

ABRIKAT

Acalabrutinib 100 mg

Capsulas duras

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada capsula dura contiene: Acalabrutinib 100 mg.

Excipientes: celulosa microcristalina silicificada 66 mg, almidón pregelatinizado 66 mg, estearato de magnesio 2 mg, almidón glicolato sódico 6 mg.

Capsula: dióxido de titanio 0,522648 mg, gelatina 60,477352 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásicos. Inhibidor de la protein-quinasa.

Código ATC: L01EL02

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Abrikat está indicado para el tratamiento de:

- Linfoma de células del manto (LCM) que han recibido por lo menos una terapia previa
- Leucemia linfocítica crónica (LLC) o linfoma linfocítico de células pequeñas (LLCP)

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Acalabrutinib es un inhibidor selectivo de la tirosina-quinasa de Bruton (BTK). La BTK es una molécula de señalización de la vía del receptor de antígenos de los linfocitos B (BCR) y de la vía del receptor de citoquinas. En los linfocitos B, la señalización de la BTK da lugar a su supervivencia y la proliferación, y es necesaria para la adhesión, el tráfico y la quimiotaxis celular.

Acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862, forman un enlace covalente con un residuo de cisteína del sitio activo de la BTK, lo que provoca una inactivación irreversible de la enzima con mínimas interacciones por defectos inespecíficos.

Propiedades farmacodinámicas

En pacientes con neoplasias malignas de linfocitos B a quienes se les administraron dosis de 100 mg dos veces al día, provoca la inactivación de las BTK durante todo el intervalo de dosificación recomendado.

Electrofisiología Cardíaca

La administración de acalabrutinib a una dosis supratrapéutica, 4 veces la dosis máxima recomendada, no prolonga el intervalo QT/QTc en ningún grado clínicamente relevante (es decir, ≥ 10 mseg).

Propiedades farmacocinéticas

En sujetos sanos y en pacientes con neoplasias malignas de linfocitos B, Acalabrutinib presenta proporcionalidad en la dosis, y la farmacocinética de acalabrutinib y de ACP-5862 (metabolito) es prácticamente lineal en el intervalo de dosis de 75 a 250 mg. El modelo de farmacocinética poblacional de acalabrutinib y de ACP-5862 es similar en los pacientes con diferentes neoplasias malignas de linfocitos B.

Absorción

La concentración plasmática máxima (Tmax) es de 0,5-1,5 horas para acalabrutinib y de 1 hora para ACP-5862. La biodisponibilidad absoluta es de 25%.

Efecto de los Alimentos

La administración de una dosis única de 75 mg de acalabrutinib (0,75 veces la dosis recomendada) con una comida con alto contenido graso y rica en calorías (aproximadamente 918 calorías, 59 gramos de carbohidratos, 59 gramos de grasa y 39 gramos de proteínas) no afecta la media del ABC. La C_{máx} resultante disminuye 70% y el T_{máx} se retrasa en 1 - 2 horas.

Distribución

La unión reversible de acalabrutinib a las proteínas plasmáticas humanas es de 99%, lo mismo para ACP-5862. La media del volumen de distribución en estado estacionario (V_{ee}) es de aproximadamente 34 L para acalabrutinib.

Biotransformación y Metabolismo

Acalabrutinib es metabolizado principalmente a través de las enzimas del CYP3A y, en menor medida, por la conjugación de glutatión y la hidrólisis de amida. ACP-5862 se identificó como el principal metabolito activo en plasma y se metaboliza principalmente por la oxidación mediada por CYP3A, con una media geométrica de exposición (ABC) de aproximadamente 2 - 3 veces mayor que la exposición de acalabrutinib. La ACP-5862 es aproximadamente un 50% menos potente que acalabrutinib con respecto a la inhibición de la BTK.

Acalabrutinib no inhibe las enzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 o UGT2B7 a concentraciones plasmáticas relevantes y es poco probable que afecte a la eliminación de los sustratos de estas enzimas CYP.

ACP-5862 en concentraciones clínicamente relevantes no inhibe las enzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5, UGT1A1 o UGT2B7 y es poco probable que afecte a la eliminación de los sustratos de estas enzimas CYP.

Interacciones con proteínas transportadoras

Acalabrutinib y ACP-5862 son sustratos de la gp-P y de la BCRP. Sin embargo, en la administración concomitante con inhibidores de la BCRP es poco probable que se produzcan interacciones farmacológicas clínicamente relevantes. La administración concomitante con un inhibidor de OATP1B1/1B3 (600 mg de rifampicina, dosis única) aumentará en 1,2 y 1,4 veces la C_{máx} y el AUC de acalabrutinib, respectivamente, lo que carece de relevancia clínica.

Acalabrutinib y ACP-5862 a concentraciones clínicamente relevantes no inhiben las proteínas gp-P, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 y MATE2-K. A concentraciones clínicamente relevantes, acalabrutinib puede inhibir la BCRP intestinal, mientras que ACP-

5862 puede inhibir la MATE1. Acalabrutinib no inhibe la MATE1, mientras que ACP-5862 a concentraciones clínicamente relevantes no inhibe la BCRP.

Eliminación

La semivida de eliminación terminal ($t_{1/2}$) de acalabrutinib es de 1 a 2 horas. La $t_{1/2}$ del metabolito activo, el ACP-5862, es de 7 horas aproximadamente.

El aclaramiento oral aparente (CL/F) medio es de 134 l/h para acalabrutinib y de 22 l/h para ACP-5862 en pacientes con neoplasias malignas de linfocitos B.

Acalabrutinib en pacientes sanos se elimina en un 84% de la dosis en las heces y el 12%, en la orina; y menos del 2% de la dosis se excreta como acalabrutinib inalterado.

POBLACIONES ESPECIALES

La edad (> 18 años), el sexo, la raza (caucásica, afroamericana) y el peso corporal no tienen efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862.

Población pediátrica

No se han realizado estudios farmacocinéticos con acalabrutinib en pacientes menores de 18 años.

Insuficiencia renal

La eliminación renal de acalabrutinib es mínima. No se reportan diferencias farmacocinéticas clínicamente relevantes en pacientes con insuficiencia renal leve (filtración glomerular estimada [FGe] mediante la fórmula MDRD de 60 a 89 ml/min/1,73 m²) y en pacientes con insuficiencia renal moderada (FGe de 30 a 59 ml/min/1,73 m²) en comparación con pacientes con función renal normal (FGe igual o superior a 90 ml/min/1,73 m²). Se desconoce la farmacocinética de acalabrutinib en pacientes con insuficiencia renal grave (FGe inferior a 29 ml/min/1,73 m²), con insuficiencia renal que requiera diálisis, y pacientes con valores de creatinina superiores a 2,5 veces el LSN del laboratorio local.

Insuficiencia hepática

Acalabrutinib se metaboliza en el hígado. No se registran diferencias clínicamente relevantes entre los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (bilirrubina total entre 1,5 y 3 veces el LSN y cualquier AST) en comparación con los pacientes con función hepática normal (bilirrubina total y AST dentro del LSN).

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

El tratamiento con este medicamento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos.

Posología

La dosis recomendada es de 100 mg de acalabrutinib dos veces al día (equivalente a una dosis diaria total de 200 mg). Consulte el prospecto de obinutuzumab si desea información sobre la dosis recomendada de obinutuzumab.

El intervalo de administración de la dosis es de 12 horas aproximadamente.

El tratamiento con Abrikat debe continuar hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

AJUSTE DE DOSIS

Reacciones adversas

Las modificaciones de la dosis recomendada de Abrikat para reacciones adversas de Grado 3 o superior se proporcionan en la Tabla 1.

Tabla 1: Ajustes de la dosis recomendada en caso de reacciones adversas*

Reacción adversa	Episodio de la reacción adversa	Modificación de la Dosis (Dosis inicial = 100 mg cada 12 hs aproximadamente)
Trombocitopenia de Grado 3 con hemorragia, trombocitopenia de Grado 4	Primero y Segundo	Interrumpa el tratamiento con Abrikat. Una vez que la toxicidad se ha resuelto hasta Grado 1 o al nivel basal, la terapia con Abrikat se puede reanudar a 100 mg dos veces al día.
neutropenia de Grado 4 que dura más de 7 días.	Tercero	Interrumpa el tratamiento con Abrikat. Una vez que la toxicidad se ha resuelto hasta Grado 1 o al nivel basal, la terapia con Abrikat se puede reanudar a 100 mg una vez al día.
Toxicidad no hematológica de Grado 3 o superior.	Cuarto	Suspenda el tratamiento con Abrikat

*Reacciones adversas clasificadas en grados por los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (CTCAE del NCI) versión 4.03.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Se facilitan las recomendaciones relativas al uso de Abrikat con inhibidores e inductores de la CYP3A y reductores del ácido gástrico en Tabla 2.

Tabla 2: Uso con Inhibidores o Inductores del CYP3A y con reductores del ácido gástrico

	Medicamento concomitante	Uso recomendado de Abrikat
Inhibidores de la CYP3A	Inhibidor potente de la CYP3A	Evite el uso concomitante. Si estos inhibidores se administrarán a corto plazo (tales como antiinfecciosos por hasta siete días), interrumpa el tratamiento con Abrikat.
	Inhibidor moderado de la CYP3A	No es necesario ajustar la dosis. Vigilar estrechamente a los pacientes si toman inhibidores moderados de la CYP3A ante posibles reacciones adversas.

	Inhibidor leve de la CYP3A	No es necesario ajustar la dosis.
Inductores de la CYP3A	Inductores potentes de la CYP3A	Evite el uso concomitante.
Reductores del ácido gástrico	Inhibidores de la bomba de protones	Evite el uso concomitante.
	Antagonistas del receptor H2	Tomar Abrikat 2 horas antes (o 10 horas después) de tomar el antagonista del receptor H2.
	Antiácidos	Separar la toma de ambos medicamentos al menos 2 horas antes.

Dosis omitida

Si un paciente olvida tomar una dosis de Abrikat y han pasado más de 3 horas, se debe tomar la siguiente dosis a la hora prevista. No se debe tomar una dosis doble de Abrikat para compensar una dosis olvidada.

POBLACIONES ESPECIALES

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina mayor de 30 ml/min). Se debe mantener la hidratación y vigilar periódicamente la concentración sérica de creatinina. Se debe administrar Abrikat a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min) únicamente si el beneficio es mayor que el riesgo y se debe vigilar estrechamente a los pacientes por si presentaran signos de toxicidad. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave ni en pacientes en diálisis.

Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clase A o B de Child-Pugh o bilirrubina total entre 1,5 y 3 veces el límite superior de la normalidad [LSN] y cualquier valor de AST). Sin embargo, se deben vigilar a los pacientes con insuficiencia hepática moderada por si presentaran signos de toxicidad. No se recomienda el uso de Abrikat en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh o bilirrubina total mayor de 3 veces el LSN y cualquier valor de AST)

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de acalabrutinib en niños y adolescentes de 0 a 18 años de edad. No se dispone de datos.

MODO DE ADMINISTRACION

Oral. Las cápsulas deben tragarse enteras con agua, aproximadamente a la misma hora cada día, con o sin alimentos. Las cápsulas no deben masticarse, disolverse ni abrirse ya que esto puede afectar la absorción del medicamento en el cuerpo.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Hemorragia

Se han producido acontecimientos hemorrágicos graves incluyendo hemorragias digestivas y del sistema nervioso central, algunos con desenlace mortal, en pacientes con neoplasias hematológicas malignas tratados con acalabrutinib en monoterapia o en combinación con obinutuzumab. Estos acontecimientos se notificaron en pacientes con y sin trombocitopenia. En general, los acontecimientos hemorrágicos fueron menos graves, incluidos hematomas y petequias.

No se conoce bien el mecanismo de los acontecimientos hemorrágicos.

Los pacientes tratados con antitrombóticos pueden presentar un mayor riesgo de hemorragia. Hay que tener precaución con los antitrombóticos e intensificar la vigilancia de los signos de hemorragia cuando el uso concomitante sea médicamente necesario. No se debe administrar warfarina u otros antagonistas de la vitamina K de manera concomitante con Abrikat.

Se deben considerar los riesgos y beneficios de la interrupción del tratamiento con Abrikat durante al menos 3 días antes y después de la cirugía.

Infecciones

Se han producido infecciones graves (bacterianas, víricas o fúngicas), incluyendo acontecimientos mortales, en pacientes con neoplasias hematológicas malignas tratados con acalabrutinib en monoterapia o en combinación con obinutuzumab. Estas infecciones ocurren mayoritariamente en ausencia de neutropenia de Grado 3 o 4, con infección neutropénica (2%). Se han notificado infecciones por reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) y del virus del herpes zóster (VHZ), aspergilosis y leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Reactivación vírica

Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes en tratamiento con acalabrutinib. Antes de iniciar el tratamiento con Abrikat debe comprobarse si existe infección por el virus de la hepatitis B (VHB). Si el paciente presenta serología positiva para la hepatitis B, se debe consultar a un hepatólogo antes de iniciar el tratamiento y se supervisará y atenderá al paciente siguiendo las directrices médicas locales para evitar la reactivación de la hepatitis B.

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), incluyendo acontecimientos mortales, tras el uso de acalabrutinib en el contexto de un tratamiento inmunodepresor previo o concomitante. Los médicos deben tener en cuenta la LMP en el diagnóstico diferencial de los pacientes con signos o síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales nuevos o que hayan empeorado. Ante una sospecha de LMP se deben realizar las evaluaciones diagnósticas oportunas y suspender el tratamiento con Abrikat hasta descartar LMP.

En caso de duda, se considerará la derivación a un neurólogo y la realización de las pruebas diagnósticas adecuadas para la LMP, incluyendo resonancia magnética preferiblemente con

contraste, análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) para detectar ADN del virus JC y evaluaciones neurológicas repetidas.

En los pacientes con mayor riesgo de infecciones oportunistas se considerará la profilaxis conforme a las normas asistenciales. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección e instaurar tratamiento según indicación médica.

Citopenias

Se han producido citopenias de Grado 3 o 4 aparecidas durante el tratamiento, como neutropenia, anemia y trombocitopenia, en pacientes con neoplasias hematológicas malignas tratados con acalabrutinib en monoterapia o en combinación con obinutuzumab. La vigilancia con hemograma completo se hará según indicación médica.

Segundas neoplasias malignas primarias

Se han producido segundas neoplasias malignas primarias, incluidos cánceres cutáneos y extracutáneos, en pacientes con neoplasias hematológicas malignas tratados con acalabrutinib en monoterapia o en combinación con obinutuzumab. Se han notificado frecuentemente cánceres de piel. Hay que vigilar a los pacientes para detectar la aparición de cáncer de piel y aconsejar medidas de protección frente a la exposición solar.

Fibrilación auricular

Se han producido casos de fibrilación o aleteo auricular en pacientes con neoplasias hematológicas malignas tratados con acalabrutinib en monoterapia o en combinación con obinutuzumab. Se debe vigilar la aparición de síntomas de fibrilación o aleteo auricular (p. ej., palpitaciones, mareo, síncope, dolor torácico, disnea) y obtener un ECG según indicación médica. A los pacientes que presenten fibrilación auricular durante el tratamiento con Abrikat, se les debe realizar una evaluación minuciosa del riesgo de enfermedad tromboembólica. En pacientes con alto riesgo de enfermedad tromboembólica, se debe considerar un tratamiento estrictamente controlado con anticoagulantes y opciones de tratamiento alternativas a Abrikat.

Otros medicamentos

La administración conjunta de inhibidores potentes de la CYP3A con Abrikat puede aumentar la exposición a acalabrutinib y, en consecuencia, el riesgo de toxicidad. Por el contrario, la administración concomitante con inductores de la CYP3A puede hacer que se reduzca la exposición a acalabrutinib y, en consecuencia, aumentar el riesgo de falta de eficacia. Se debe evitar el uso concomitante con inhibidores potentes de la CYP3A. Si estos inhibidores se van a usar durante un periodo corto (p. ej., antiinfecciosos durante un máximo de siete días), se debe interrumpir el tratamiento con Abrikat.

En el caso de que se tenga que utilizar un inhibidor moderado de la CYP3A, se vigilará estrechamente a los pacientes por si presentaran signos de toxicidad. Se debe evitar el uso concomitante con inductores potentes de la CYP3A debido al riesgo de falta de eficacia.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

Acalabrutinib y su metabolito activo se metabolizan principalmente a través de la enzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4), y ambas sustancias son sustratos de la gp-P y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP).

Principios activos que pueden aumentar la concentración plasmática de acalabrutinib **Inhibidores de la CYP3A/gp-P**

Se debe evitar el uso concomitante con inhibidores de la CYP3A/gp-P. Si se van a utilizar inhibidores de la CYP3A/gp-P (p. ej., ketoconazol, conivaptán, claritromicina, indinavir, itraconazol, ritonavir, telaprevir, posaconazol, voriconazol) durante un periodo corto, se debe interrumpir el tratamiento con Abrikat

No se requiere ajuste de dosis de acalabrutinib en combinación con inhibidores moderados de la CYP3A. Hay que monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar reacciones adversas.

Principios activos que pueden disminuir la concentración plasmática de acalabrutinib **Inductores del CYP3A**

Se debe evitar el uso concomitante con inductores potentes de la actividad del CYP3A (p. ej., fenitoína, rifampicina, carbamazepina). Se debe evitar el tratamiento concomitante con la Hierba de San Juan, que puede reducir de manera impredecible la concentración plasmática de acalabrutinib.

Medicamentos reductores del ácido gástrico

La solubilidad de acalabrutinib disminuye a medida que aumenta el pH. La administración concomitante de acalabrutinib con un antiácido (1 g de carbonato cálcico) en sujetos sanos redujo el AUC de acalabrutinib en un 53%. La administración conjunta con un inhibidor de la bomba de protones (40 mg de omeprazol durante 5 días) redujo el AUC del acalabrutinib en un 43%.

En caso de que sea necesario un tratamiento para reducir la acidez, se administrará un antiácido (p. ej., carbonato cálcico) o un antagonista del receptor H2 (p. ej., ranitidina o famotidina). Cuando se utilicen antiácidos, se debe separar la toma de ambos medicamentos al menos 2 horas. En el caso de los antagonistas del receptor H2, se debe tomar Abrikat 2 horas antes (o 10 horas después) de tomar el antagonista de los receptores H2.

Dada la larga duración del efecto de los inhibidores de la bomba de protones, es posible que la separación de la dosis con estos medicamentos no elimine la interacción con Abrikat y por lo tanto, se debe evitar el uso concomitante.

Principios activos cuya concentración plasmática puede verse alterada por Abrikat **Sustratos del CYP3A**

Según los datos in vitro, no se puede descartar que acalabrutinib es un inhibidor de la CYP3A4 a nivel intestinal y podría aumentar la exposición de los sustratos CYP3A4 que son sensibles al metabolismo intestinal de CYP3A. Se debe tener precaución si se coadministra acalabrutinib con sustratos de CYP3A4 de rango terapéutico estrecho administrados por vía oral (por ej., ciclosporina, ergotamina, pimozida).

Efecto de acalabrutinib sobre los sustratos del CYP1A2

Los estudios in vitro indican que acalabrutinib es inductor del CYP1A2. La administración concomitante de acalabrutinib con sustratos del CYP1A2 (p. ej., teofilina o cafeína) puede reducir su exposición.

Efectos de acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862, sobre los sistemas de transporte de fármacos

Acalabrutinib, mediante la inhibición de la BCRP intestinal, puede aumentar la exposición a los sustratos de la BCRP (p. ej., metotrexato) que se administren de forma concomitante. Para minimizar la posibilidad de que se produzca interacción en el tracto Gastrointestinal (GI), los sustratos orales de la BCRP que tengan un rango terapéutico estrecho, como metotrexato, deben tomarse al menos 6 horas antes o después de acalabrutinib.

El ACP-5862, mediante la inhibición de la MATE1, puede aumentar la exposición a los sustratos de la MATE1 (p. ej., metformina) que se administren conjuntamente. En los pacientes que reciban concomitantemente medicamentos cuya eliminación depende de la MATE1 (p. ej., metformina) se debe vigilar la aparición de signos de cambios en la tolerabilidad como resultado del aumento de la exposición al medicamento concomitante mientras reciben Abrikat.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Mujeres en edad fértil

Se debe indicar a las mujeres en edad fértil que no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento con Abrikat.

Embarazo

No existen datos o son limitados sobre el uso de acalabrutinib en mujeres embarazadas. Según los resultados de estudios en animales, la exposición a acalabrutinib durante el embarazo puede suponer un riesgo para el feto. Se observó distocia (parto difícil o prolongado) en la rata y la administración a conejas embarazadas se asoció con crecimiento fetal reducido.

No se debe usar Abrikat durante el embarazo a menos que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con acalabrutinib.

Lactancia

Se desconoce si acalabrutinib se excreta en la leche materna. No existen datos sobre el efecto de acalabrutinib en el lactante ni en la producción de leche materna. Acalabrutinib y su metabolito activo estaban presentes en la leche de ratas lactantes. No se puede excluir un riesgo para el lactante. Se aconseja a las madres evitar la lactancia durante el tratamiento con Abrikat y hasta 2 días después de recibir la última dosis.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre el efecto de Abrikat en la fertilidad humana. En un estudio con acalabrutinib, en ratas de ambos sexos, no se observaron efectos adversos sobre los parámetros de fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Abrikat sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, durante el tratamiento con acalabrutinib se han notificado casos de fatiga y mareo, y se debe aconsejar a los pacientes que experimenten estos síntomas que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que hayan desaparecido.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas (COS) de MedDRA. Dentro de cada clase de órganos y sistemas, las reacciones adversas al medicamento se presentan en orden decreciente de frecuencia. Además, la categoría de

frecuencia de cada RAM se define como sigue: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1 de Reacciones adversas* en pacientes con neoplasias hematológicas tratados con acalabrutinib en monoterapia (n=1040)

Clasificación por órganos y sistemas	Término MedDRA	Frecuencia Global (todos los grados CTCAE)	Frecuencia de los CTCAE Grado ≥ 3 †
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior	Muy frecuentes (22%)	0,8%
	Sinusitis	Muy frecuentes (10,7%)	0,3%
	Neumonía	Frecuentes (8,7%)	5,1%
	Infección del tracto urinario	Frecuentes (8,5%)	1,5%
	Nasofaringitis	Frecuentes (7,4%)	0%
	Bronquitis	Frecuentes (7,6%)	0,3%
	Infecciones virales por herpes†	Frecuentes (5,9%)	0,7%
	Infecciones por Aspergillus†	Poco Frecuentes (0,5%)	0,4%
	Reactivación de hepatitis B	Poco Frecuentes (0,1%)	0,1%
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	Segunda neoplasia maligna primaria†	Muy Frecuentes (12,2%)	4,1%
	Cáncer de piel distinto del melanoma†	Frecuentes (6,6%)	0,5%
	SNM excepto cáncer de piel distinto del melanoma†	Frecuentes (6,5%)	3,8%
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia†	Muy frecuentes (15,7%)	14,2%
	Anemia†	Muy frecuentes (13,8%)	7,8%
	Trombocitopenia†	Frecuentes	4,8%

Clasificación por órganos y sistemas	Término MedDRA	Frecuencia Global (todos los grados CTCAE)	Frecuencia de los CTCAE Grado ≥ 3†
		(8,9%)	
	Linfocitosis	Poco frecuentes (0,3%)	0,2%
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Síndrome de lisis tumoral	Poco frecuentes (0,5%)	0,4%
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Muy frecuentes (37,8%)	1,1%
	Mareo	Muy frecuentes (13,4%)	0,2%
Trastornos cardíacos	Fibrilación/aleteo auricular †	Frecuentes (4,4%)	1,3%
Trastornos vasculares	Hematomas † Contusión Petequias Equimosis	Muy frecuentes (34,1%) Muy frecuentes (21,7%) Muy frecuentes (10,7%) Frecuentes (6,3%)	0% 0% 0% 0%
	Hemorragia/hematoma † Hemorragia gastrointestinal Hemorragia intracraneal	Muy frecuentes (12,6%) Frecuentes (2,3%) Frecuentes (1%)	1,8% 0,6% 0,5%
	Hipertensión †	Frecuentes (7,6%)	3,5%
	Epistaxis	Frecuentes (7%)	0,3%
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuentes (36,7%)	2,6%
	Náuseas	Muy frecuentes (21,7%)	1,2%
	Estreñimiento	Muy frecuentes (14,5%)	0,1%
	Vómitos	Muy frecuentes (13,3%)	0,9%
	Dolor abdominal†	Muy frecuentes	1%

Clasificación por órganos y sistemas	Término MedDRA	Frecuencia Global (todos los grados CTCAE)	Frecuencia de los CTCAE Grado ≥ 3†
		(12,5%)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción†	Muy frecuentes (20,3%)	0,6%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético†	Muy frecuentes (33,1%)	1,5%
	Artralgia	Muy frecuentes (19,1%)	0,7%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Muy frecuentes (21,3%)	1,7%
	Astenia	Frecuentes (5,3%)	0,8%
Exploraciones complementarias (Hallazgos basados en los resultados de las pruebas)	Disminución de la hemoglobina	Muy frecuentes (42,6%)	10,1%
	Disminución del recuento absoluto de neutrófilos	Muy frecuentes (41,8%)	20,7%
	Disminución de las plaquetas	Muy frecuentes (31,1%)	6,9%

*Según los Criterios de Terminología Común para Acontecimientos Adversos del National Cancer Institute (CTCAE del NCI), versión 4.03. †Incluye varios términos de reacciones adversas.

Tabla 2 de Reacciones adversas* en pacientes con neoplasias malignas hematológicas tratados con acalabrutinib en combinación (n = 223)

Clasificación por órganos y sistemas	Término MedDRA	Frecuencia Global (todos los grados CTCAE)	Frecuencia de los CTCAE Grado ≥ 3†
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior	Muy frecuentes (31,4%)	1,8%
	Sinusitis	Muy frecuentes (15,2%)	0,4%
	Nasofaringitis	Muy frecuentes (13,5%)	0,4%
	Infección del tracto urinario	Muy frecuentes (13%)	0,9%
	Neumonía	Muy frecuentes (10,8%)	5,4%
	Bronquitis	Frecuentes (9,9%)	0%

Clasificación por órganos y sistemas	Término MedDRA	Frecuencia Global (todos los grados CTCAE)	Frecuencia de los CTCAE Grado ≥ 3†
	Infecciones virales por herpes†	Frecuentes (6,7%)	1,3%
	Leucoencefalopatía multifocal progresiva	Poco frecuentes (0,4%)	0,4%
	Reactivación de la hepatitis B	Poco frecuentes (0,9%)	0,1%
	Infecciones por Aspergillus†	Muy raras (0%)	0%
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	Segunda neoplasia maligna primaria†	Muy frecuentes (13%)	4,0% 0,4% 3,6%
	Cáncer de piel distinto del melanoma†	Frecuentes (7,6%)	
	SNM excepto cáncer de piel distinto del melanoma†	Frecuentes (6,3%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia†	Muy frecuentes (31,8%)	30%
	Trombocitopenia†	Muy frecuentes (13,9%)	9%
	Anemia†	Muy frecuentes (11,7%)	5,8%
	Linfocitosis	Poco frecuentes (0,4%)	0,4%
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Síndrome de lisis tumoral±	Poco frecuentes (1,8%)	1,3%
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Muy frecuentes (43%)	0,9%
	Mareo	Muy frecuentes (23,8%)	0%
Trastornos cardíacos	Fibrilación/aleteo auricular†	Frecuentes (3,1%)	0,9%
Trastornos vasculares	Hematoma†	Muy frecuentes (38,6%)	0%
	Contusión		0%
	Petequias	Muy frecuentes (27,4%)	0%
	Equimosis	Muy frecuentes (11,2%)	0%
		Frecuentes (3,1%)	

Clasificación por órganos y sistemas	Término MedDRA	Frecuencia Global (todos los grados CTCAE)	Frecuencia de los CTCAE Grado ≥ 3†
	Hemorragia/hematoma† Hemorragia gastrointestinal Hemorragia intracraneal	Muy frecuentes (17,5%) Frecuentes (3,6%) Poco frecuentes (0,9%)	1,3% 0,9% 0%
	Epistaxis	Frecuentes (8,5%)	0%
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuentes (43,9%)	4,5%
	Náuseas	Muy frecuentes (26,9%)	0%
	Estreñimiento	Muy frecuentes (20,2%)	0%
	Vómitos	Muy frecuentes (19,3%)	0,9%
	Dolor abdominal†	Muy frecuentes (14,8%)	1,3%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción†	Muy frecuentes (30,9%)	1,8%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético†	Muy frecuentes (44,8%)	2,2%
	Artralgia	Muy frecuentes (26,9%)	1,3%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Muy frecuentes (30,5%)	1,8%
	Astenia	Frecuentes (7,6%)	0,4%
Exploraciones complementarias (Hallazgos basados en los resultados de las pruebas)	Disminución del recuento absoluto de neutrófilos	Muy frecuentes (57,4%)	35%
	Disminución de plaquetas	Muy frecuentes (46,2%)	10,8%
	Disminución de la hemoglobina	Muy frecuentes (43,9%)	9%

*Según los Criterios de Terminología Común para Acontecimientos Adversos del National Cancer Institute (CTCAE del NCI), versión 4.03. †Incluye varios términos de reacciones adversas. ‡ Presentado como valores de grado de CTCAE.

NOTIFICACION DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha técnica que está en la página web del ANMAT

"<http://www.anmat.gob.ar/farmacovigilancia/notificar>" o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

SOBREDOSIS

En caso de sobredosis, se deben adoptar las medidas de soporte habituales como, por ejemplo, eliminar del tubo digestivo el producto no absorbido, proceder a la vigilancia clínica e instaurar el tratamiento de soporte, en su caso. La eliminación de Acalabrutinib durante una sesión de hemodiálisis de 4 horas fue insignificante. No se espera que Acalabrutinib se elimine mediante diálisis peritoneal.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247

Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 60 cápsulas duras.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 60.285

www.eczane.com.ar

Laprida 43 – Avellaneda, Provincia de Buenos Aires.

Tel: (011) 5263-9727

Dirección Técnica: Farmacéutico José Luis Cambiaso.

Elaborado en: Laprida 43 – Avellaneda.

LABORATORIO ECZANE PHARMA SA.

Última revisión: Noviembre 2025.