FCR): Fludarabina (25 mg/m²) e ciclofosfamida (250 mg/m²) foram administradas nos Dias 1 a 3, até um máximo de 6 ciclos. Rituximabe foi

administrado na dose de 375 mg/m² no Dia 1 do Ciclo 1 e 500 mg/m² no Dia 1 dos Ciclos 2 a 6. Cada ciclo foi de 28 dias.

- Bendamustina + rituximabe (BR): Bendamustina 90 mg/m² foi administrada nos Dias 1 e 2, até um máximo de 6 ciclos. Rituximabe foi administrado na dose de 375 mg/m² no Dia 1 do Ciclo 1 e 500 mg/m² no Dia 1 dos Ciclos 2 a 6. Cada ciclo foi de 28 dias.

Os pacientes foram estratificados por idade (>65 anos ou ≤65 anos), status mutacional do IGHV (mutado versus não mutado), estadiamento Rai (alto risco [≥3] versus não alto risco) e região geográfica (América do Norte e Europa Ocidental versus outras). A Tabela 6 resume as características demográficas e da doença da população do estudo.

Tabela 6: Características Basais dos Pacientes no Estudo AMPLIFY com LLC Previamente não Tratada

Característica	AV N=291	AVO N=286	FCR/BR N=290
Idade, anos; mediana (intervalo)	61 (31-84)	61 (29-81)	61 (26-86)
Masculino; %	61,2	69,2	63,1
Caucasiano; %	91,1	86,7	86,9
Status de desempenho ECOG 0-1; %	90,0	95,1	90,3
Mediana de tempo do diagnóstico à randomização (meses)	28,5	26,1	29,6
Doença volumosa com nódulos ≥ 5 cm; %	38,8	35,0	42,8
Categoria Citogenética/FISH; %			
Deleção 11q	17,5	19,6	15,9
Cariótipo complexo (≥ 3 anomalias)	15,5	16,1	14,5
IGHV não mutado; %	57,4	59,1	59,3
Estadiamento Rai; %			
0	1,0	0,3	1,4
I	16,2	21,3	21,4
II	35,7	37,8	33,4
III	23,7	17,8	20,3
IV	23,4	22,7	23,4

O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão (SLP) avaliada pelo Comitê de Revisão Independente (IRC) para AV em comparação com o braço de quimioimunoterapia por escolha do investigador (FCR/BR),

conforme os critérios do IWCLL 2018. Os desfechos adicionais de eficácia incluíram a SLP avaliada pelo IRC de AVO versus a escolha do investigador (FCR/BR) e a sobrevida global (SG) tanto no braço AV quanto no braço AVO em comparação com o braço controle de escolha do investigador (FCR/BR).

Com um seguimento mediano de 41,3 meses, a SLP avaliada pelo IRC indicou uma redução estatisticamente significativa de 35% no risco de progressão da doença ou morte em pacientes tratados com AV em comparação com FCR/BR.

Com um seguimento mediano de 42,0 meses, a SLP avaliada pelo IRC indicou uma redução estatisticamente significativa de 58% no risco de progressão da doença ou morte em pacientes tratados com AVO em comparação com FCR/BR.

Na análise primária, a razão de risco (HR) para SG foi de 0,33 [IC 95% (0,18; 0,56)] para o braço AV em comparação com o braço FCR/BR, com um total de 60 eventos de óbito; 18 (6,2%) no braço AV e 42 (14,5%) no braço FCR/BR.

Na análise primária, a razão de risco (HR) para SG foi de 0,76 [IC 95% (0,49; 1,18)] para o braço AVO em comparação com o braço FCR/BR, com um total de 79 eventos de óbito; 37 (12,9%) no braço AVO e 42 (14,5%) no braço FCR/BR.

Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 7. A curva de Kaplan-Meier para SLP avaliada pelo IRC é mostrada na Figura 3.

Tabela 7. Resultados de eficácia em pacientes com LLC não tratada previamente (AMPLIFY)

	AV N=291	AVO N=286	FCR/BR** N=290
Sobrevida livre de progressão*			
Número de eventos (%)	89 (30,6)	56 (19,6)	95 (32,8)
Progressão de doença (PD), n (%)	77 (26,5)	23 (8,0)	66 (22,8)
Eventos de óbito (%)	12 (4,1)	33 (11,5)	29 (10,0)
Mediana (IC 95%), meses	NC (51,1; NC)	NC (NC; NC)	47,6 (43,3; NC)
HR† (IC 95%)	0,65 (0,49; 0,87)	0,42 (0,30; 0,59)	-
Valor de p	0,0038	<0,0001	-
Estimada em 12 meses, % (IC 95%)	94,8 (91,5; 96,8)	91,5 (87,6; 94,2)	88,3 (83,6; 91,7)

Estimada em 24 meses, % (IC 95%)	87,6 (83,1; 90,9)	87,1 (82,6; 90,5)	79,0 (73,2; 83,6)
Estimada em 36 meses, % (IC 95%)	76,5 (71,0; 81,1)	83,1 (78,1; 87,1)	66,5 (59,8; 72,3)
Sobrevida global			
Eventos de óbito (%)	18 (6,2)	37 (12,9)	42 (14,5)
HR† (IC 95%)	0,33 (0,18; 0,56)	0,76 (0,49; 1,18)	-
Estimada em 12 meses, % (IC 95%)	97,2 (94,5; 98,6)	93,0 (89,3; 95,4)	91,9 (87,8; 94,6)
Estimada em 24 meses, % (IC 95%)	95,5 (92,4; 97,4)	89,1 (84,9; 92,2)	88,3 (83,7; 91,7)
Estimada em 36 meses, % (IC 95%)	94,1 (90,7; 96,3)	87,7 (83,2; 91,0)	85,9 (81,0; 89,6)

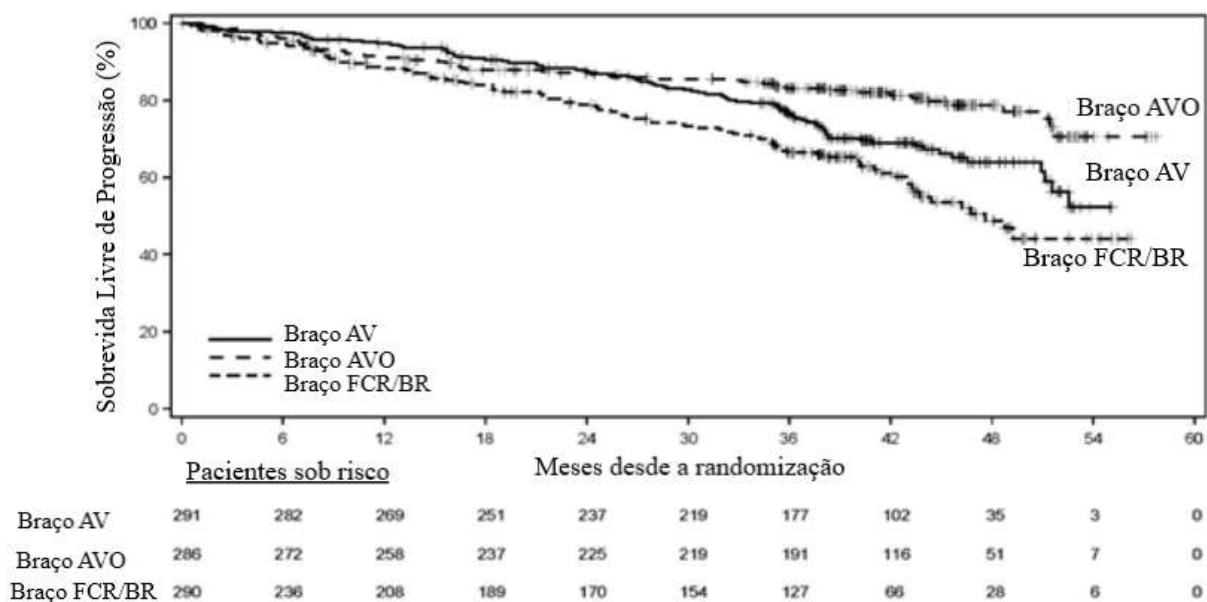
NC = Não calculável

*Por avaliação do IRC

**Aproximadamente 50% dos pacientes foram selecionados para ser tratados com FCR e 50% tratados com BR, conforme a escolha do investigador

†Baseado no modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado

Figura 3. Curva de Kaplan-Meier da SLP Avaliada pelo IRC em Pacientes (AMPLIFY) com LLC (População ITT)



O benefício de acalabrutinibe em combinação com venetoclax, com ou sem obinutuzumabe, na redução do risco de SLP foi consistente em todos os subgrupos clinicamente relevantes, incluindo pacientes com LLC de alto risco (IGHV não mutado). Nestes pacientes (com IGHV não mutado), as razões de risco (HRs) de SLP de acalabrutinibe em combinação com venetoclax ou acalabrutinibe em combinação com venetoclax e

obinutuzumabe versus o braço FCR/BR foram 0,69 [IC 95% (0,48; 0,97)] e 0,35 [IC 95% (0,23; 0,53)], respectivamente.

Pacientes com LLC que receberam pelo menos uma terapia prévia - ASCEND

A segurança e eficácia de acalabrutinibe em LLC recidivada ou refratária foram avaliadas em um estudo de Fase 3 (ASCEND) randomizado, multicêntrico, aberto, com 310 pacientes que receberam ao menos uma terapia prévia. Os pacientes receberam acalabrutinibe em monoterapia ou o tratamento de escolha do investigador, sendo eles a combinação de idelalisibe + rituximabe ou de bendamistina + rituximabe. O estudo permitiu que os pacientes recebessem agentes antitrombóticos que não fossem a varfarina ou antagonistas equivalentes da vitamina K.

Os pacientes foram randomizados 1:1 para receber:

- acalabrutinibe 100 mg duas vezes ao dia até progressão da doença ou toxicidade inaceitável, ou;
- Escolha do investigador, sendo estas:
 - o Idelalisibe 150 mg duas vezes ao dia até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável em combinação com ≤ 8 infusões de rituximabe ($375 \text{ mg/m}^2/500 \text{ mg/m}^2$) no Dia 1 de cada Ciclo de 28 dias por até 6 Ciclos.
 - o Bendamustina 70 mg/m^2 (Dia 1 e 2 de cada Ciclo de 28 dias) em combinação com rituximabe ($375 \text{ mg/m}^2/500 \text{ mg/m}^2$) no Dia 1 de cada Ciclo de 28 dias por até 6 Ciclos.

Os pacientes foram estratificados segundo o status de mutação/deleção do 17p (presença ou ausência), performance status do ECOG (0 ou 1 *versus* 2) e número de terapias prévias (1 a 3 ou ≥ 4). Após confirmação da progressão da doença, 35 pacientes randomizados para o braço da escolha do investigador, tanto em uso da combinação de idelalisibe + rituximabe quanto da combinação de bendamustina + rituximabe, migraram para o braço acalabrutinibe. A Tabela 8 resume os dados demográficos basais e características da doença da população em estudo.

Tabela 8. Características basais dos pacientes com LLC do estudo ASCEND

Características	acalabrutinibe em monoterapia N=155	Escolha do investigador de idelalisibe + rituximabe ou bendamustina + rituximabe N=155
Mediana da idade, em anos (variação)	68 (32-89)	67 (34-90)
Sexo masculino%	69,7	64,5
Caucasianos; %	93,5	91,0

Performance status 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 nódulos ≥ 5 cm; %	49,0	48,4
Número mediano de terapias prévias para LLC (variação)	1 (1-8)	2 (1-10)
Número de terapias prévias para LLC; %		
1	52,9	43,2
2	25,8	29,7
3	11,0	15,5
≥ 4	10,3	11,6
Citogenética/Categoria FISH; %		
Deleção do 17p	18,1	13,5
Deleção do 11q	25,2	28,4
Mutação do TP53	25,2	21,9
IGHV não mutado	76,1	80,6
Cariótipo complexo (≥ 3 anormalidades)	32,3	29,7
Estádio 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 desfecho primário foi a SLP, conforme avaliação do IRC com base nos critérios do IWCLL de 2008, com a incorporação do esclarecimento sobre linfocitose relacionada ao tratamento (Cheson 2012). Com um seguimento mediano de 16,1 meses, a SLP mostrou uma redução estatisticamente significativa de 69% no risco de progressão da doença ou morte nos pacientes do braço acalabrutinibe. No momento da análise, a sobrevida global mediana não foi alcançada em nenhum braço, com um total de 33 mortes: 15 (9,7%) no braço acalabrutinibe em monoterapia, e 18 (11,6%) no braço do tratamento de escolha do investigador, tanto da combinação de idelalisibe + rituximabe quanto na de bendamustina + rituximabe. Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 9, e as curvas Kaplan-Meier para a SLP são apresentadas na Figura 4.

Tabela 9. Resultados de eficácia do estudo ASCEND em pacientes com LLC

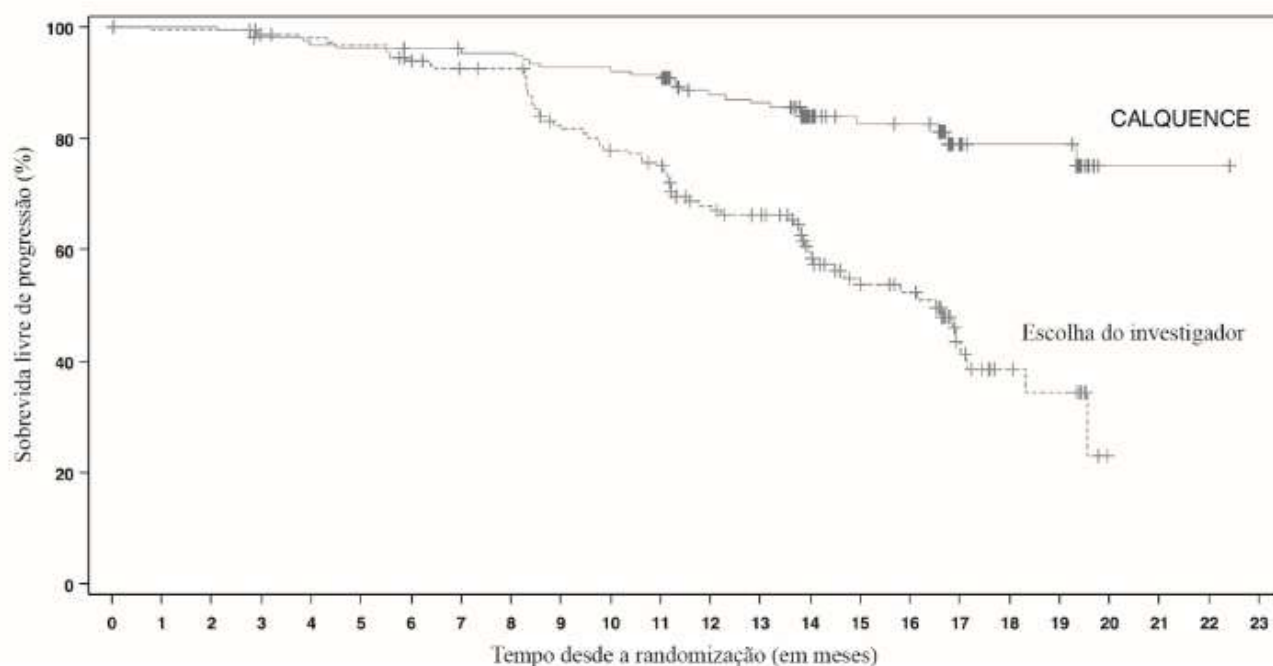
	acalabrutinibe em monoterapia N=155	Escolha do investigador de idelalisibe + rituximabe ou bendamustine + rituximabe N=155
Sobrevida Livre de Progressão*		
Número de eventos (%)	27 (17,4)	68 (43,9)
PD, n (%)	19 (12,3)	59 (38,1)
Mortes (%)	8 (5,2)	9 (5,8)
Mediana (95% IC), em meses	NA	16,5 (14,0 – 17,1)
RR [†] (95% IC)	0,31 (0,20 – 0,49)	
Valor de P	< 0,0001	
Estimativa em 15 meses, % (95% IC)	82,6 (75,0 – 88,1)	54,9 (45,4 – 63,5)
Taxa de Resposta Global* (RC + RCi + RPn + RP)		
Taxa de Resposta Global, n (%) (95% IC)	126 (81,3) (74,4 – 86,6)	117 (75,5) (68,1 – 81,6)
Valor de P	0,2248	-
RC, n (%)	0	2 (1,3)
RP, n (%)	126 (81,3)	115 (74,2)
RPL, n (%)	11 (7,1)	3 (1,9)
SD, n (%)	9 (5,8)	12 (7,7)
PD, n (%)	2 (1,3)	1 (0,6)
Desconhecido, n (%)	7 (4,5)	22 (14,2)
Duração da Resposta (DR)		
Mediana (95% IC), em meses	NA	13,6 (11,9 - NA)

IC=intervalo de confiança; RR=razão de risco; NA=não alcançado; RC=resposta completa; RCi=resposta completa com recuperação incompleta no hemograma incompleto; RP=resposta parcial; RPL=RP com linfocitose; RPn=resposta parcial nodular; SD=stable disease (doença estável); PD=progressão da doença

*Avaliação pelo IRC

[†]Baseado no modelo estratificado “Cox-Proportional-Hazards”

Figura 4. Curva Kaplan-Meier da avaliação da SLP pelo IRC em pacientes com LLC no estudo ASCEND (População ITT)



Número de pacientes 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
acalabrutinibe	155	153	153	149	147	146	145	143	143	139	139	137	118	116	73	61	60	25	21	21	1	1	1	0
Escolha 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 SLP do acalabrutinibe foram consistentes através dos subgrupos, incluindo os de alto risco. Na população de pacientes com LLC de alto risco (deleção do 17p, deleção do 11q, mutação do TP53 e IGHV não mutado), a razão de risco da SLP foi 0.27 [95% IC (0,17, 0,44)].

Linfocitose

Após início do tratamento com acalabrutinibe, houve um aumento temporário da contagem de linfócitos (definido como contagem absoluta de linfócitos $\geq 50\%$ do valor basal, e uma avaliação posterior basal $\geq 5 \times 10^9$) em 31,15% dos pacientes do estudo ACE-LY-004. O tempo mediano para início da linfocitose foi de 1,1 semana, e a sua duração mediana foi de 6,7 semanas.

Estudo D8220C00018 (ACE-HV-115)

Efeito alimentar

Em indivíduos saudáveis, a administração de uma dose única do comprimido revestido de maleato de acalabrutinibe 100 mg com uma refeição rica em gordura e em calorias (aproximadamente 918 calorias, 59

gramas de carboidratos, 59 gramas de gordura e 39 gramas de proteína) não afetou a ASC média em comparação com a mesma dosagem em condições de jejum. A Cmax resultante diminuiu em aproximadamente 54% para acalabrutinibe e em aproximadamente 36% para o metabólito ativo ACP-5862, com Tmax atrasada em 1-2 horas.

Efeito do Inibidor da Bomba de Prótons

A coadministração de acalabrutinibe comprimido com um inibidor da bomba de prótons (20 mg de rabeprazol, duas vezes ao dia por 3 dias) não teve impacto clinicamente relevante nas exposições de acalabrutinibe; aumentou a ASC em 17% e diminuiu a Cmax em 24%. Resultados semelhantes foram observados para o metabólito ativo ACP-5862; não houve alteração na ASC média e observou-se redução de aproximadamente 30% na Cmax.

Estudo D8223C00013

Bioequivalência

As médias geométricas das exposições farmacocinéticas (Cmax e ASClast ou ASCinf) de acalabrutinibe e ACP-5862 foram semelhantes (< 4% de diferença) entre o comprimido e a cápsula, com intervalos de confiança de 90% para razões geométricas médias dentro da margem de bioequivalência predefinida de 80 % e 125%.

Referências Bibliográficas

Barf et. al - Acalabrutinib (ACP-196): A Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor with a Differentiated Selectivity and In Vivo Potency Profile. J Pharmacol Exp Ther. 2017 Nov;363(2):240-252. doi: 10.1124/jpet.117.242909. Epub 2017 Sep 7

Byrd et al - Acalabrutinib (ACP-196) in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2016 Jan 28;374(4):323-32. doi: 10.1056/NEJMoa1509981. Epub 2015 Dec 7.

Ghia P. et al - ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic. J Clin Oncol. 2020 Sep 1;38(25):2849-2861. - ACE-CL-309/ASCEND

Sharman J. et al - Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet. 2020 Apr 18;395(10232):1278-1291. - ACE-CL-007/ELEVATE-TN

Wang et al - Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet. 2017 Dec 11. pii: S0140-6736(17)33108-2. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33108-2.

D8220C00018 (ACE-HV-115) - A 2-Part, Phase I, Open-label, Single-dose, Sequential Randomized Crossover Study of New Acalabrutinib Maleate Tablet in Healthy Subjects to Evaluate Relative Bioavailability, Proton Pump Inhibitor (Rabeprazole) Effect, Food Effect and Particle Size Effect

D8223C00013 - A Phase I, Open-Label, Randomized, 2-Treatment, 2-Period, Crossover Study in Healthy Subjects to Assess the Bioequivalence of Acalabrutinib Tablet and Acalabrutinib Capsule

Le Gouill S. et al - Final results and overall survival data from a phase II study of acalabrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma, including those with poor prognostic factors. Haematologica 2024;109(1): 343-350; doi: 10.3324/haematol.2022.282469 - ACE-LY-004

Michael Wang et al. Acalabrutinib Plus Bendamustine-Rituximab in Untreated Mantle Cell Lymphoma. J Clin Oncol 43, 2276-2284(2025). DOI:10.1200/JCO-25-00690

BROWN, Jennifer R.; SEYMOUR, John F.; JURCZAK, Wojciech; AW, Andrew; WACH, Malgorzata; ILLES, Arpad; TEDESCHI, Alessandra; et al. Fixed-duration acalabrutinib combinations in untreated chronic lymphocytic leukemia. New England Journal of Medicine, v. 392, n. 8, p. 748-762, 2025. DOI: 10.1056/NEJMoa2409804.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

O acalabrutinibe é um inibidor seletivo da Tirosina Quinase de Bruton (BTK). A BTK é uma molécula de sinalização do receptor de antígenos das células B (BCR) e das vias dos receptores das citocinas. A sinalização pela BTK resulta em sobrevivência e proliferação das células B, e é necessária para a adesão celular, transporte e quimiotaxia.

O acalabrutinibe e o seu metabolito ativo, ACP-5862, formam uma ligação covalente com um resíduo de cisteína no sítio ativo da BTK, levando à inativação irreversível da BTK ($IC_{50} \leq 5$ nM), com interações mínimas fora do alvo. Em uma avaliação de 380 quinases selvagens de mamíferos, as únicas interações adicionais de quinases em concentrações clinicamente relevantes de acalabrutinibe e ACP-5862 foram com BMX e ERBB4, com potência de 3 a 4 vezes menor do que com a BTK.

Em estudos não clínicos, acalabrutinibe inibiu a ativação das proteínas de sinalização a jusante CD86 e CD69 mediada pela BTK, inibiu a proliferação e sobrevivência de células B malignas e teve atividade mínima em outras células do sistema imunológico (células T e células NK).

Propriedades Farmacodinâmicas

Em pacientes com neoplasias de células B submetidos a doses de 100 mg de acalabrutinibe duas vezes ao dia, a ocupação média da BTK no estado de equilíbrio foi mantida em níveis $\geq 95\%$ no sangue periférico por mais de 12 horas, resultando em inativação da BTK ao longo do intervalo de dosagem recomendado.

Eletrofisiologia cardíaca

Em um estudo QT dedicado, com dose 4 vezes maior que a dose máxima recomendada, concluiu-se que acalabrutinibe não prolonga o intervalo QT/QTc a nenhuma extensão clinicamente relevante (ou seja, não superior ou igual a 10 ms).

Propriedades Farmacocinéticas

A farmacocinética de acalabrutinibe e de seu metabólito ativo, ACP-5862, foram estudadas em indivíduos saudáveis e em pacientes com neoplasia de células B. O acalabrutinibe apresenta proporcionalidade à dose, e tanto o acalabrutinibe quanto o ACP-5862 exibem uma farmacocinética quase linear na faixa de dose de 75 a 250 mg. A modelagem farmacocinética da população sugere que a farmacocinética do acalabrutinibe e do ACP-5862 não difere significativamente em pacientes com diferentes neoplasias de célula B. Na dose recomendada de 100 mg duas vezes ao dia, em pacientes com neoplasias de célula B (incluindo LCM e LLC), a área geométrica média diária do estado de equilíbrio sob a curva de concentração plasmática ao longo do tempo (ASC_{24h}) e a concentração plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de acalabrutinibe foram de 1893 ng•h/mL e 466 ng/mL, respectivamente, e do ACP-5862, foram de 4091 ng•h/mL e 420 ng/mL, respectivamente.

Maleato de acalabrutinibe (forma farmacêutica comprimidos) e acalabrutinibe (forma farmacêutica cápsulas) demonstraram ser bioequivalentes.

A exposição farmacocinética de acalabrutinibe e ACP-5862 após ABR foi semelhante à da monoterapia com acalabrutinibe ($< 25\%$ de diferença para $C_{m\acute{a}x}$ e $< 5\%$ de diferença para ASC).

Absorção

O tempo mediano (min; máx) para o pico das concentrações plasmáticas ($T_{m\acute{a}x}$) foi de 0,5 (0,2; 3,0) horas, e de 0,75 (0,5; 4,0) horas para o ACP-5862. A biodisponibilidade absoluta de acalabrutinibe foi de 25%.

Distribuição

A ligação reversível à proteína plasmática humana foi de 97,5% para o acalabrutinibe e 98,6% para o ACP-5862. A proporção média *in vitro* de sangue-plasma foi de 0,8 para o acalabrutinibe e 0,7 para o ACP-5862. O volume médio de distribuição (V_{ss}) no estado de equilíbrio foi aproximadamente 34 L para o acalabrutinibe.

Biotransformação/Metabolismo

In vitro, o acalabrutinibe é predominantemente metabolizado pelas enzimas CYP3A e, em menor grau, pela conjugação de glutatona e pela hidrólise de amida. O ACP-5862 foi identificado como o principal metabólito no plasma com exposição geométrica média (ASC) de aproximadamente 2 a 3 vezes maior que a exposição ao acalabrutinibe. Em relação à inibição da BTK, o ACP-5862 é aproximadamente 50% menos potente que o acalabrutinibe.

In vitro, o acalabrutinibe é um inibidor fraco de CYP3A4/5, CYP2C8 e CYP2C9, mas não inibe CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 e UGT2B7.

O ACP-5862 é um inibidor fraco de CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19, mas não inibe *in vitro* CYP1A2, CYP2B6, CYP2D6, CYP3A4/5, UGT1A1 e UGT2B7. O acalabrutinibe é um indutor fraco de CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4 RNAi; o ACP-5862 induz fracamente o CYP3A4.

Interações com proteínas de transporte

O acalabrutinibe e seu metabólito ACP-5862 *in vitro* são substratos da glicoproteína-P (P-gp) e das proteínas de resistência ao câncer de mama (BCRP). O acalabrutinibe não é um substrato de transportadores de absorção renal OAT1, OAT3 e OCT2, ou transportadores hepáticos OATP1B1 e OATP1B3 *in vitro*. O ACP-5862 não é um substrato da OATP1B1 e OATP1B3.

O acalabrutinibe e o ACP-5862 não inibem a P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 e MATE2-K em concentrações clinicamente relevantes.

O acalabrutinibe pode inibir os substratos BCRP intestinais (ver seção 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS), enquanto o ACP-5862 pode inibir a MATE1 (ver seção 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS) em concentrações clinicamente relevantes. O acalabrutinibe não inibe a MATE1, enquanto o ACP-5862 não inibe a BCRP em concentrações clinicamente relevantes.

Eliminação

Após uma única dose oral de 100 mg de acalabrutinibe, a meia-vida de eliminação terminal média ($t_{1/2}$) de acalabrutinibe foi 1,3 horas (intervalo: 0,8 a 9,0 horas). O $t_{1/2}$ mediano do seu metabolito ativo, ACP-5862, foi de 7,3 horas (intervalo: 2,5 a 10,1 horas).

A média da depuração oral aparente (CL/F) foi de 70 L/h para o acalabrutinibe e 13 L/h para o ACP-5862, com farmacocinética similar entre pacientes e indivíduos saudáveis baseado na análise da farmacocinética populacional. Após a administração de uma dose única de 100 mg de [^{14} C]-acalabrutinibe radiomarcado em indivíduos saudáveis, 84% da dose foi recuperada nas fezes e 12% da dose foi recuperada na urina, com menos de 2% da dose excretada na urina e nas fezes como acalabrutinibe inalterado.

Populações especiais

Com base na análise farmacocinética populacional, idade, sexo, etnia (caucasiana, afro-americana), e peso corporal não tiveram efeitos clinicamente significativos na farmacocinética de acalabrutinibe e do seu metabolito ativo ACP-5862.

Insuficiência renal

Acalabrutinibe sofre uma eliminação renal mínima. Não foi realizado estudo farmacocinético em pacientes com insuficiência renal.

Com base na análise farmacocinética populacional, nenhuma diferença farmacocinética clinicamente relevante foi observada em 433 pacientes com insuficiência renal leve (TFGe entre 60 e 89 mL/min/1,73m² estimado por MDRD) e 110 pacientes com insuficiência renal moderada (TFGe entre 30 e 59 mL/min/1,73m²) em comparação a 204 pacientes com função renal normal (TFGe maior ou igual a 90 mL/min/1,73m²). A farmacocinética do acalabrutinibe não foi definida em pacientes com insuficiência renal grave (TFGe inferior a 29 mL/min/1,73m²) ou insuficiência renal que requer diálise. Pacientes com níveis de creatinina superiores a 2,5 vezes o limite superior normal institucional não foram incluídos nos ensaios clínicos (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Insuficiência hepática

O acalabrutinibe é metabolizado no fígado. Em estudos de insuficiência hepática, em comparação com indivíduos com função hepática normal (n = 6), a exposição ao acalabrutinibe (ASC) foi aumentada em 1,9, 1,5 e 5,3 vezes em indivíduos com insuficiência hepática leve (n = 6) (Child-Pugh A), moderada (n = 6) (Child-Pugh B), e severa (n=8) (Child-Pugh C), respectivamente. Com base em uma análise farmacocinética populacional, não foi observada qualquer diferença clinicamente relevante nas exposições de acalabrutinibe entre indivíduos com

insuficiência hepática leve (n = 79) ou moderada (n = 6) (bilirrubina total entre 1,5 a 3 vezes o LSN e qualquer AST) quando comparados a indivíduos com função hepática normal (n = 651) (bilirrubina total e AST dentro do LSN).

Dados de segurança pré-clínica

Carcinogenicidade

Estudos de carcinogenicidade não foram realizados com acalabrutinibe.

Genotoxicidade / Mutagenicidade

O acalabrutinibe não foi mutagênico no ensaio de mutação reversa bacteriana, no ensaio *in vitro* de aberração cromossômica, ou em um ensaio *in vivo* de micronúcleo de medula óssea de rato.

Toxicidade de dose repetida

A administração oral diária de acalabrutinibe por até 6 meses em ratos, e por até 9 meses em cães foi tolerada em níveis de exposição que excedem as exposições terapêuticas humanas na dose recomendada (2,5 vezes em ratos, 8,2 vezes em cães, com base na ASC).

Em ratos, observaram-se efeitos renais incluindo degeneração tubular em exposições 7 vezes superiores ou mais à dose humana recomendada. Os efeitos renais foram reversíveis com recuperação completa em ratos expostos a níveis 4,2 vezes a dose humana recomendada, e com recuperação parcial em ratos com exposições maiores (6,8 vezes ou mais).

Em ratos, foram observados achados hepáticos reversíveis em resposta à dose, incluindo necrose individual do hepatócito após exposição 4,2 vezes superior ou mais à dose humana recomendada.

Foram observadas toxicidades cardíacas (hemorragia miocárdica, inflamação, necrose) em ratos que morreram durante o estudo e em exposições equivalentes a 6,8 vezes ou mais que a dose humana recomendada. A reversão dos problemas cardíacos não pôde ser avaliada, já que esses problemas apenas foram observados em doses acima da dose máxima tolerada. Em exposições que representam 4,2 vezes a dose humana recomendada, não foram observadas toxicidades cardíacas.

Toxicologia Reprodutiva

Não foram observados efeitos sobre a fertilidade em ratos machos ou fêmeas nas exposições 10 ou 9 vezes maiores que a exposição da ASC humana na dose recomendada, respectivamente.

Em um estudo combinado sobre fertilidade e desenvolvimento embriofetal em ratas fêmeas, acalabrutinibe foi administrado oralmente em doses de até 200 mg/kg/dia, com início 14 dias antes do acasalamento até o dia 17 de gestação. Não foram observados efeitos no desenvolvimento embriofetal e na sobrevivência do feto. A ASC das ratas prenhas que administraram a dose de 200 mg/kg/dia foi aproximadamente 9 vezes maior que a ASC em pacientes que administraram a dose recomendada de 100 mg duas vezes por dia. Foi confirmada a presença do acalabrutinibe e seu metabólito ativo no plasma fetal de ratos.

Em um estudo embriofetal em coelhas prenhas, acalabrutinibe foi administrado por via oral em doses de até 200 mg/kg/dia durante o período da organogênese (dias gestacionais 6 a 8). Acalabrutinibe não produziu toxicidade materna nem evidência de teratogenicidade ou comprometimento no desenvolvimento, crescimento ou sobrevivência fetal em doses de 50 mg/kg/dia (aproximadamente equivalente à exposição da ASC humana na dose recomendada). Foram observadas diminuição do peso corporal fetal e atraso na ossificação em níveis de exposição que produziram toxicidade materna (doses ≥ 100 mg/kg/dia), que foram 2,4 vezes superiores aos níveis de exposição humana na dose recomendada.

Em um estudo de reprodução em ratos, foi observada distocia (parto difícil ou prolongado) em exposições 2,3 vezes superiores aos níveis de exposição clínica na dose de 100mg duas vezes ao dia.

4. CONTRAINDICAÇÕES

CALQUENCE COMPRIMIDOS é contraindicado em pacientes que apresentam hipersensibilidade conhecida ao acalabrutinibe ou aos excipientes em sua formulação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hemorragia

Eventos hemorrágicos graves, incluindo eventos fatais, ocorreram em pacientes com neoplasias hematológicas (n = 1478) tratados com acalabrutinibe em monoterapia. Hemorragias graves (eventos hemorrágicos de grau 3 ou superiores, eventos graves ou qualquer evento no sistema nervoso central) ocorreram em 5,5% dos pacientes, com fatalidades ocorrendo em 0,1% deles. De uma maneira geral, os eventos hemorrágicos, incluindo hematomas e petéquias de qualquer grau, ocorreram em 46,1% dos pacientes com neoplasias hematológicas.

O mecanismo para eventos hemorrágicos não é bem compreendido.

Os pacientes que recebem agentes antitrombóticos podem apresentar maior risco de hemorragia. O uso de **CALQUENCE COMPRIMIDOS** com agentes antitrombóticos deve ser realizado com cuidado, devendo ser considerado o monitoramento adicional para sinais de sangramento quando o uso concomitante for clinicamente necessário.

O risco benefício de suspender **CALQUENCE COMPRIMIDOS** durante pelo menos 3 dias antes e depois de cirurgias deve ser considerado.

Infecções

Infecções graves (bacterianas, virais ou fúngicas), incluindo eventos fatais, ocorreram em pacientes com neoplasias hematológicas (n = 1478) tratados com acalabrutinibe em monoterapia. Infecções de grau 3 ou superiores ocorreram em 26,4% desses pacientes. A infecção de grau 3 ou superior mais frequentemente relatada foi a pneumonia. Ocorreram infecções devido à reativação do vírus da hepatite B (HBV), aspergilose e leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP).

Considerar a profilaxia em pacientes com risco aumentado de desenvolver infecções oportunistas. Monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de infecção e tratá-los conforme clinicamente apropriado.

Citopenias

As citopenias de grau 3 ou acima emergentes do tratamento, incluindo neutropenia (17,5%), anemia (9,5%) e trombocitopenia (6,2%), ocorreram em pacientes com neoplasias hematológicas (n = 1478) tratados com acalabrutinibe em monoterapia.

Monitorar os hemogramas completos conforme clinicamente apropriado.

Novas Neoplasias Malignas Primárias

Novas neoplasias malignas primárias, incluindo câncer não cutâneo, ocorreram em 17,6% dos pacientes com neoplasias hematológicas (n = 1478) tratados com acalabrutinibe em monoterapia, sendo o mais frequente o câncer de pele, que ocorreu em 9,9% dos pacientes. Aconselhar proteção contra a exposição solar e monitorar os pacientes quanto ao aparecimento de câncer de pele.

Fibrilação Atrial

Em pacientes com neoplasias hematológicas (n = 1478) tratados com acalabrutinibe em monoterapia, foram relatadas fibrilação atrial/flutter de qualquer grau em 7,4% dos pacientes e grau 3 ou acima em 2,3% dos pacientes. Monitorar sintomas de fibrilação atrial e flutter (como palpitação, tonturas, síncope, dor no peito e dispneia), realizar ECG e manejar conforme apropriado.

Hepatotoxicidade

Hepatotoxicidade, incluindo casos graves, com risco de vida e potencialmente fatais de lesão hepática induzida por droga (LHID) ocorreu em pacientes tratados com inibidores da tirosina quinase de Bruton, incluindo **CALQUENCE COMPRIMIDOS**. Avalie a bilirrubina e as transaminases antes de iniciar e durante todo o tratamento com **CALQUENCE COMPRIMIDOS**. Para pacientes que apresentarem testes hepáticos anormais após o uso de **CALQUENCE COMPRIMIDOS**, monitore com mais frequência as anormalidades nos testes hepáticos e os sinais e sintomas clínicos de toxicidade hepática. Se houver suspeita de LHID, suspenda **CALQUENCE COMPRIMIDOS**. Após a confirmação de LHID, descontinue **CALQUENCE COMPRIMIDOS**.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática com base no julgamento clínico do médico.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas:

CALQUENCE COMPRIMIDOS tem insignificante ou nenhuma influência sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. No entanto, durante o tratamento com acalabrutinibe, fadiga e tonturas foram relatadas, e os pacientes que apresentarem esses sintomas devem ter cautela ao dirigir ou operar máquinas.

Uso durante a gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Gravidez

CALQUENCE COMPRIMIDOS não deve ser usado durante a gravidez, e mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a evitar a gravidez durante o tratamento com acalabrutinibe. Não há dados clínicos suficientes sobre o uso de **CALQUENCE COMPRIMIDOS** em mulheres grávidas para informar um risco de problemas congênitos e abortos espontâneos associados ao medicamento. Com base em resultados de estudos em animais, pode haver risco para o feto decorrente da exposição à acalabrutinibe durante a gravidez. A administração de

acalabrutinibe às coelhas prenhas em exposições 4 vezes a ASC da dose recomendada em humanos foi associada à redução do crescimento fetal (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Dados de segurança pré-clínica). Em um estudo com ratos, onde eles receberam a dosagem animal desde a implantação ao longo da gestação, parto e lactação, foi observada distocia em exposições > 2,3 vezes que a ASC humana na dose recomendada (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Dados de segurança pré-clínica).

Lactação

Não se sabe se acalabrutinibe é excretado no leite humano. Não existem dados sobre os efeitos de acalabrutinibe no lactente amamentado ou sobre a produção de leite. O acalabrutinibe e seu metabolito ativo estavam presentes no leite de ratas em lactação. O risco para o lactente não pode ser excluído. As mães que amamentam são aconselhadas a não amamentar durante o tratamento com **CALQUENCE COMPRIMIDOS** e durante 2 dias após receber a última dose.

Fertilidade

Não há dados disponíveis sobre o efeito de **CALQUENCE COMPRIMIDOS** na fertilidade humana. Em um estudo não clínico de acalabrutinibe em ratos machos e fêmeas, não foram observados efeitos adversos nos parâmetros de fertilidade (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Dados de segurança pré-clínica).

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Substâncias ativas que podem aumentar as concentrações plasmáticas de acalabrutinibe

Inibidores da CYP3A

A administração concomitante com um inibidor potente da CYP3A (200 mg itraconazol uma vez ao dia durante 5 dias), aumentou a $C_{\text{máx}}$ e a ASC de acalabrutinibe em 3,7 vezes e 5,1 vezes em indivíduos saudáveis ($n = 17$), respectivamente.

Ao considerar tanto o acalabrutinibe quanto o seu metabolito ativo, ACP-5862, simulações farmacocinéticas baseadas em fisiologias (PBPK) com inibidores potentes, moderados e fracos da CYP3A, não apresentaram alterações significativas na ASC total de componentes ativos.

O uso concomitante com inibidores potentes de CYP3A/P-gp deve ser evitado. Se inibidores potentes de CYP3A/P-gp (por exemplo, cetoconazol, conivaptan, claritromicina, indinavir, itraconazol, ritonavir, telaprevir, posaconazol, voriconazol) forem usados a curto prazo, o tratamento com **CALQUENCE COMPRIMIDOS** deve ser interrompido (vide Tabela 12. Uso com inibidores ou indutores da CYP3A disponibilizada na Seção 8. Posologia e Modo de Usar).

A coadministração com inibidores moderados do CYP3A (400 mg de fluconazol em dose única ou 200 mg de isavuconazol em dose repetida por 5 dias) em indivíduos saudáveis aumentou a $C_{\text{máx}}$ e ASC de acalabrutinibe em 1,4 a 2 vezes, enquanto a $C_{\text{máx}}$ e ASC do metabólito ativo ACP-5862 foram diminuídas de 0,65 a 0,88 vezes em relação ao acalabrutinibe administrado isoladamente. Não é necessário ajuste de dose em combinação com inibidores moderados de CYP3A. Os pacientes devem ser monitorados atentamente quanto a reações adversas (vide Tabela 12. Uso com inibidores ou indutores da CYP3A disponibilizada na Seção 8. Posologia e Modo de Usar).

Substâncias ativas que podem diminuir as concentrações plasmáticas de acalabrutinibe

Indutores da CYP3A

A administração concomitante de um potente indutor da CYP3A (600 mg rifampicina uma vez ao dia durante 9 dias) diminuiu a $C_{\text{máx}}$ e a ASC de acalabrutinibe em 68% e 77% em indivíduos saudáveis ($n = 24$), respectivamente.

Ao considerar tanto o acalabrutinibe quanto o seu metabólito ativo, ACP-5862, simulações de PBPK com indutores potentes da CYP3A mostraram uma diminuição de 21-51% na ASC total dos componentes ativos. As simulações com um indutor moderado da CYP3A (efavirenz) mostraram uma redução de 25% na ASC total dos componentes ativos.

Considerar terapias alternativas para indutores fortes do CYP3A (como fenitoína, rifampicina, carbamazepina). Evite a erva de São João, que pode diminuir imprevisivelmente as concentrações plasmáticas do acalabrutinibe. Se um indutor potente do CYP3A não puder ser evitado, aumente a dose de **CALQUENCE COMPRIMIDOS** para 200 mg duas vezes ao dia (vide Tabela 12. Uso com inibidores ou indutores da CYP3A disponibilizada na Seção 8. Posologia e Modo de Usar).

Medicamentos Redutores de Ácido Gástrico

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do maleato de acalabrutinibe (**CALQUENCE COMPRIMIDOS**) quando usado concomitantemente com rabeprazol, um inibidor da bomba de prótons. Os comprimidos de maleato de acalabrutinibe (**CALQUENCE COMPRIMIDOS**) podem ser

coadministrados com agentes redutores do ácido gástrico (inibidores da bomba de prótons, antagonistas dos receptores H₂, antiácidos).

Substâncias ativas cujas concentrações plasmáticas podem ser alteradas por CALQUENCE COMPRIMIDOS

Substratos de CYP3A

Com base em dados *in vitro* e no modelo de PBPK, não é esperada interação clinicamente significativa com substratos de CYP em concentrações clinicamente relevantes (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades farmacocinéticas). No entanto, recomenda-se cautela ao coadministrar acalabrutinibe com substratos do CYP3A4 com faixa terapêutica estreita administrada por via oral (por exemplo, ciclosporina, ergotamina, pimozida).

Substratos de CYP1A2

Estudos *in vitro* indicam que o acalabrutinibe induz a CYP1A2. A coadministração de acalabrutinibe com substratos da CYP1A2 (por exemplo, teofilina, cafeína) pode diminuir sua exposição.

Efeitos de Acalabrutinibe e do seu metabólito ativo, ACP-5862, em Sistemas Transportadores de Medicamentos

O acalabrutinibe pode aumentar a exposição a substratos de BCRP administrados concomitantemente (por exemplo, metotrexato) pela inibição do BCRP intestinal (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades farmacocinéticas). Para minimizar o potencial de interação no trato gastrointestinal, substratos de BCRP de faixa terapêutica estreita administrados por via oral, como metotrexato, devem ser tomados pelo menos 6 horas antes ou depois de acalabrutinibe.

O ACP-5862 pode aumentar a exposição a substratos MATE1 administrados concomitantemente (por exemplo, metformina) pela inibição do MATE1 (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades farmacocinéticas). Pacientes tomando medicamentos concomitantes com disposição dependente de MATE1 (por exemplo, metformina) devem ser monitorados quanto a sinais de alteração da tolerabilidade como resultado do aumento da exposição do medicamento concomitante durante o tratamento com acalabrutinibe.

Efeito de alimentos sobre acalabrutinibe

Em indivíduos saudáveis, a administração de uma única dose do comprimido revestido de maleato de acalabrutinibe 100 mg com uma refeição rica em gordura e em calorias (aproximadamente 918 calorias, 59

gramas de carboidrato, 59 gramas de gordura e 39 gramas de proteína) não afetou a ASC média em comparação com a mesma dosagem em condições de jejum. A $C_{\text{máx}}$ resultante diminuiu 54% para acalabrutinibe e aproximadamente 36% para o metabólito ativo ACP-5862, com $T_{\text{máx}}$ atrasado em 1-2 horas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

CALQUENCE COMPRIMIDOS deve ser armazenado em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

O prazo de validade de **CALQUENCE COMPRIMIDOS** é 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

CALQUENCE COMPRIMIDOS é um comprimido laranja, oval, biconvexo, marcado com ‘ACA 100’ em um lado e liso no verso.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

CALQUENCE COMPRIMIDOS deve ser engolido inteiro com água aproximadamente na mesma hora todos os dias. **CALQUENCE COMPRIMIDOS** pode ser tomado com ou sem alimento. O comprimido não deve ser mastigado, triturado, dissolvido ou dividido.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Posologia

LCM

A dose recomendada de **CALQUENCE COMPRIMIDOS** em monoterapia ou em combinação com outros medicamentos é de 100 mg (1 comprimido) duas vezes ao dia.

Para o regime de combinação de **CALQUENCE COMPRIMIDOS** + bendamustina + rituximabe, de acordo com o estudo ECHO, as dosagens recomendadas são:

Tratamento de indução:

- **CALQUENCE COMPRIMIDOS:** 100 mg via oral duas vezes ao dia a partir do dia 1 do ciclo 1, continuamente.
- Bendamustina: 90 mg/m² intravenosamente ao longo de 30 minutos nos dias 1 e 2 de cada um dos seis ciclos de 28 dias por um período máximo de 6 ciclos de tratamento.
- Rituximabe: 375 mg/m² intravenosamente no dia 1 de cada um dos seis ciclos de 28 dias por um período máximo de 6 ciclos de tratamento.

Tratamento de manutenção (para pacientes com resposta parcial ou completa):

- **CALQUENCE COMPRIMIDOS:** 100 mg via oral duas vezes ao dia administrado continuamente desde o tratamento de indução (dia 1 do ciclo 1) até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.
- Rituximabe: Após os seis primeiros ciclos de indução, administrar 375 mg/m² por via intravenosa no dia 1 do Ciclo 8. Em seguida, continuar a administração, no dia 1, a cada dois ciclos, totalizando até 12 doses adicionais, sendo a última no Ciclo 30.

Para detalhes dos regimes de combinação, consulte a seção 3. Características farmacológicas – Propriedades farmacodinâmicas.

LLC

A dose recomendada de **CALQUENCE COMPRIMIDOS** para o tratamento de LLC é de 100 mg (1 comprimido) duas vezes ao dia, seja em monoterapia ou em combinação. Consulte a bula de cada um dos medicamentos usados em combinação para maiores informações sobre sua posologia. (para detalhes dos tratamentos de combinação, vide seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades farmacodinâmicas.)

As doses de **CALQUENCE COMPRIMIDOS** devem ser separadas por aproximadamente 12 horas.

O tratamento com **CALQUENCE COMPRIMIDOS** deve ser iniciado e supervisionado por um médico experiente no uso de terapias oncológicas.

O tratamento com **CALQUENCE COMPRIMIDOS** em monoterapia ou em combinação com obinutuzumabe deve continuar até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

- Obinutuzumabe (se aplicável): Administrar 1.000 mg nos Dias 1 e 2 (100 mg no Dia 1 e 900 mg no Dia 2), 8 e 15 do Ciclo 2, seguido por 1.000 mg no Dia 1 dos Ciclos 3 a 7. Cada ciclo dura 28 dias.

O tratamento com **CALQUENCE COMPRIMIDOS** em combinação com venetoclax, com ou sem obinutuzumabe, deve ser administrado por um período de 14 ciclos (28 dias/ciclo), conforme segue:

- **CALQUENCE COMPRIMIDOS:** 100 mg via oral duas vezes ao dia a partir do Dia 1 do Ciclo 1, por um total de 14 ciclos ou até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável (caso ocorra durante o período de 14 ciclos)
- Venetoclax:
 - Ciclo 3, Dia 1-7: 20 mg (2 comprimidos de 10 mg) 1x/dia;
 - Ciclo 3, Dias 8-14: 50 mg (1 comprimido de 50 mg) 1x/dia;
 - Ciclo 3, Dias 15-21: 100 mg (1 comprimido de 100 mg) 1x/dia;
 - Ciclo 3, Dias 22-28: 200 mg (2 comprimidos de 100 mg) 1x/dia;
 - Ciclo 4, Dia 1 até Ciclo 14, Dia 28: 400 mg (4 comprimidos de 100 mg) 1x/dia.Venetoclax deve ser administrado por um total de 12 ciclos, cada ciclo com um total de 28 dias.
- Obinutuzumabe (se aplicável): Administrar 1.000 mg nos Dias 1 e 2 (100 mg no Dia 1 e 900 mg no Dia 2), 8 e 15 do Ciclo 2, seguido por 1.000 mg no Dia 1 dos Ciclos 3 a 7.

Esquecimento de dose

Se um paciente esquecer de tomar uma dose de **CALQUENCE COMPRIMIDOS** por mais de 3 horas, instrua-o a tomar a próxima dose em seu horário habitual. Não se deve tomar comprimidos adicionais de **CALQUENCE COMPRIMIDOS** para compensar a dose perdida.

Reações Adversas

As modificações de dose recomendadas de **CALQUENCE COMPRIMIDOS** para reações adversas de grau ≥ 3 em pacientes recebendo **CALQUENCE COMPRIMIDOS** em monoterapia e **CALQUENCE COMPRIMIDOS** em combinação com obinutuzumabe ou em combinação com venetoclax, com ou sem obinutuzumabe, são fornecidas na Tabela 10.

Interromper temporariamente **CALQUENCE COMPRIMIDOS** para tratar uma reação adversa não hematológica de grau ≥ 3 relacionada ao tratamento, trombocitopenia de grau 3 com sangramento significativo, trombocitopenia de grau 4 ou neutropenia de grau 4 com duração superior a 7 dias. Após a resolução da reação adversa para grau 1 ou para o valor da linha basal (recuperação), reinicie **CALQUENCE COMPRIMIDOS** conforme recomendado na Tabela 10.

Tabela 10. Ajustes da Dose Recomendada para Reações Adversas*

Reação adversa	Ocorrência da Reação adversa	Modificação na Dose (Dose inicial = 100mg aproximadamente a cada 12 horas)
Trombocitopenia grau 3 com sangramento, Trombocitopenia 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 COMPRIMIDOS Uma vez que a toxicidade tenha sido manejada para Grau 1 ou tenha sido solucionada e os parâmetros tenham retornado aos valores basais, a administração de CALQUENCE COMPRIMIDOS pode ser retomada em 100mg aproximadamente a cada 12 horas
	Terceira	Interromper CALQUENCE COMPRIMIDOS Uma vez que a toxicidade tenha sido manejada para Grau 1 ou tenha sido solucionada e os parâmetros tenham retornado aos valores basais, a administração de CALQUENCE COMPRIMIDOS pode ser retomada com uma frequência reduzida de 100mg uma vez ao dia
	Quarta	Descontinuar CALQUENCE COMPRIMIDOS

* Reações adversas classificadas pelos Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (CTCAE) do National Cancer Institute (NCI), versão 4.03.

As modificações de dose para reações adversas em pacientes recebendo **CALQUENCE COMPRIMIDOS** em combinação com bendamustina e rituximabe estão listadas na Tabela 11.

Tabela 11. Ajustes de dose recomendados para reações adversas* em pacientes recebendo CALQUENCE COMPRIMIDOS em combinação com bendamustina e rituximabe

Reação adversa	Modificação da dose de bendamustina†	Modificação na Dose de CALQUENCE COMPRIMIDOS
Neutropenia	Se neutropenia de Grau 3 ou Grau 4: Interrompa a bendamustina. Uma vez que a toxicidade tenha sido resolvida para Grau ≤ 2 ou nível basal, a bendamustina pode ser retomada a 70 mg/m ² . Descontinue a bendamustina se for necessária redução adicional da dose.	Se neutropenia de Grau 4 durar por mais de 7 dias, interrompa CALQUENCE COMPRIMIDOS . Uma vez que a toxicidade tenha sido resolvida para Grau ≤ 2 ou nível basal, CALQUENCE COMPRIMIDOS pode ser retomado na dose inicial (1ª ocorrência de reação adversa) ou em uma frequência reduzida de 100 mg uma vez ao dia (2ª e 3ª ocorrência de reação adversa). Descontinue CALQUENCE COMPRIMIDOS na 4ª ocorrência de reação adversa.

Trombocitopenia	Se trombocitopenia de Grau 3 ou Grau 4: Interrompa a bendamustina. Uma vez que a toxicidade tenha sido resolvida para Grau 2 ou nível basal, a bendamustina pode ser retomada a 70 mg/m². Descontinue a bendamustina se for necessária redução adicional da dose.	Se trombocitopenia de Grau 3 com sangramento significativo ou Grau 4, interrompa CALQUENCE COMPRIMIDOS. Uma vez que a toxicidade tenha sido resolvida para Grau ≤ 2 ou nível basal, CALQUENCE COMPRIMIDOS pode ser retomado na dose inicial (1ª ocorrência de reação adversa) ou em uma dose reduzida de 100 mg uma vez ao dia (2ª ocorrência). Para a 3ª ocorrência sem sangramento significativo, retome CALQUENCE COMPRIMIDOS com dose reduzida (100 mg uma vez ao dia). Para a 3ª ocorrência com sangramento significativo ou 4ª ocorrência, descontinue CALQUENCE COMPRIMIDOS.
Outra toxicidade hematológica de Grau 4† ou toxicidade incontrolável de Grau 3	Interrompa a bendamustina. Uma vez que a toxicidade tenha sido resolvida para Grau ≤ 2 ou nível basal, a bendamustina pode ser retomada a 70 mg/m². Descontinue a bendamustina se for necessária redução adicional da dose.	Interrompa CALQUENCE COMPRIMIDOS. Uma vez que a toxicidade tenha sido resolvida para Grau ≤ 2 ou nível basal, CALQUENCE COMPRIMIDOS pode ser retomado na dose inicial (1ª ocorrência de reação adversa) ou em uma frequência reduzida de 100 mg uma vez ao dia (2ª e 3ª ocorrência de reação adversa). Descontinue CALQUENCE COMPRIMIDOS na 4ª ocorrência de reação adversa.
Toxicidades não hematológicas de Grau 3 ou superior	Interromper a bendamustina. Uma vez que a toxicidade tenha sido resolvida para Grau 1 ou nível basal, a bendamustina pode ser retomada a 70 mg/m². Descontinue a bendamustina se for necessária redução adicional da dose.	Interrompa CALQUENCE COMPRIMIDOS. Uma vez que a toxicidade tenha sido resolvida para Grau 2 ou nível basal, CALQUENCE COMPRIMIDOS pode ser retomado na dose inicial (1ª ocorrência de reação adversa) ou em uma frequência reduzida de 100 mg uma vez ao dia (2ª ocorrência de reação adversa). Descontinue CALQUENCE COMPRIMIDOS na 3ª ocorrência de reação adversa.

* Reações adversas classificadas pelos Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (CTCAE) do National Cancer Institute (NCI), versão 4.03.

† Para quaisquer toxicidades não listadas nesta tabela, consulte a bula local da bendamustina.

‡ Linfopenia de Grau 4 é um resultado esperado para o tratamento com bendamustina e rituximabe. A modificação da dose devido à linfopenia é esperada apenas se considerada clinicamente importante pelos investigadores, por exemplo, infecções recorrentes associadas.

Consulte as bulas de cada um dos medicamentos usados em combinação com **CALQUENCE COMPRIMIDOS** para obter informações adicionais sobre o gerenciamento de toxicidades.

As recomendações para pacientes que recebem **CALQUENCE COMPRIMIDOS** em combinação com inibidores ou indutores da CYP3A estão listadas na Tabela 12.

Tabela 12. Uso com inibidores ou indutores da CYP3A

	Medicamento co-administrado	Uso recomendado de CALQUENCE COMPRIMIDOS
Inibidores da CYP3A	Inibidores potentes da CYP3A	Evitar o uso concomitante. Se esses inibidores forem usados a curto prazo (como anti-infecciosos por até sete dias), interromper CALQUENCE COMPRIMIDOS .
	Inibidores moderados da CYP3A	Sem ajuste de dose. Monitore os pacientes atentamente para reações adversas se estiverem utilizando inibidores moderados do CYP3A.
Indutores da CYP3A	Indutores potentes da CYP3A	Evitar o uso concomitante. Se esses indutores não puderem ser evitados, aumentar a dose de CALQUENCE COMPRIMIDOS para 200 mg duas vezes ao dia.

Populações especiais

Idosos (≥ 65 anos)

Não é necessário qualquer ajuste de dose com base na idade (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades farmacocinéticas)

Insuficiência Renal

Não é recomendado ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal de leve a moderada (TFGe maior ou igual a 30 ml/min/1,73m² como estimado pelo MDRD (modificação da dieta na equação da doença renal)). A farmacocinética e a segurança do acalabrutinibe em pacientes com insuficiência renal grave (TFGe inferior a 29 ml/min/1,73m²) ou doença renal em fase terminal não foram estudadas (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades farmacocinéticas).

Insuficiência Hepática

Não é recomendado ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada (Child-Pugh A, Child-Pugh B ou bilirrubina total entre 1,5-3 vezes o limite superior normal [LSN] e qualquer AST). Pacientes com insuficiência hepática moderada devem ser monitorados atentamente quanto a sinais de toxicidade. A administração de acalabrutinibe em pacientes com insuficiência hepática grave não é recomendada (Child-Pugh C ou bilirrubina total >3 vezes o LSN e qualquer AST) (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades farmacocinéticas).

Doenças Cardíacas Graves

Pacientes com doenças cardíacas graves foram excluídos dos estudos clínicos de acalabrutinibe.

População pediátrica

A segurança e a eficácia de acalabrutinibe em crianças e adolescentes de até 18 anos de idade ainda não foram estabelecidas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo Geral de Reações Adversas ao Medicamento

CALQUENCE COMPRIMIDOS em monoterapia

O perfil geral de segurança do acalabrutinibe em monoterapia baseia-se em dados agrupados de 1478 pacientes com neoplasias hematológicas que receberam acalabrutinibe em monoterapia. A duração mediana do tratamento com acalabrutinibe monoterapia em todo o conjunto de dados agrupado foi de 38,2 meses.

As reações adversas ao medicamento (RAMs) de qualquer grau mais comuns ($\geq 20\%$) relatadas em pacientes que receberam acalabrutinibe em monoterapia foram infecção, diarreia, cefaleia, dor musculoesquelética, hematoma, artralgia, fadiga náusea, leucopenia e erupção cutânea.

As reações adversas de grau ≥ 3 mais frequentemente relatadas ($\geq 5\%$) foram infecção, leucopenia, neutropenia, anemia, novas neoplasias malignas primárias, trombocitopenia e novas neoplasias malignas primárias, excluindo pele não melanoma.

As reduções de dose decorrentes de eventos adversos foram relatadas em 5,9% dos pacientes. Descontinuações decorrentes de eventos adversos foram relatadas em 14,6% dos pacientes. A intensidade mediana da dose foi de 98,2%.

Para informações de reações adversas de monoterapia com acalabrutinibe consulte a Tabela 13

As seguintes reações adversas graves são discutidas com maiores detalhes na seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: hemorragias, infecções, citopenias, novas neoplasias malignas primárias e fibrilação ou flutter atrial.

CALQUENCE COMPRIMIDOS em combinação com obinutuzumabe

O perfil geral de segurança do acalabrutinibe em combinação com obinutuzumabe é compatível com o perfil de segurança conhecido tanto do acalabrutinibe em monoterapia quanto do obinutuzumabe.

CALQUENCE COMPRIMIDOS em combinação com bendamustina e rituximabe

O perfil geral de segurança do acalabrutinibe em combinação com bendamustina e rituximabe baseia-se em dados agrupados de 297 pacientes recebendo acalabrutinibe em combinação com bendamustina e rituximabe. A duração mediana de exposição ao **CALQUENCE COMPRIMIDOS** em pacientes tratados com **CALQUENCE COMPRIMIDOS** em combinação com bendamustina e rituximabe foi de 28,6 meses.

Os eventos adversos emergentes do tratamento mais frequentemente relatados ($\geq 20\%$ dos pacientes em qualquer braço de tratamento) nos braços ABR e PBR, respectivamente, foram náusea (42,8% e 37,7%), neutropenia (40,1% e 41,4%), diarreia (37,4% e 27,9%), COVID-19 (30,6% e 20,9%), cefaleia (30,3% e 14,1%), fadiga (29,3% e 24,2%), pirexia (29,0% e 24,2%), tosse (26,9% e 20,2%), vômitos (25,6% e 13,8%), constipação (24,6% e 25,3%), anemia (22,9% e 20,2%) e erupção cutânea (20,5% e 16,2%).

As anormalidades laboratoriais hematológicas emergentes do tratamento mais frequentemente relatadas ($> 15\%$ dos pacientes em qualquer braço de tratamento) nos braços ABR e PBR, respectivamente, foram diminuição da contagem absoluta de linfócitos (97,6% e 96,6%), diminuição da hemoglobina (80,1% e 64,6%), diminuição da contagem absoluta de neutrófilos (76,4% e 77,4%) e diminuição das plaquetas (69,4% e 59,9%).

As anormalidades laboratoriais químicas emergentes do tratamento mais frequentemente relatadas ($> 15\%$ dos pacientes em qualquer braço de tratamento) nos braços ABR e PBR, respectivamente, foram aumento dos níveis séricos de: aspartato aminotransferase (53,2% e 49,8%), ácido úrico (45,1% e 40,1%), alanina aminotransferase (43,8% e 40,7%), creatinina (41,4% e 32,7%), e potássio (40,4% e 38,4%); diminuição dos níveis séricos de fosfato (36,4% e 29,3%) e de potássio (29,3% e 22,9%); e aumento da bilirrubina total (18,9% e 12,5%).

Reduções de dose devido a eventos adversos foram relatadas em 10,1% dos pacientes. Descontinuação devido a eventos adversos foi relatada em 42,8% dos pacientes. A intensidade mediana da dose foi de 96,3%.

As reações adversas em pacientes recebendo acalabrutinibe em combinação com bendamustina ou rituximabe estão listadas na Tabela 14.

CALQUENCE COMPRIMIDOS em combinação com venetoclax, com ou sem obinutuzumabe

O perfil geral de segurança do acalabrutinibe em combinação com venetoclax, com ou sem obinutuzumabe, é baseado em dados agrupados de 291 pacientes recebendo acalabrutinibe em combinação com venetoclax e 284 pacientes recebendo acalabrutinibe em combinação com venetoclax e obinutuzumabe. A duração mediana de exposição ao acalabrutinibe em pacientes tratados com acalabrutinibe em combinação com venetoclax, com ou sem obinutuzumabe, foi de 12,9 meses.

As reações adversas ao medicamento (RAMs) mais comuns ($\geq 20\%$) de qualquer grau relatadas em pacientes recebendo acalabrutinibe em combinação com venetoclax foram infecção, leucopenia, neutropenia, cefaleia, diarreia, dor musculoesquelética e hematomas.

As reações adversas ao medicamento de Grau ≥ 3 mais comumente relatadas ($\geq 5\%$) em pacientes recebendo acalabrutinibe em combinação com venetoclax foram leucopenia e neutropenia.

Reduções de dose de acalabrutinibe devido a eventos adversos foram relatadas em 5,8% dos pacientes recebendo acalabrutinibe em combinação com venetoclax. A descontinuação devido a eventos adversos foi relatada em 7,6% dos pacientes. A intensidade mediana da dose foi de 99,5%.

As reações adversas ao medicamento (RAMs) mais comuns ($\geq 20\%$) de qualquer grau relatadas em pacientes recebendo acalabrutinibe em combinação com venetoclax e obinutuzumabe foram infecção, leucopenia, neutropenia, diarreia, cefaleia, náusea, dor musculoesquelética e hematomas.

As reações adversas ao medicamento de Grau ≥ 3 mais comumente relatadas ($\geq 5\%$) em pacientes recebendo acalabrutinibe em combinação com venetoclax e obinutuzumabe foram leucopenia, neutropenia, infecção e trombocitopenia.

Reduções de dose de acalabrutinibe devido a eventos adversos foram relatadas em 6,3% dos pacientes recebendo acalabrutinibe em combinação com venetoclax e obinutuzumabe. Descontinuação devido a eventos adversos foi relatada em 13,7% dos pacientes. A intensidade mediana da dose foi de 98,1%.

As reações adversas ao medicamento (RAMs) em pacientes recebendo acalabrutinibe em combinação com venetoclax, com ou sem obinutuzumabe, estão listadas na Tabela 15.

Lista tabulada das reações adversas

As tabelas abaixo apresentam as RAMs identificadas em estudos clínicos com pacientes recebendo acalabrutinibe em monoterapia ou terapia combinada para malignidades hematológicas.

As reações adversas a medicamentos são listadas de acordo com a classe de sistemas de órgãos (SOC) no MedDRA. Dentro de cada classe de órgãos do sistema, as reações adversas ao medicamento são classificadas por frequência, com as reações mais frequentes em primeiro lugar. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada RAM é baseada na convenção CIOMS III e definida como: muito comum ($\geq 1/10$);

comum ($> 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$); não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 13. Reações adversas* de pacientes com neoplasias hematológicas tratados com acalabrutinibe em monoterapia (n=1478)

SOC MedDRA	Termo MedDRA	Todos os graus (%)	Grau $\geq 3^*$ (%)
Infecções e infestações	Infecção do trato respiratório superior	Muito comum (25,8)	1,2
	Pneumonia	Muito comum (15,8)	8,7
	Sinusite	Muito Comum (11,4)	0,4
	Infecção do trato urinário	Comum (9,9)	1,8
	Bronquite	Comum (9,7)	0,6
	Infecções virais de herpes [†]	Comum (9,1)	0,9
	Nasofaringite	Comum (8,3)	0
	Infecções por Aspergillus [†]	Incomum (0,7)	0,6
	Reativação da hepatite B	Incomum (0,4)	0,3
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas	Novas neoplasias malignas primárias [†]	Muito comum (17,6)	6,7
	Câncer de pele não melanoma [†]	Comum (9,9)	1,4
	Novas neoplasias malignas primárias, exceto câncer de pele não melanoma [†]	Comum (9,7)	5,5
Distúrbios no sangue e no sistema linfático	Neutropenia	Muito comum (19,4)	17,5
	Anemia	Muito comum (17,1)	9,5
	Trombocitopenia	Muito Comum (11,5)	6,2
	Linfocitose	Incomum (0,5)	0,3
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Síndrome de lise tumoral [±]	Incomum (0,5)	0,4
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia	Muito comum (36,5)	1,2
	Tontura	Muito comum (13,9)	0,1
Distúrbios cardíacos	Fibrilação atrial e palpitação [†]	Comum (7,4)	2,3
Distúrbios vasculares	Hematoma [†]	Muito comum (30,9)	0
	Contusão	Muito comum (20,7)	0
	Petéquias	Comum (8,9)	0
	Equimoses	Comum (5,7)	0
	Hemorragia / Hematoma [†]	Muito comum (16,3)	3,2
	Hemorragia gastrointestinal	Incomum (0,9)	0,7
	Hemorragia intracraniana	Raro (0,1)	0,1

SOC MedDRA	Termo MedDRA	Todos os graus (%)	Grau ≥ 3* (%)
	Hipertensão [†]	Muito comum (11,9)	4,9
	Epistaxe	Comum (8,0)	0,3
Distúrbios gastrintestinais	Diarreia	Muito comum (36,7)	2,6
	Náusea	Muito comum (21,8)	0,8
	Constipação	Muito comum (15,2)	0,1
	Dor Abdominal [†]	Muito comum (14,5)	1,2
	Vômito	Muito comum (14,0)	0,7
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Erupção Cutânea [†]	Muito comum (20,3)	0,9
Distúrbios musculoesqueléticos e no tecido conectivo	Dor musculoesquelética [†]	Muito comum (31,9)	1,8
	Artralgia	Muito comum (24,0)	0,9
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Fadiga	Muito comum (23,6)	2,0
	Astenia	Comum (7,0)	0,9
Investigações[¶] (descobertas baseadas em resultados dos testes)	Diminuição da hemoglobina [§]	Muito comum (47,4)	10,8
	Diminuição da contagem absoluta de neutrófilos [§]	Muito comum (43,9)	24,0
	Diminuição das plaquetas [§]	Muito comum (36,9)	9,5

*De acordo com os Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (CTCAE) do National Cancer Institute (NCI), versão 4.03.

[†] Inclui diversos termos para RAMs

[‡] Um caso de Síndrome de lise tumoral induzida pelo medicamento foi observado no braço acalabrutinibe do estudo ASCEND.

[§] Representa a incidência de achados laboratoriais, não de eventos adversos relatados.

[¶] Apresentados como valores do grau de CTCAE

Tabela 14. Reações adversas a medicamentos* de pacientes com malignidades hematológicas tratados com terapia combinada de acalabrutinibe (n=520)

SOC MedDRA e Termo MedDRA	Calquence + obinutuzumabe N=223		Calquence + BR N=297	
	Todos os Graus (%)	Grau ≥ 3* (%)	Todos os Graus (%)	Grau ≥ 3* (%)
Infecção e Infestação				
Infecção do trato respiratório superior	Muito comum (31,4)	1,8	Muito comum (18,2)	0,3
Sinusite	Muito comum (15,2)	0,4	Comum (6,4)	0
Nasofaringite	Muito comum (13,5)	0,4	Comum (5,4)	0
Infecção do trato urinário	Muito comum (13)	0,9	Muito comum (11,1)	1,7
Pneumonia	Muito comum (10,8)	5,4	Muito comum (16,2)	8,8
Bronquite	Comum (9,9)	0	Comum (6,4)	0,3
Infecções virais por herpes [†]	Comum (6,7)	1,3	Muito comum (12,8)	1,0
Leucoencefalopatia multifocal progressiva	Incomum (0,4)	0,4	Desconhecido	0
Reativação da hepatite B	Incomum (0,9)	0,1	Comum (1,3)	0,3

	Calquence + obinutuzumabe N=223		Calquence + BR N=297	
SOC MedDRA e Termo MedDRA	Todos os Graus (%)	Grau ≥ 3* (%)	Todos os Graus (%)	Grau ≥ 3* (%)
Infecções por Aspergillus†	Muito raro (0)	0	Incomum (0,3)	0,3
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas				
Novas neoplasias malignas primárias †(SMP)	Muito comum (13)	4,0	Muito comum (17,8)	7,4
Câncer de pele não melanoma †	Comum (7,6)	0,4	Muito comum (11,1)	2,0
SMP excluindo pele não melanoma†	Comum (6,3)	3,6	Comum (9,8)	5,4
Distúrbios do sangue e do sistema linfático				
Neutropenia†	Muito comum (31,8)	30	Muito comum (54,9)	50,2
Trombocitopenia†	Muito comum (13,9)	9	Muito comum (22,9)	9,8
Anemia†	Muito comum (11,7)	5,8	Muito comum (24,2)	9,4
Linfocitose	Incomum (0,4)	0,4	Incomum (0,7)	0
Distúrbios do metabolismo e da nutrição				
Síndrome de lise tumoral	Comum (1,8)	1,3	Comum (1,3)	1,3
Distúrbios do sistema nervoso				
Dor de cabeça	Muito comum (43)	0,9	Muito comum (30,3)	1,3
Tontura	Muito comum (23,8)	0	Muito comum (14,5)	0,7
Distúrbios cardíacos				
Fibrilação/flutter atrial†	Comum (3,1)	0,9	Comum (6,7)	4,0
Distúrbios vasculares				
Hematomas†	Muito comum (38,6)	0	Muito comum (14,1)	0,3
Contusão	Muito comum (27,4)	0	Muito comum (11,1)	0
Petéquias	Muito comum (11,2)	0	Comum (2,0)	0
Equimoses	Comum (3,1)	0	Comum (3,0)	0,3
Hemorragia/hematoma†	Muito comum (17,5)	1,3	Muito comum (15,5)	1,0
Hemorragia gastrointestinal	Comum (3,6)	0,9	Incomum (0,3)	0
Hemorragia intracraniana	Incomum (0,9)	0	Desconhecido	0
Hipertensão†	Muito comum (13,5)	3,6	Muito comum (12,5)	5,7
Epistaxe	Comum (8,5)	0	Comum (2,7)	0
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais				
Pneumonite [±]	-	-	Comum (2,4)	0,3
Problemas gastrointestinais				
Diarreia	Muito comum (43,9)	4,5	Muito comum (37,4)	3,0
Náusea	Muito comum (26,9)	0	Muito comum (42,8)	1,3
Constipação	Muito comum (20,2)	0	Muito comum (24,6)	1,0
Vômito	Muito comum (19,3)	0,9	Muito comum (25,6)	0,7
Dor abdominal†	Muito comum (14,8)	1,3	Muito comum (12,1)	2,0
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo				

	Calquence + obinutuzumabe N=223		Calquence + BR N=297	
SOC MedDRA e Termo MedDRA	Todos os Graus (%)	Grau ≥ 3* (%)	Todos os Graus (%)	Grau ≥ 3* (%)
Erupção Cutânea †	Muito comum (30,9)	1,8	Muito comum (39,1)	9,8
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo				
Dor musculoesquelética†	Muito comum (44,8)	2,2	Muito comum (34,3)	3,7
Artralgia	Muito comum (26,9)	1,3	Muito comum (17,5)	0,7
Distúrbios gerais e condições do local de administração				
Fadiga	Muito comum (30,5)	1,8	Muito comum (29,3)	2,7
Astenia	Comum (7,6)	0,4	Muito comum (10,4)	1,0
Investigações¶				
Contagem absoluta de neutrófilos diminuída§	Muito comum (57,4)	35	Muito comum (76,8)	56,6
Plaquetas diminuídas§	Muito comum (46,2)	10,8	Muito comum (69,4)	17,8
Hemoglobina diminuída§	Muito comum (43,9)	9	Muito comum (79,5)	10,8
Alanina aminotransferase aumentada‡	-	-	Comum (9,1)	4,4
Aspartato aminotransferase aumentada‡	-	-	Comum (8,1)	3,0
Bilirrubina total aumentada	Comum (3,4)	0,3	Comum (2,4)	0,3
Gama-glutamilttransferase aumentada	Comum (2,4)	1,7	Comum (2,4)	0,7

* De acordo com os Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (CTCAE) do National Cancer Institute (NCI), versão 4.03.

†Inclui vários termos RAMs.

± Um evento com desfecho fatal foi relatado.

§Representa a incidência de achados laboratoriais, não de eventos adversos relatados.

¶Apresentados como valores de grau CTCAE.

‡Reação adversa apenas para o braço Calquence + BR no estudo ECHO.

Tabela 15. Reações adversas ao medicamento de pacientes tratados com acalabrutinibe em combinação com venetoclax, com ou sem obinutuzumabe, no estudo AMPLIFY (n=834)

MedDRA SOC e Termos	acalabrutinibe + venetoclax (n=291)		acalabrutinibe + venetoclax + obinutuzumabe (n=284)		Escolha do investigador de fludarabina + ciclofosfamida + rituximabe ou bendamustina + rituximabe (n=259)	
	Todos os Graus (%)	Grau ≥3* (%)	Todos os Graus (%)	Grau ≥3* (%)	Todos os Graus (%)	Grau ≥3* (%)
Distúrbios do sangue e sistema linfático						
Leucopenia†	Muito comum (37,5)	32,6	Muito comum (51,8)	47,5	Muito comum (54,1)	46,3
Neutropenia†	Muito comum (37,1)	32,3	Muito comum (50,4)	46,1	Muito comum (51,0)	43,2
Anemia†	Comum (6,9)	3,8	Comum (4,6)	2,1	Comum (9,7)	6,6

MedDRA SOC e Termos	acalabrutinibe + venetoclax (n=291)		acalabrutinibe + venetoclax + obinutuzumabe (n=284)		Escolha do investigador de fludarabina + ciclofosfamida + rituximabe ou bendamustina + rituximabe (n=259)	
	Todos os Graus (%)	Grau ≥3* (%)	Todos os Graus (%)	Grau ≥3* (%)	Todos os Graus (%)	Grau ≥3* (%)
Trombocitopenia†	Comum (5,8)	2,1	Muito comum (12,3)	9,2	Muito comum (15,1)	10,8
Distúrbios cardíacos						
Fibrilação/Flutter Atrial†	Incomum (0,7)	0,3	Comum (2,1)	0,7	Incomum (0,8)	0,8
Distúrbios do sistema nervoso						
Cefaleia	Muito comum (35,1)	1,4	Muito comum (28,2)	0,4	Comum (7,7)	0,4
Tontura	Comum (5,5)	0	Comum (6,7)	0	Comum (3,1)	0
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais						
Epistaxe	Comum (1,7)	0	Comum (4,2)	0	Incomum (0,8)	0
Distúrbios gastrointestinais						
Diarreia	Muito comum (32,6)	1,7	Muito comum (36,3)	1,4	Muito comum (10,8)	0,4
Náusea	Muito comum (14,8)	0	Muito comum (21,8)	0,7	Muito comum (35,9)	0
Constipação	Comum (6,5)	0,3	Comum (8,1)	0	Muito comum (12,0)	0,4
Dor abdominal†	Comum (7,9)	1,0	Comum (8,1)	0,7	Comum (4,2)	0,8
Vômito	Comum (5,5)	0	Comum (6,7)	0	Muito comum (12,0)	0
Distúrbios gerais e condições no local de administração						
Fadiga	Muito comum (14,8)	0,3	Muito comum (14,4)	0	Muito comum (13,5)	0,8
Astenia	Comum (4,1)	0	Comum (3,2)	0	Comum (3,9)	0,8
Distúrbios do metabolismo e nutrição						
Síndrome de Lise Tumoral	Incomum (0,3)	0,3	Incomum (0,4)	0,4	Comum (3,1)	3,1
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo						
Artralgia	Muito comum (12,7)	1,0	Muito comum (10,9)	0,4	Comum (3,5)	0
Dor Musculoesquelética†	Muito comum (24,1)	0,7	Muito comum (21,8)	1,1	Muito comum (13,1)	0,8
Infecções e infestações						
Infecção†	Muito comum (50,9)	12,4	Muito comum (53,9)	23,6	Muito comum (31,7)	10,0

MedDRA SOC e Termos	acalabrutinibe + venetoclax (n=291)		acalabrutinibe + venetoclax + obinutuzumabe (n=284)		Escolha do investigador de fludarabina + ciclofosfamida + rituximabe ou bendamustina + rituximabe (n=259)	
	Todos os Graus (%)	Grau $\geq 3^*$ (%)	Todos os Graus (%)	Grau $\geq 3^*$ (%)	Todos os Graus (%)	Grau $\geq 3^*$ (%)
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas						
Segunda Malignidade Primária†	Comum (5,2)	1,7	Comum (4,2)	1,8	Incomum (0,8)	0
Segunda malignidade primária excluindo câncer de pele não melanoma†	Comum (2,7)	1,7	Comum (2,5)	1,4	Incomum (0,4)	0
Malignidade de Pele não Melanoma†	Comum (3,1)	0	Comum (1,8)	0,4	Incomum (0,4)	0
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo						
Contusão†	Muito comum (20,6)	0	Muito comum (21,8)	0	Comum (1,5)	0
Erupção cutânea†	Muito comum (12,0)	0,3	Muito comum (16,2)	1,1	Muito comum (12,7)	0,8
Distúrbios vasculares						
Hemorragia/Hematoma†	Comum (8,9)	0,7	Comum (8,5)	1,1	Comum (1,5)	0

*De acordo com os Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (CTCAE) do National Cancer Institute (NCI), versão 4.03.

† Inclui múltiplos termos de RAMs.

Tabela 16. Anormalidades hematológicas laboratoriais emergentes do tratamento em pacientes recebendo acalabrutinibe em combinação com venetoclax, com ou sem obinutuzumabe, no estudo AMPLIFY (n=834)

MedDRA SOC e Termos	acalabrutinibe + venetoclax (n=291)		acalabrutinibe + venetoclax + obinutuzumabe (n=284)		Escolha do investigador de fludarabina + ciclofosfamida + rituximabe ou bendamustina + rituximabe (n=259)	
	Todos os Graus (%)	Grau $\geq 3^*$ (%)	Todos os Graus (%)	Grau $\geq 3^*$ (%)	Todos os Graus (%)	Grau $\geq 3^*$ (%)
Investigações (resultados baseados em resultados de testes apresentados como mudanças de grau CTCAE)						
Contagem absoluta de neutrófilos diminuída	Muito comum (78,0)	38,1	Muito comum (81,7)	53,5	Muito comum (79,2)	50,2
Hemoglobina diminuída	Muito comum (34,7)	6,5	Muito comum (45,8)	3,5	Muito comum (54,8)	8,1

MedDRA SOC e Termos	acalabrutinibe + venetoclax (n=291)		acalabrutinibe + venetoclax + obinutuzumabe (n=284)		Escolha do investigador de fludarabina + ciclofosfamida + rituximabe ou bendamustina + rituximabe (n=259)	
	Todos os Graus (%)	Grau $\geq 3^*$ (%)	Todos os Graus (%)	Grau $\geq 3^*$ (%)	Todos os Graus (%)	Grau $\geq 3^*$ (%)
Plaquetas diminuídas	Muito comum (42,6)	5,2	Muito comum (54,9)	13,7	Muito comum (58,3)	14,3

*De acordo com os Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (CTCAE) do National Cancer Institute (NCI), versão 4.03.

Estudo ACE-LY-004

Os dados de segurança descritos abaixo refletem a exposição de 124 pacientes, previamente tratados para LCM, ao acalabrutinibe (100 mg duas vezes ao dia) no estudo ACE-LY-004 (vide sessão 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA). O tempo mediano de duração do tratamento com acalabrutinibe foi 16,6 meses (variação de 0,1 a 26,6 meses). Um total de 91 pacientes (73,4%) foram tratados com acalabrutinibe por ≥ 6 meses, e 74 pacientes (59,7%) foram tratados por ≥ 1 ano.

As reações adversas mais comuns de qualquer grau ($\geq 20\%$) foram anemia, trombocitopenia, cefaleia, neutropenia, diarreia, fadiga, mialgia e contusões. As reações adversas não-hematológicas de Grau 1 mais comuns foram: cefaleia (25%), diarreia (16%), fadiga (20%), mialgia (15%) e contusões (19%). A reação adversa não-hematológica de Grau ≥ 3 mais comum (reportada em pelo menos 2% dos pacientes) foi diarreia.

A redução da dose ou descontinuação do tratamento devido a qualquer reação adversa foi reportada em 1,6% e 6,5% dos pacientes, respectivamente.

As Tabelas 17 e 18 apresentam a frequência de reações adversas e suas categorias observadas nos pacientes com LCM tratados com acalabrutinibe.

Tabela 17: Reações Adversas não-hematológicas* (de qualquer grau) observadas em $\geq 5\%$ dos pacientes com LCM no Estudo ACE-LY-004

Classe de sistemas de órgãos Reação Adversa	acalabrutinibe 100 mg duas vezes ao dia N=124	
	Qualquer grau (%)	Grau ≥ 3 (%)
Distúrbios do Sistema Nervoso		
Cefaleia	39	1.6
Distúrbios gastrointestinais		

Classe de sistemas de órgãos Reação Adversa	acalabrutinibe 100 mg duas vezes ao dia N=124	
	Qualquer grau (%)	Grau ≥ 3 (%)
Diarreia	31	3.2
Náusea	19	0.8
Dor abdominal	15	1.6
Constipação	15	-
Vômito	13	1.6
Distúrbios gerais		
Fadiga	28	0.8
Distúrbios dos tecidos muscoesqueléticos e conjuntivos		
Mialgia	21	0.8
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos		
Contusões [†]	21	-
Erupção cutânea [†]	18	0.8
Distúrbios vasculares		
Hemorragia/Hematoma [†]	8	0.8
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinos		
Epistaxe	6	-

*De acordo com o Critério de Terminologia Comum para Reações Adversas do National Cancer Institute (NCI CTCAE) versão 4.03.

[†]Contusões: incluem todos os termos para 'contusão', 'hematoma', 'petéquias' ou 'equimoses'.

[†]Erupção cutânea: incluem todos os termos para 'erupção cutânea'.

[†]Hemorragia/hematoma: incluem todos os termos para 'hemorragia' ou 'hematoma'.

Tabela 18: Reações Adversas hematológicas reportadas* em ≥ 20% dos pacientes com LCM no Estudo ACE-LY-004

Reações Adversas Hematológicas	acalabrutinibe 100 mg duas vezes ao dia N=124	
	Qualquer grau (%)	Grau ≥ 3 (%)
Anemia	46	10
Trombocitopenia	44	12
Neutropenia	36	15

*De acordo com Critério de Terminologia Comum para Reações Adversas do National Cancer Institute (NCI CTCAE) versão 4.03.

O aumento da creatinina em 1,5 e 3 vezes além do limite de referência ocorreu em 4,8% dos pacientes.

Populações Especiais

Idosos

Dos 1478 pacientes dos estudos clínicos de acalabrutinibe em monoterapia, 42% tinham mais de 65 anos e menos de 75 anos de idade, e 20,6% tinham 75 anos ou mais. Não se observaram diferenças clinicamente relevantes na segurança ou eficácia entre pacientes com ≥ 65 anos de idade e pacientes mais jovens.

Atenção: este produto é um medicamento novo que possui nova forma farmacêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da ANVISA.

10. SUPERDOSE

Não há tratamento específico para a superdose de acalabrutinibe, e os sintomas da superdose não foram estabelecidos. No caso de uma superdose, os pacientes devem ser acompanhados atentamente quanto a sinais ou sintomas de reações adversas e um tratamento sintomático apropriado deve ser instituído.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1618.0297

Produzido por: AstraZeneca AB (Gärtunavägen) – Södertälje – Suécia

Ou

Produzido por: AstraZeneca Pharmaceuticals LP – Mount Vernon – Indiana – Estados Unidos da América

Importado e Registrado por: **AstraZeneca do Brasil Ltda.**

Rod. Raposo Tavares, km 26,9 – Cotia – SP – CEP 06707-000

CNPJ 60.318.797/0001-00

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

CAL_COM0011

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 02/10/2026



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
09/11/2023	1236942230	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	28/01/2022	0364744/22-7	11318 - MEDICAMENT O INOVADOR – Registro de Medicamento com Inovação Diversa	06/03/2023	Bula Inicial	VP/VPS	Comprimido revestido de 100mg
09/05/2025	0631795251	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	09/05/2025	0631795251	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	09/05/2025	5. Advertências e Precauções Dizeres legais	VP/VPS	Comprimido revestido de 100mg
02/07/2025	0867636254	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	02/07/2025	0867636254	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	02/07/2025	1. Indicação 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 5. Advertências e Precauções 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	VP/VPS	Comprimido revestido de 100mg
26/09/2025	1280735252	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	26/09/2025	1280735252	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	26/09/2025	5. Advertências e Precauções	VP/VPS	Comprimido revestido de 100mg

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
03/11/2025	1454364254	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	18/11/2024	1575371249 e 1575374243	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica e 11118 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de posologia	20/10/2025	1. Indicações 2.Resultados de Eficácia 3.Características Farmacológicas 8. Posologia e Modo de Usar 9. Reações Adversas	VP/VPS	Comprimido revestido de 100mg
12/12/2025	1593911254	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	12/12/2025	1593911254	MEDICAMENTO O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	12/12/2025	8. Posologia e Modo de Usar 9. Reações Adversas	VPS	Comprimido revestido de 100mg
13/02/2026	0151494/26-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	14/01/2026	0040432262	11023 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	14/01/2026	9. Reações Adversas Dizeres legais	VP/VPS	Comprimido revestido de 100mg
19/06/2026	0603602266	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/12/2025	1629594/25-3	11107 RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação do prazo de validade do medicamento	25/05/2026	7.Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS	Comprimido revestido de 100mg

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula			Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Apresentações relacionadas
--	--	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	--	--	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	--	9. Reações Adversas	Comprimido revestido de 100mg
							VPS	