1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Calquence 100 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di acalabrutinib (come acalabrutinib maleato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compressa arancione, 7,5 x 13 mm, ovale, biconvessa, con impresso "ACA 100" su un lato e liscia sul lato opposto.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Calquence in monoterapia o in associazione a obinutuzumab è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfocitica cronica (LLC) non trattata in precedenza.

Calquence in associazione a venetoclax con o senza obinutuzumab è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfocitica cronica (LLC) non trattata in precedenza.

Calquence in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfocitica cronica (LLC) che hanno ricevuto almeno una precedente terapia.

Calquence in associazione a bendamustina e rituximab (BR) è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma a cellule mantellari (MCL) non trattato in precedenza non eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali (ASCT).

Calquence in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma a cellule mantellari (MCL) recidivante o refrattario non precedentemente trattati con un inibitore della tirosin-chinasi di Bruton (BTK).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con questo medicinale deve essere avviato e supervisionato da un medico con esperienza nell'uso di medicinali antitumorali.

Posologia

La dose raccomandata di Calquence in monoterapia o in associazione ad altri medicinali di acalabrutinib è di 100 mg due volte al giorno (equivalente a una dose giornaliera totale di 200 mg).

L'intervallo tre le dosi di Calquence è di circa 12 ore.

Per i regimi di trattamento in associazione, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di ciascun medicinale per le informazioni sul dosaggio (per i dettagli sui regimi di trattamento in associazione, vedere paragrafo 5.1).

Calquence in monoterapia o in associazione ad obinutuzumab

Il trattamento con Calquence in monoterapia o in associazione ad obinutuzumab deve essere continuato fino a progressione della malattia o a tossicità inaccettabile.

Calquence in associazione a venetoclax con o senza obinutuzumab

Il trattamento con Calquence in associazione a venetoclax con o senza obinutuzumab deve essere continuato fino a progressione della malattia, tossicità inaccettabile o fino al completamento dei 14 cicli di trattamento (ogni ciclo è di 28 giorni).

Calquence deve essere somministrato il Giorno 1 del Ciclo 1 per un totale di 14 cicli. Venetoclax deve essere somministrato il Giorno 1 del Ciclo 3 per un totale di 12 cicli, iniziando da 20 mg e aumentando settimanalmente a 50 mg, 100 mg, 200 mg e infine 400 mg.

Se Calquence è somministrato in associazione a venetoclax e obinutuzumab, obinutuzumab deve essere somministrato alla dose di 100 mg il Giorno 1 del Ciclo 2, seguita da 900 mg che possono essere somministrati il Giorno 1 o il Giorno 2. Somministrare obinutuzumab alla dose di 1 000 mg il Giorno 8 ed il Giorno 15 del Ciclo 2, seguiti da 1 000 mg il Giorno 1 dei Cicli da 3 a 7. Obinutuzumab è somministrato per un totale di 6 cicli.

Calquence in associazione a bendamustina e rituximab

Calquence deve essere somministrato il Giorno 1 del Ciclo 1 (ogni ciclo è di 28 giorni) fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile. Bendamustina deve essere somministrata alla dose di 90 mg/m^2 nei Giorni 1 e 2 di ogni ciclo per un totale di 6 cicli. Rituximab deve essere somministrato alla dose di 375 mg/m^2 il Giorno 1 di ogni ciclo per un totale di 6 cicli. I pazienti che raggiungono una risposta (risposta parziale [*partial response*-PR] o risposta completa [*complete response*-CR]) dopo i primi 6 cicli, possono ricevere un trattamento di mantenimento con rituximab a 375 mg/m^2 il Giorno 1 di ogni altro ciclo per un massimo di 12 dosi aggiuntive, a partire dal Ciclo 8 fino al Ciclo 30.

<u>Aggiustamenti della dose</u>

Reazioni avverse

Le modifiche alla dose raccomandata di Calquence per reazioni avverse di Grado ≥ 3 in pazienti che ricevono Calquence in monoterapia, Calquence in associazione a obinutuzumab e Calquence in associazione a venetoclax con o senza obinutuzumab sono riportate nella Tabella 1.

Le modifiche alla dose raccomandata di Calquence per reazioni avverse di Grado ≥ 3 in pazienti che ricevono Calquence in associazione a bendamustina e rituximab sono riportate nella Tabella 2.

Tabella 1. Aggiustamenti della dose raccomandata per reazioni avverse*

Reazione avversa	**Comparsa di reazione avversa**	**Modifica della dose** (dose iniziale = 100 mg ogni 12 ore circa)
.Trombocitopenia di Grado 3 con emorragia .Trombocitopenia di Grado 4 .Neutropenia di Grado 4 che dura più di 7 giorni .Tossicità non ematologiche di Grado 3 o superiore	Prima e seconda	Interrompere Calquence. Una volta che la tossicità si è risolta al Grado 1 o al basale, Calquence può essere ripreso a 100 mg circa ogni 12 ore.
	Terza	Interrompere Calquence. Una volta che la tossicità si è risolta al Grado 1 o al basale, Calquence può essere ripreso con una frequenza ridotta di 100 mg una volta al giorno.
	Quarta	Interrompere permanentemente Calquence.

*Reazioni avverse classificate in base alla versione 5.0 ai Criteri comuni di terminologia per gli eventi avversi del National Cancer Institute (NCI-CTCAE).

Tabella 2. Aggiustamenti della dose raccomandata per reazioni avverse* di Grado ≥ 3 in pazienti che ricevono Calquence in associazione a bendamustina e rituximab

Reazione avversa	**Modifica della dose di bendamustina** †	**Modifica della dose di Calquence**
Neutropenia	In caso di neutropenia di Grado 3 o Grado 4‡: Interrompere bendamustina. Una volta che la tossicità si è risolta al Grado ≤ 2 o al livello basale, bendamustina può essere ripresa alla dose di 70 mg/m^2. Interrompere permanentemente bendamustina se è necessaria un'ulteriore riduzione della dose.	In caso di neutropenia di Grado 4 che dura da più di 7 giorni, interrompere Calquence. Una volta che la tossicità si è risolta al Grado ≤ 2 o al livello basale, Calquence può essere ripreso alla dose iniziale (alla prima reazione avversa che si verifica) o ad una frequenza ridotta di 100 mg una volta al giorno (alla seconda e alla terza reazione avversa che si verifica). Interrompere permanentemente Calquence alla quarta comparsa di reazione avversa.
Trombocitopenia	In caso di trombocitopenia di Grado 3 o Grado 4: Interrompere bendamustina. Una volta che la tossicità si è risolta al Grado ≤ 2 o al livello basale, bendamustina può essere ripresa alla dose di 70 mg/m^2. Interrompere permanentemente bendamustina se è necessaria un'ulteriore riduzione della dose.	In caso di trombocitopenia di Grado 3 con sanguinamento significativo o di Grado 4, interrompere Calquence. Una volta che la tossicità si è risolta al Grado ≤ 2 o al livello basale, Calquence può essere ripreso alla dose iniziale (alla prima reazione avversa che si verifica) o ad una frequenza ridotta di 100 mg una volta al giorno (alla seconda e alla terza che si verifica). Interrompere permanentemente Calquence alla terza comparsa di reazione avversa per trombocitopenia con sanguinamento significativo. Interrompere permanentemente Calquence alla quarta comparsa di reazione avversa.

Reazione avversa	Modifica della dose di bendamustina †	Modifica della dose di Calquence
Altre tossicità ematologiche di Grado 4§ o tossicità ingestibile di Grado 3	Interrompere bendamustina. Una volta che la tossicità si è risolta al Grado ≤ 2 o al livello basale, bendamustina può essere ripresa alla dose di 70 mg/m^2. Interrompere permanentemente bendamustina se è necessaria un'ulteriore riduzione della dose.	Interrompere Calquence. Una volta che la tossicità si è risolta al Grado ≤ 2 o al livello basale, Calquence può essere ripreso alla dose iniziale (alla prima reazione avversa che si verifica) o ad una frequenza ridotta di 100 mg una volta al giorno (alla seconda e alla terza reazione avversa che si verifica). Interrompere permanentemente Calquence alla quarta comparsa di reazione avversa.
Tossicità non ematologiche di Grado 3 o superiore	Interrompere bendamustina. Una volta che la tossicità si è risolta al Grado 1 o al livello basale, bendamustina può essere ripresa alla dose di 70 mg/m^2. Interrompere permanentemente bendamustina se è necessaria un'ulteriore riduzione della dose.	Interrompere Calquence. Una volta che la tossicità si è risolta al Grado 2 o al basale, Calquence può essere ripreso alla dose iniziale (alla prima reazione avversa che si verifica) o ad una frequenza ridotta di 100 mg una volta al giorno (alla seconda reazione avversa che si verifica). Interrompere permanentemente Calquence alla terza comparsa di reazione avversa.

*Reazioni avverse classificate in base alla versione 4.03 dei Criteri comuni di terminologia per gli eventi avversi del National Cancer Institute (NCI-CTCAE).
†Per qualsiasi tossicità non elencata in questa tabella, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto locale di bendamustina.
‡ Considerare l'utilizzo di fattori di crescita mieloidi prima di modificare la dose di bendamustina.
§ La linfopenia di Grado 4 è un risultato atteso per il trattamento con bendamustina e rituximab. La modifica della dose a causa della linfopenia è attesa solo se considerata clinicamente importante dagli sperimentatori, ad esempio infezioni associate ricorrenti.
¶La dose può essere nuovamente aumentata a discrezione del medico se il paziente tollera una dose ridotta per ≥ 4 settimane

Fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di ciascuno dei medicinali usati in associazione a Calquence per ulteriori informazioni sulla gestione delle tossicità.

Interazioni

Le raccomandazioni riguardo l'uso di Calquence con inibitori o induttori del CYP3A sono forniti nella Tabella 3 (vedere paragrafo 4.5).

Tabella 3. Uso con inibitori o induttori del CYP3A

	Medicinale somministrato in concomitanza	Uso raccomandato di Calquence
Inibitori del CYP3A	Inibitore forte del CYP3A	Evitare l'uso concomitante. Se questi inibitori sono usati per un breve periodo (come gli antinfettivi, per un massimo di sette giorni), interrompere Calquence.
	Inibitore moderato del CYP3A	Nessun aggiustamento della dose. Monitorare i pazienti attentamente per verificare la presenza di reazioni avverse in caso di assunzione di inibitori moderati del CYP3A.
	Inibitore lieve del CYP3A	Nessun aggiustamento della dose.
Induttori del CYP3A	Induttore forte del CYP3A	Evitare l'uso concomitante.

Le compresse di acalabrutinib possono essere co-somministrate con agenti riducenti l'acidità gastrica (inibitori della pompa protonica, antagonisti del recettore H2, antiacidi), a differenza delle capsule di acalabrutinib che mostrano un assorbimento compromesso quando somministrate con agenti riducenti l'acidità gastrica (vedere paragrafo 4.5).

Dose dimenticata

Se il paziente dimentica di assumere una dose di Calquence per più di 3 ore, il paziente deve essere istruito di assumere la dose successiva all'ora normalmente programmata. Non deve essere assunta una dose doppia di Calquence per compensare la dose dimenticata.

Popolazioni speciali

Anziani

Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti anziani (età ≥65 anni) (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è stato condotto alcuno studio specifico in pazienti con compromissione renale. Pazienti con compromissione renale lieve o moderata sono stati trattati in studi clinici con Calquence. Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata (clearance della creatinina superiore a 30 mL/min). È necessario mantenere l'idratazione e monitorare periodicamente i livelli di creatinina nel siero. Calquence deve essere somministrato ai pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina < 30 mL/min) solo se il beneficio supera il rischio e questi pazienti devono essere monitorati attentamente per verificare la presenza di segni di tossicità. Non vi sono dati relativi a pazienti con compromissione renale severa o a pazienti in dialisi (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (Child-Pugh A, Child-Pugh B o bilirubina totale tra 1,5-3 volte il limite superiore della norma

[ULN] e qualsiasi valore di AST). Tuttavia, i pazienti con compromissione epatica moderata devono essere attentamente monitorati per verificare la presenza di segni di tossicità. Si raccomanda di non utilizzare Calquence in pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh C o bilirubina totale >3 volte l'ULN e qualsiasi valore di AST) (vedere paragrafo 5.2).

Cardiopatia severa

I pazienti con malattia cardiovascolare severa sono stati esclusi dagli studi clinici su Calquence.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Calquence nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Calquence è per uso orale. Le compresse devono essere deglutite intere con acqua all'incirca alla stessa ora ogni giorno, con o senza cibo (vedere paragrafo 4.5). Le compresse non devono essere masticate, disciolte o divise.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Emorragia

Eventi emorragici maggiori, tra cui emorragia a carico del sistema nervoso centrale ed emorragia gastrointestinale, alcuni con esito fatale, si sono manifestati in pazienti con malattie ematologiche maligne, trattati con Calquence in monoterapia e in associazione ad altri medicinali. Questi eventi si sono manifestati in pazienti con e senza trombocitopenia. Nel complesso, gli eventi di sanguinamento sono stati eventi meno severi e hanno incluso lividura e petecchie (vedere paragrafo 4.8).

Il meccanismo degli eventi di sanguinamento non è ben compreso.

I pazienti trattati con agenti antitrombotici potrebbero essere esposti a un rischio maggiore di emorragia. Si deve usare cautela con gli agenti antitrombotici e prendere in considerazione un monitoraggio aggiuntivo per verificare la presenza di segni di sanguinamento qualora l'uso concomitante dovesse rendersi clinicamente necessario. Warfarin o altri antagonisti della vitamina K non devono essere somministrati contemporaneamente a Calquence.

Prendere in considerazione il rapporto rischio-beneficio derivante dalla sospensione di Calquence per almeno 3 giorni pre- e post-intervento chirurgico.

Infezioni

Infezioni gravi (batteriche, virali o micotiche), compresi eventi fatali, si sono manifestate in pazienti con malattie ematologiche trattati con Calquence in monoterapia e in associazione ad altri medicinali. Queste infezioni si sono manifestate prevalentemente in assenza di neutropenia, con infezione neutropenica riferita nel 10,1%dei pazienti trattati in monoterapia e nel 26,8% dei pazienti trattati con la terapia di associazione. Si sono manifestate infezioni dovute alla riattivazione del virus dell'epatite B (HBV) e al

virus dell'herpes zoster (HSV), ad aspergillosi e a leucoencefalopatia multifocale progressiva (LMP) (vedere paragrafo 4.8).

Riattivazione virale

Sono stati segnalati casi di riattivazione dell'epatite B in pazienti trattati con Calquence. La sierologia dell'epatite B (HBV) deve essere valutata prima di iniziare il trattamento con Calquence. Se i pazienti presentano una sierologia positiva per l'epatite B, prima dell'inizio del trattamento deve essere consultato un epatologo e il paziente deve essere monitorato e gestito secondo gli standard medici locali per prevenire la riattivazione dell'epatite B.

Sono stati segnalati casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (LMP), anche fatali, in seguito all'uso di Calquence nel contesto di una terapia immunosoppressiva precedente o concomitante. I medici devono prendere in considerazione la LMP nella diagnosi differenziale in pazienti con segni o sintomi neurologici, cognitivi o comportamentali nuovi o in peggioramento. Se si sospetta la presenza di LMP, devono essere effettuate le opportune valutazioni diagnostiche e il trattamento con Calquence deve essere sospeso fino all'esclusione della LMP. In caso di dubbi, è necessario rivolgersi a un neurologo e prendere in considerazione misure diagnostiche appropriate per la LMP, tra cui la RMI, preferibilmente con mezzo di contrasto, il test del liquido cerebrospinale (LCS) per il DNA virale del virus JC e la ripetizione delle valutazioni neurologiche.

Prendere in considerazione la profilassi secondo lo standard di cura nei pazienti che sono a maggior rischio di infezioni opportunistiche. Monitorare i pazienti per verificare la presenza di segni e sintomi di infezione e trattare come medicalmente appropriato.

Citopenie

Citopenie di Grado 3 o 4 emergenti dal trattamento, tra cui neutropenia, anemia e trombocitopenia, si sono manifestate in pazienti con malattie ematologiche maligne trattati con Calquence in monoterapia e in associazione ad altri medicinali. Monitorare l'emocromo completo quando clinicamente indicato (vedere paragrafo 4.8).

Seconda malignità primitiva

Seconde malignità primitive, tra cui i tumori della pelle e quelli non cutanei, si sono manifestate in pazienti con malattie ematologiche maligne, trattati con Calquence in monoterapia e in associazione a ad altri medicinali. Sono stati comunemente riportati tumori della pelle. Monitorare i pazienti per verificare la comparsa di tumori della pelle e consigliare una protezione in caso di esposizione al sole (vedere paragrafo 4.8).

Fibrillazione atriale

Fibrillazione/flutter atriale si è manifestata/o in pazienti con malattie ematologiche maligne trattati con Calquence in monoterapia e in associazione ad altri medicinali. Monitorare per verificare la presenza di sintomi (ad es., palpitazioni, capogiro, sincope, dolore toracico, dispnea) di fibrillazione atriale e di flutter atriale ed effettuare un ECG quando clinicamente indicato (vedere paragrafi 4.5 e 4.2). Nei pazienti che sviluppano fibrillazione atriale durante la terapia con Calquence, deve essere effettuata una valutazione approfondita del rischio di malattia tromboembolica. Nei pazienti ad alto rischio di malattia tromboembolica si deve prendere in considerazione un trattamento strettamente controllato con anticoagulanti e opzioni terapeutiche alternative a Calquence.

Sindrome da lisi tumorale

La sindrome da lisi tumorale (*Tumour Lysis Syndrome*-TLS) è stata segnalata in pazienti in terapia con Calquence. I pazienti considerati a rischio di TLS (ad es., presenza di malattia *bulky* al basale) devono essere valutati per il possibile rischio di TLS e strettamente monitorati come clinicamente indicato.

Malattia polmonare interstiziale/polmonite

La malattia polmonare interstiziale (*Interstitial Lung Disease*-ILD)/polmonite è stata segnalata in pazienti trattati con Calquence in associazione a bendamustina e rituximab nel MCL. Monitorare i pazienti per i sintomi polmonari indicativi di ILD/polmonite (ad es. tosse, dispnea o ipossia) e gestire ILD/polmonite come clinicamente indicato.

Altri medicinali

La co-somministrazione di forti inibitori del CYP3A con Calquence potrebbe portare ad un aumento dell'esposizione ad acalabrutinib e, di conseguenza, ad un maggiore rischio di tossicità. Al contrario, la co-somministrazione di induttori del CYP3A potrebbe determinare un'esposizione inferiore ad acalabrutinib e, conseguentemente, un rischio di mancanza di efficacia. L'uso concomitante di forti inibitori CYP3A deve essere evitato. Se questi inibitori sono utilizzati per un breve periodo (come anti infettivi per un massimo di 7 giorni) il trattamento con Calquence deve essere interrotto. I pazienti devono essere attentamente monitorati per verificare la presenza di segni di tossicità nel caso sia necessario usare un moderato inibitore del CYP3A (vedere paragrafi 4.2 e 4.5). L'uso concomitante di un forte induttore del CYP3A4 deve essere evitato a causa del rischio di mancanza di efficacia.

Calquence contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Acalabrutinib e il suo metabolita attivo sono metabolizzati principalmente dall'enzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4) ed entrambe le sostanze sono substrati della proteina P-gp e della proteina di resistenza al cancro della mammella (BCRP).

Sostanze attive che possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di acalabrutinib

Inibitori del CYP3A/P-gp

La somministrazione concomitante con un forte inibitore del CYP3A/P-gp (itraconazolo 200 mg una volta al giorno per 5 giorni) ha aumentato la C_{max} e l'AUC di acalabrutinib rispettivamente di 3,9 volte e 5,0 volte nei soggetti sani (N=17).

L'uso concomitante di forti inibitori del CYP3A/P-gp deve essere evitato. Se sono utilizzati forti inibitori del CYP3A/*P-gp* per un breve periodo (ad es., ketoconazolo, conivaptan, claritromicina, indinavir, itraconazolo, ritonavir, telaprevir, posaconazolo, voriconazolo), il trattamento con Calquence deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.2).

La co-somministrazione con inibitori moderati del CYP3A (400 mg di fluconazolo come dose singola o 200 mg di isavuconazolo come dose ripetuta per 5 giorni) in soggetti sani ha aumentato la C_{max} e l'AUC di acalabrutinib da 1,4 volte a 2 volte mentre la C_{max} e l'AUC del metabolita attivo ACP-5862 sono diminuite da 0,65 volte a 0,88 volte rispetto a quando acalabrutinib è stato somministrato da solo. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose in associazione con inibitori moderati del CYP3A. Monitorare attentamente i pazienti per le reazioni avverse (vedere paragrafo 4.2).

Sostanze attive che possono ridurre le concentrazioni plasmatiche di acalabrutinib

Induttori del CYP3A

La somministrazione concomitante di un forte induttore del CYP3A (600 mg di rifampicina una volta al giorno per 9 giorni) ha ridotto la C_{max} e l'AUC di acalabrutinib rispettivamente del 68% e del 77% nei soggetti sani (N=24).

L'uso concomitante di forti induttori di attività del CYP3A (ad esempio, fenitoina, rifampicina, carbamazepina) deve essere evitato. Il trattamento concomitante con erba di S. Giovanni (iperico, *Hypericum perforatum* L.), che potrebbe ridurre in modo imprevedibile le concentrazioni plasmatiche di acalabrutinib, deve essere evitato.

Medicinali riduttori dell'acidità gastrica

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di acalabrutinib quando una compressa di acalabrutinib da 100 mg è stata utilizzata in concomitanza con un inibitore della pompa protonica (rabeprazolo 20 mg due volte al giorno per 3 giorni). Le compresse di acalabrutinib possono essere co-somministrate con agenti riducenti l'acido gastrico (inibitori della pompa protonica, antagonisti del recettore H2, antiacidi), a differenza delle capsule di acalabrutinib che mostrano un assorbimento compromesso quando somministrate con agenti riducenti l'acidità gastrica.

Principi attivi le cui concentrazioni plasmatiche possono essere alterate da Calquence

Substrati del CYP3A

Sulla base dei dati *in vitro*, non si può escludere che acalabrutinib sia un inibitore del CYP3A4 a livello intestinale e possa aumentare l'esposizione dei substrati del CYP3A4 sensibili al metabolismo intestinale del CYP3A. Si deve prestare attenzione se si somministra acalabrutinib in concomitanza con i substrati del CYP3A4 con uno stretto intervallo terapeutico, somministrati per via orale (ad es., ciclosporina, ergotamina, pimozide).

Effetto di acalabrutinib sui substrati del CYP1A2

Gli studi *in vitro* indicano che acalabrutinib induce il CYP1A2. La somministrazione concomitante di acalabrutinib con i substrati del CYP1A2 (ad es., teofillina, caffeina) può ridurre la loro esposizione.

Effetti di acalabrutinib e del suo metabolita attivo, ACP-5862, sui sistemi di trasporto del medicinale

Acalabrutinib può aumentare l'esposizione ai substrati della BCRP somministrati in concomitanza (ad es., metotrexato) mediante inibizione della BCRP intestinale (vedere paragrafo 5.2). Per ridurre al minimo il potenziale di interazione nel tratto gastrointestinale (GI), i substrati della BCRP a stretto intervallo terapeutico per via orale, come il metotrexato, devono essere assunti almeno 6 ore prima o dopo l'assunzione di acalabrutinib.

ACP-5862 può aumentare l'esposizione ai substrati co-somministrati di MATE1 (ad es., metformina) mediante l'inibizione di MATE1 (vedere paragrafo 5.2). I pazienti che assumono medicinali concomitanti con predisposizione dipendente da MATE1 (ad es., metformina) devono essere monitorati per verificare la presenza di segni di modificata tollerabilità a seguito di una maggiore esposizione al medicinale concomitante mentre ricevono Calquence.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono essere informate della necessità di evitare il concepimento di un figlio mentre ricevono Calquence.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di acalabrutinib in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Sulla base dei risultati di studi sugli animali, potrebbe esserci un rischio per il feto a causa dell'esposizione ad acalabrutinib durante la gravidanza. È stata osservata distocia (travaglio difficile o prolungato) nel ratto e la somministrazione a conigli gravidi è stata associata a una ridotta crescita fetale (vedere paragrafo 5.3).

Calquence non deve essere usato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna non richiedano un trattamento con acalabrutinib.

Allattamento

Non è noto se acalabrutinib sia escreto nel latte materno. Non esistono dati sull'effetto di acalabrutinib sul neonato allattato al seno o sulla produzione di latte. Acalabrutinib e il suo metabolita attivo erano presenti nel latte delle femmine di ratto in allattamento. Il rischio per i neonati allattati al seno non può essere escluso. Si consiglia alle madri che allattano di non allattare durante il trattamento con Calquence e nei 2 giorni successivi all'assunzione dell'ultima dose.

Fertilità

Non esistono dati relativi all'effetto di Calquence sulla fertilità umana. In uno studio non clinico con acalabrutinib condotto su ratti di sesso maschile e femminile non sono stati osservati effetti avversi sui parametri della fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Calquence non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, durante il trattamento con acalabrutinib, sono state segnalate stanchezza e capogiri e ai pazienti che manifestano questi sintomi deve essere consigliato di non guidare o usare macchinari fino a quando i sintomi non si attenuano.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Calquence in monoterapia

Dei 1 478 pazienti trattati con Calquence in monoterapia, le reazioni avverse al farmaco (*adverse drug reactions*-ADRs) più comuni (≥ 20%) di qualsiasi grado sono state: infezione, diarrea, cefalea, dolore muscoloscheletrico, lividura, tosse, artralgia, stanchezza, nausea ed eruzione cutanea. Le reazioni avverse da farmaco più comunemente segnalate (≥ 5%) di Grado ≥ 3 sono state: infezione, leucopenia, neutropenia, anemia, seconda malignità primitiva, e trombocitopenia.

Calquence in associazione ad obinutuzumab

Dei 223 pazienti trattati con Calquence in associazione ad obinutuzumab, le reazioni avverse al farmaco (ADRs) più comuni (≥ 20%) di qualsiasi grado segnalate nei pazienti sono state: infezione, dolore muscoloscheletrico, diarrea, cefalea, leucopenia, neutropenia, tosse, stanchezza, artralgia, nausea, capogiri e stipsi. Le reazioni avverse da farmaco più comunemente segnalate (≥ 5%) di Grado ≥ 3 sono state: leucopenia, neutropenia, infezione, trombocitopenia e anemia.

Calquence in associazione a venetoclax

Dei 291 pazienti trattati con Calquence in associazione a venetoclax, le reazioni avverse al farmaco (ADRs) più comuni (≥ 20%) di qualsiasi grado sono state infezioni, neutropenia, cefalea, lividura, diarrea e dolore muscoloscheletrico. La reazione avversa da farmaco più comunemente segnalata (≥ 5%) di Grado ≥ 3 è stata la neutropenia.

Calquence in associazione a venetoclax e obinutuzumab

Dei 284 pazienti trattati con Calquence in associazione a venetoclax e obinutuzumab, le reazioni avverse al farmaco (ADRs) più comuni (≥ 20%) di qualsiasi grado sono state infezioni, neutropenia, cefalea, lividura, diarrea, nausea e dolore muscoloscheletrico. Le reazioni avverse da farmaco più comunemente segnalate (≥ 5%) di Grado ≥ 3 sono state neutropenia e trombocitopenia.

Calquence in associazione a bendamustina e rituximab

Dei 297 pazienti trattati con Calquence in associazione a bendamustina e rituximab, le reazioni avverse al farmaco (ADRs) più comuni (≥ 20%) di qualsiasi grado sono state: neutropenia, nausea, eruzione cutanea, diarrea, dolore muscoloscheletrico, cefalea, stanchezza, vomito, stipsi, anemia e trombocitopenia. Le reazioni avverse al farmaco più comunemente segnalate (≥ 5%) di Grado ≥ 3 sono state: neutropenia, eruzione cutanea, trombocitopenia, anemia, infezione polmonare, seconde malignità primitive, ipertensione e seconde malignità primitive ad esclusione di quella cutanea non-melanoma.

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti tabelle presentano le reazioni avverse al farmaco (ADRs) identificate negli studi clinici con pazienti che ricevono Calquence in monoterapia o in terapia di associazione per malattie ematologiche maligne. La durata mediana del trattamento con Calquence in monoterapia nell'insieme dei dati raccolti è stata di 38,2 mesi. La durata mediana del trattamento con Calquence in pazienti trattati con Calquence in associazione a bendamustina e rituximab è stata di 28,6 mesi. La durata mediana del trattamento con

Calquence in pazienti trattati con Calquence in associazione a venetoclax con o senza obinutuzumab è stata di 12,9 mesi.

Le reazioni avverse ai farmaci (ADRs) sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi (*system organ class*-SOC) secondo MedDRA. All'interno di ogni classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse al farmaco sono ordinate per frequenza, con le reazioni più frequenti indicate per prime. Inoltre, per ogni reazione avversa al farmaco (ADR) viene definita la corrispondente categoria di frequenza come: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1 000, < 1/100); raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000); molto raro (< 1/10 000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun raggruppamento di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di severità decrescente.

Tabella 4. Reazioni avverse al farmaco* di pazienti con malattie ematologiche maligne trattati con acalabrutinib in monoterapia (N=1 478)

SOC secondo MedDRA	Termine MedDRA	Tutti i Gradi (%)	Grado ≥ 3* (%)
Infezioni ed infestazioni	Infezione delle vie respiratorie superiori	Molto comune (25,8)	1,2
	Infezione polmonare	Molto comune (15,8)	8,7
	Sinusite	Molto comune (11,4)	0,4
	Infezione delle vie urinarie	Comune (9,9)	1,8
	Bronchite	Comune (9,7)	0,6
	Infezioni da herpes virus†	Comune (9,1)	0,9
	Nasofaringite	Comune (8,3)	0
	Infezioni da aspergillus†	Non comune (0,7)	0,6
	Riattivazione di epatite B	Non comune (0,4)	0,3
Tumori benigni, maligni e non specificati	Seconda malignità primitiva (SPM)†	Molto comune (17,6)	6,7
	Tumore maligno della cute non-melanoma†	Comune (9,9)	1,4
	Seconda malignità primitiva, ad esclusione di quella cutanea non-melanoma†	Comune (9,7)	5,5
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia†	Molto comune (19,4)	17,5
	Anemia†	Molto comune (17,1)	9,5
	Trombocitopenia†	Molto comune (11,5)	6,2
	Linfocitosi	Non comune (0,5)	0,3
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Sindrome da lisi tumorale	Non comune (0,5)	0,4
	Cefalea	Molto comune (36,5)	1,2

SOC secondo MedDRA	Termine MedDRA	Tutti i Gradi (%)	Grado ≥ 3* (%)
Patologie del sistema nervoso	Capogiro	Molto comune (13,9)	0,1
Patologie cardiache	Fibrillazione/flutter atriale†	Comune (7,4)	2,3
Patologie vascolari	Lividura† Contusione Petecchie Ecchimosi	Molto comune (30,9) Molto comune (20,7) Comune (8,9) Comune (5,7)	0 0 0 0
	Emorragia/ematoma† Emorragia gastrointestinale Emorragia intracranica	Molto comune (16,3) Non comune (0,9) Non comune (0,1)	3,2 0,7 0,1
	Ipertensione†	Molto comune (11,9)	4,9
	Epistassi	Comune (8,0)	0,3
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Molto comune (36,7)	2,6
	Nausea	Molto comune (21,8)	0,8
	Stipsi	Molto comune (15,2)	0,1
	Dolore addominale†	Molto comune (14,5)	1,2
	Vomito	Molto comune (14,0)	0,7
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea†	Molto comune (20,3)	0,9
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore muscoloscheletrico†	Molto comune (31,9)	1,8
	Artralgia	Molto comune (24,0)	0,9
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza	Molto comune (23,6)	2,0
	Edema periferico†	Molto comune (18,3)	0,5
	Astenia	Comune (7,0)	0,9
Esami diagnostici§ (esiti basati sui risultati dei test)	Emoglobina diminuita±	Molto comune (47,4)	10,8
	Conta assoluta dei neutrofili diminuita±	Molto comune (43,9)	24,0
	Piastrine diminuite±	Molto comune (36,9)	9,5

*In base alla versione 4.03 dei Criteri comuni di terminologia per gli eventi avversi del National Cancer Institute (NCI-CTCAE).

†Include un termine multiplo di reazione avversa.

±Indica l'incidenza degli esiti di laboratorio, non degli eventi avversi segnalati.

§Presentato come valori di grado CTCAE

Tabella 5. Reazioni avverse al farmaco* di pazienti con malattie ematologiche maligne trattati con acalabrutinib in terapia di associazione (N=1 095)

	Calquence + Obinutuzumab N=223		Calquence + BR N=297		Calquence + venetoclax N=291		Calquence + venetoclax + obinutuzumab N=284	
SOC e Termine secondo MedDRA	**Tutti i Gradi (%)**	**Grado ≥ 3* (%)**	**Tutti i Gradi (%)**	**Grado ≥ 3* (%)**	**Tutti i Gradi (%)**	**Grado ≥ 3* (%)**	**Tutti i Gradi (%)**	**Grado ≥ 3* (%)**
Infezioni and infestazioni								
Infezione delle vie respiratorie superiori	Molto comune (31,4)	1,8	Molto comune(18,2)	0,3	Comune (8,2)	0,3	Comune (6,3)	0
Sinusite	Molto comune (15,2)	0,4	Comune (6,4)	0	Comune (2,7)	0	Comune (2,5)	0
Nasofaringite	Molto comune (13,5)	0,4	Comune (5,4)	0	Comune (1,4)	0	Comune (1,1)	0
Infezione delle vie urinarie	Molto comune (13)	0,9	Molto comune (11,1)	1,7	Comune (3,1)	0	Comune (6,0)	0,4
Infezione polmonare	Molto comune (10,8)	5,4	Molto comune (16,2)	8,8	Comune (3,8)	1,4	Comune (5,3)	3,9
Bronchite	Comune (9,9)	0	Comune (6,4)	0,3	Comune (2,1)	0	Comune (2,5)	0
Infezioni da herpes virus †	Comune (6,7)	1,3	Molto comune (12,8)	1,0	Comune (4,8)	0	Comune (3,5)	0,4
Leucoencefalopatia multifocale progressiva	Non comune (0,4)	0,4	Non nota	0	Non nota	0	Non nota	0
Riattivazione di epatite B	Non comune (0,9)	0,1	Comune (1,3)	0,3	Non nota	0	Non nota	0
Infezioni da aspergillus †	Non nota	0	Non comune (0,3)	0,3	Non nota	0	Non comune (0,4)	0,4
Tumori benigni, maligni e non specificati								
Seconda malignità primitiva (SPM)†	Molto comune (13)	4,0	Molto comune (17,8)	7,4	Comune (5,2)	1,7	Comune (4,2)	1,8
Tumore maligno della cute non-melanoma†	Comune (7,6)	0,4	Molto comune (11,1)	2,0	Comune (3,1)	0	Comune (1,8)	0,4
Seconda malignità primitiva, ad esclusione di quella cutanea non melanoma†	Comune (6,3)	3,6	Comune (9,8)	5,4	Comune (2,7)	1,7	Comune (2,5)	1,4

Patologie del sistema emolinfopoietico								
Neutropenia†	Molto comune (31,8)	30	Molto comune (54,9)	50,2	Molto comune (37,1)	32,3	Molto comune (50,4)	46,1
Trombocitopenia†	Molto comune (13,9)	9	Molto comune (22,9)	9,8	Comune (5,8)	2,1	Molto comune (12,3)	9,2
Anemia†	Molto comune (11,7)	5,8	Molto comune (24,2)	9,4	Comune (6,9)	3,8	Comune (4,6)	2,1
Linfocitosi	Non comune (0,4)	0,4	Non comune (0,7)	0	Non nota	0	Non comune (0,7)	0,4
Disturbi del metabolismo e della nutrizione								
Sindrome da lisi tumorale	Comune (1,8)	1,3	Comune (1,3)	1,3	Non comune (0,3)	0,3	Non comune (0,4)	0,4
Patologie del sistema nervoso								
Cefalea	Molto comune (43)	0,9	Molto comune (30,3)	1,3	Molto comune (35,1)	1,4	Molto comune (28,2)	0,4
Capogiro	Molto comune (23,8)	0	Molto comune (14,5)	0,7	Comune (5,5)	0	Comune (6,7)	0
Patologie cardiache								
Fibrillazione/flutter atriale†	Comune (3,1)	0,9	Comune (6,7)	4,0	Non comune (0,7)	0,3	Comune (2,1)	0,7
Patologie vascolari								
Lividura†	Molto comune (38,6)	0 0 0 0	Molto comune (14,1)	0,3	Molto comune (20,6)	0	Molto comune (21,8)	0
Contusione	Molto comune (27,4)		Molto comune (11,1)	0	Molto comune (14,1)	0	Molto comune (16,2)	0
Petecchie	Molto comune (11,2)		Comune (2,0)	0	Comune (4,8)	0	Comune (5,3)	0
Ecchimosi	Comune (3,1)		Comune (3,0)	0,3	Comune (2,7)	0	Comune (3,9)	0
Emorragia/ematoma†	Molto comune (17,5)	1,3	Molto comune (15,5)	1,0	Comune (8,9)	0,7	Comune (8,5)	1,1
Emorragia gastrointestinale	Comune (3,6)	0,9	Non comune (0,3)	0	Non comune (0,7)	0,3	Non nota	0
Emorragia intracranica	Non comune (0,9)	0	Non nota	0	Non nota	0	Non nota	0

Ipertensione[†]	Molto comune (13,5)	3,6	Molto comune (12,5)	5,7	Comune (4,1)	2,7	Comune (3,9)	2,1
Epistassi	Comune (8,5)	0	Comune (2,7)	0	Comune (1,7)	0	Comune (4,2)	0
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche								
Polmonite[±]	-	-	Comune (2,4)	0,3	-	-	-	-
Patologie gastrointestinali								
Diarrea	Molto comune (43,9)	4,5	Molto comune (37,4)	3,0	Molto comune (32,6)	1,7	Molto comune (36,3)	1,4
Nausea	Molto comune (26,9)	0	Molto comune (42,8)	1,3	Molto comune (14,8)	0	Molto comune (21,8)	0,7
Stipsi	Molto comune (20,2)	0	Molto comune (24,6)	1,0	Comune (6,5)	0,3	Comune (8,1)	0
Vomito	Molto comune (19,3)	0,9	Molto comune (25,6)	0,7	Comune (5,5)	0	Comune (6,7)	0
Dolore addominale[†]	Molto comune (14,8)	1,3	Molto comune (12,1)	2,0	Comune (7,9)	1,0	Comune (8,1)	0,7
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo								
Eruzione cutanea[†]	Molto comune (30,9)	1,8	Molto comune (39,1)	9,8	Molto comune (12,0)	0,3	Molto comune (16,2)	1,1
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo								
Dolore muscoloscheletrico[†]	Molto comune (44,8)	2,2	Molto comune (34,3)	3,7	Molto comune (24,1)	0,7	Molto comune (21,8)	1,1
Artralgia	Molto comune (26,9)	1,3	Molto comune (17,5)	0,7	Molto comune (12,7)	1,0	Molto comune (10,9)	0,4
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione								
Stanchezza	Molto comune (30,5)	1,8	Molto comune (29,3)	2,7	Molto comune (14,8)	0,3	Molto comune (14,4)	0
Astenia	Comune (7,6)	0,4	Molto comune (10,4)	1,0	Comune (4,1)	0	Comune (3,2)	0
Esami diagnostici[¶]								
Conta assoluta dei neutrofili diminuita[§]	Molto comune (57,4)	35	Molto comune (76,8)	56,6	Molto comune (78,0)	38,1	Molto comune (81,7)	53,5
Piastrine diminuite[§]	Molto comune (46,2)	10,8	Molto comune (69,4)	17,8	Molto comune (42,6)	5,2	Molto comune (54,9)	13,7
Emoglobina diminuita[§]	Molto comune (43,9)	9	Molto comune (79,5)	10,8	Molto comune (34,7)	6,5	Molto comune (45,8)	3,5
Alanina aminotransferasi aumentata[‡]	-	-	Comune (9,1)	4,4	-	-	-	-

Aspartato aminotransferasi aumentata‡	-	-	Comune (8,1)	3,0	-	-	-	-

* In base alla versione 4.03 dei Criteri comuni di terminologia per gli eventi avversi del National Cancer Institute (NCI-CTCAE).
†Include termini multipli di reazione avversa
±È stato segnalato un evento con esito fatale.
§Indica l'incidenza degli esiti di laboratorio, non degli eventi avversi segnalati.
¶Presentato come valori di grado CTCAE.
‡Reazione avversa solo per il braccio Calquence + BR nello studio ECHO.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Infezioni gravi quando si trattano pazienti con Calquence in associazione a venetoclax con o senza obinutuzumab

Dei 291 pazienti trattati con Calquence in associazione a venetoclax, infezioni severe (Grado ≥ 3) sono state segnalate nel 12,4% dei pazienti (polmonite da COVID-19 o COVID-19 sono state segnalate con maggiore frequenza). Infezioni fatali si sono verificate nel 3,1% dei pazienti (polmonite da COVID-19 o COVID-19 sono state segnalate con maggiore frequenza).

Dei 284 pazienti trattati con Calquence in associazione e venetoclax e obinutuzumab, infezioni severe (Grado ≥ 3) sono state segnalate nel 23,6% dei pazienti (polmonite da COVID-19 o COVID-19 sono state segnalate con maggiore frequenza). Infezioni fatali si sono verificate nel 5,6% dei pazienti (polmonite da COVID-19 o COVID-19 sono state segnalate con maggiore frequenza).

Interruzione permanente e riduzione della dose a causa delle reazioni avverse

Dei 1 478 pazienti trattati con Calquence in monoterapia, l'interruzione permanente dovuta a reazioni avverse è stata segnalata nel 14,6% dei pazienti. Tra le reazioni avverse principali figuravano infezione polmonare, trombocitopenia e diarrea. Le riduzioni della dose dovute a reazioni avverse sono state segnalate nel 5,9% dei pazienti. Tra le reazioni avverse principali figuravano la riattivazione di epatite B, sepsi e diarrea.

Dei 223 pazienti trattati con Calquence in associazione ad obinutuzumab, l'interruzione permanente di Calquence dovuta a reazioni avverse è stata segnalata nel 10,8% dei pazienti. Tra le reazioni avverse principali figuravano polmonite, trombocitopenia e diarrea. Le riduzioni della dose dovute a reazioni avverse sono state segnalate nel 6,7% dei pazienti. Tra le reazioni avverse principali figuravano neutropenia, diarrea e vomito.

Dei 291 pazienti trattati con Calquence in associazione a venetoclax, l'interruzione permanente di Calquence dovuta a reazioni avverse è stata segnalata nel 7,6% dei pazienti e una riduzione della dose di Calquence dovuta a reazioni avverse è stata segnalata nel 5,8% dei pazienti. Tra le reazioni avverse principali che hanno portato all'interruzione permanente figuravano polmonite da COVID-19 e COVID-19 e la reazione avversa che ha portato alla riduzione della dose è stata la neutropenia.

Dei 284 pazienti trattati con Calquence in associazione a venetoclax e obinutuzumab, l'interruzione permanente di Calquence dovuta a reazioni avverse è stata segnalata nel 13,7% dei pazienti e riduzioni della dose di Calquence dovute a reazioni avverse sono state segnalate nel 6,3% dei pazienti. Tra le reazioni avverse principali che hanno portato all'interruzione permanente figuravano polmonite da COVID-19 e COVID-19 e la reazione avversa che ha portato alla riduzione della dose è stata la neutropenia.

Dei 297 pazienti trattati con Calquence in associazione a bendamustina e rituximab, l'interruzione permanente di Calquence a causa di reazioni avverse è stata segnalata nel 42,8% dei pazienti. Tra le principali reazioni avverse figuravano COVID-19, polmonite da COVID-19, neutropenia e infezione polmonare. Riduzioni della dose a causa di reazioni avverse sono state segnalate nel 10,1% dei pazienti. Tra le reazioni avverse principali figuravano neutropenia e nausea.

Anziani

Dei 1 478 pazienti arruolati negli studi clinici di Calquence in monoterapia, il 42% aveva un'età superiore ai 65 e inferiore ai 75 anni e il 20,6% aveva un'età pari o superiore ai 75 anni. Non sono state osservate differenze clinicamente significative in termini di sicurezza o efficacia tra i pazienti di età ≥ 65 anni e più giovani.

Dei 223 pazienti arruolati negli studi clinici di Calquence in terapia di associazione con obinutuzumab, il 47% aveva un'età superiore ai 65 e inferiore ai 75 anni e il 26% aveva un'età pari o superiore ai 75 anni. Non sono state osservate differenze clinicamente significative in termini di sicurezza o efficacia tra i pazienti di età ≥ 65 anni e più giovani.

Dei 291 pazienti trattati con Calquence in associazione con venetoclax, il 28,9% aveva un'età superiore ai 65 e inferiore ai 75 anni e il 4,5% aveva un'età pari o superiore ai 75 anni. Non sono state osservate differenze clinicamente significative in termini di sicurezza o efficacia tra i pazienti di età ≥ 65 anni e più giovani.

Dei 284 pazienti trattati con Calquence in associazione con venetoclax e obinutuzumab, il 24% aveva un'età superiore ai 65 e inferiore ai 75 anni e il 6,3% aveva un'età pari o superiore ai 75 anni. Non sono state osservate differenze clinicamente significative in termini di sicurezza o efficacia tra i pazienti di età ≥ 65 anni e più giovani.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Non esiste un trattamento specifico per il sovradosaggio di acalabrutinib e i sintomi dovuti al sovradosaggio non sono stati stabiliti. In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere attentamente monitorati per rilevare segni o sintomi di reazioni avverse e predisporre il trattamento sintomatico appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, inibitori della chinasi proteica, codice ATC: L01EL02.

Meccanismo d'azione

Acalabrutinib è un inibitore selettivo della tirosin-chinasi di Bruton (BTK). La BTK è una molecola delle vie di trasduzione del segnale del recettore dell'antigene dei linfociti B (BCR) e del recettore delle citochine. Nei linfociti B, il segnale trasmesso dalla BTK si traduce nella sopravvivenza e nella proliferazione dei linfociti B ed è necessaria per l'adesione, la migrazione e la chemiotassi cellulare.

Acalabrutinib e il suo metabolita attivo, ACP-5862, formano un legame covalente con un residuo cisteinico nel sito attivo della BTK, portando all'inattivazione irreversibile della BTK con interazioni minime off-target.

Effetti farmacodinamici

In pazienti con neoplasie maligne dei linfociti B trattati con acalabrutinib 100 mg due volte al giorno, l'occupazione mediana ≥ 95% allo stato stazionario della BTK nel sangue periferico si è mantenuta per oltre 12 ore, con conseguente inattivazione della BTK in tutto l'intervallo di dosaggio raccomandato.

Elettrofisiologia cardiaca

L'effetto di acalabrutinib sull'intervallo QTc è stato valutato in 46 soggetti ambosessi sani in uno studio sul QT, randomizzato, in doppio cieco, con placebo e controlli positivi. Ad una dose sovraterapeutica, 4 volte la dose massima raccomandata, Calquence non ha prolungato l'intervallo QT/QTc in nessuna misura clinicamente rilevante (ad es., non maggiore di o uguale a 10 ms) (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.3).

Efficacia e sicurezza clinica

Pazienti con LLC non trattata in precedenza

Calquence in monoterapia o in associazione ad obinutuzumab

La sicurezza e l'efficacia di Calquence in monoterapia o in associazione ad obinutuzumab nella LLC non trattata in precedenza sono state valutate in uno studio di Fase 3, randomizzato, multicentrico, in aperto (ELEVATE-TN) su 535 pazienti. I pazienti hanno ricevuto Calquence in associazione a obinutuzumab, Calquence in monoterapia oppure obinutuzumab associato a clorambucile. Nello studio ELEVATE-TN, sono stati inclusi pazienti di età pari o superiore ai 65 anni o di età compresa tra i 18 e i 65 anni con condizioni mediche concomitanti, il 27,9% dei pazienti presentava una CrCl < 60 mL/min. Dei pazienti di età < 65 anni, il 16,1% presentava un punteggio CIRS-G mediano pari a 8. Lo studio ha consentito ai pazienti di ricevere agenti antitrombotici. I pazienti che richiedevano terapia anticoagulante con warfarin o antagonisti della vitamina K equivalenti sono stati esclusi.

I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1:1 in 3 bracci per ricevere

- Calquence più obinutuzumab (Calquence+G): Calquence 100 mg è stato somministrato due volte al giorno a partire dal Ciclo 1 Giorno 1 fino alla progressione della malattia o a tossicità inaccettabile. Obinutuzumab è stato somministrato a partire dal Ciclo 2 Giorno 1 per un massimo di 6 cicli di trattamento. Obinutuzumab 1 000 mg è stato somministrato nei Giorni 1 e 2 (100 mg il Giorno 1 e 900 mg il Giorno 2), 8 e 15 del Ciclo 2 seguito da 1 000 mg il Giorno 1 dei Cicli da 3 a 7. Ogni Ciclo era costituito da 28 giorni.
- Calquence in monoterapia: Calquence 100 mg è stato somministrato due volte al giorno fino alla progressione della malattia o a tossicità inaccettabile.
- Obinutuzumab più clorambucile (GClb): Obinutuzumab e clorambucile sono stati somministrati per un massimo di 6 cicli di trattamento. Obinutuzumab 1 000 mg è stato somministrato nei Giorni 1 e

2 (100 mg il Giorno 1 e 900 mg il Giorno 2), 8 e 15 del Ciclo 1 seguito da 1 000 mg il Giorno 1 dei Cicli da 2 a 6. Clorambucile 0,5 mg/kg è stato somministrato nei Giorni 1 e 15 dei Cicli da 1 a 6. Ogni Ciclo era costituito da 28 giorni.

I pazienti sono stati stratificati sulla base dello stato di mutazione da delezione 17p (presenza *versus* assenza), del *performance status* ECOG (0 o 1 *versus* 2) e della regione geografica (Nord America ed Europa occidentale *versus* altre aree). Dopo la progressione confermata della malattia, 45 pazienti randomizzati al braccio con GClb sono passati a Calquence in monoterapia. La Tabella 6 riassume i dati demografici e le caratteristiche della malattia al basale della popolazione in studio.

Tabella 6. Caratteristiche dei pazienti al basale nei pazienti (ELEVATE-TN) con LLC precedentemente non trattata

Caratteristica	**Calquence + obinutuzumab N=179**	**Calquence in monoterapia N=179**	**Obinutuzumab + clorambucile N=177**
Età, anni; mediana (intervallo)	70 (41-88)	70 (44-87)	71 (46-91)
Soggetti di sesso maschile; %	62	62	59,9
Caucasici; %	91,6	95	93,2
Performance status ECOG 0-1; %	94,4	92,2	94,4
Tempo mediano dalla diagnosi (mesi)	30,5	24,4	30,7
Massa mediastinica con linfonodi ≥5 cm; %	25,7	38	31,1
Categoria citogenetica/FISH; %			
Delezione 17p	9,5	8,9	9
Delezione 11q	17,3	17,3	18,6
Mutazione TP53	11,7	10,6	11,9
IGHV non mutato	57,5	66,5	65,5
Cariotipo complesso (≥3 anomalie)	16,2	17,3	18,1
Stadio 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

L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival*, PFS) del braccio Calquence+G rispetto al braccio con GClb, valutata da un Comitato di revisione indipendente (*Independent Review Committee*-IRC) secondo i criteri del Workshop internazionale sulla leucemia linfocitica cronica (IWCLL) del 2008, considerando anche la linfocitosi correlata al trattamento (Cheson 2012). Con un follow-up mediano di 28,3 mesi, la PFS secondo l'IRC ha indicato una riduzione statisticamente significativa del 90% del rischio di progressione della malattia o di decesso per pazienti affetti da LLC non trattata precedentemente nel braccio Calquence+G rispetto al braccio con GClb. I risultati di efficacia sono presentati nella Tabella 7.

Tabella 7. Risultati di efficacia in seguito alla valutazione IRC in pazienti con LLC (ELEVATE-TN)

	Calquence + obinutuzumab N=179	**Calquence in monoterapia N=179**	**Obinutuzumab + clorambucile N=177**
Sopravvivenza libera da progressione*			

	Calquence + obinutuzumab N=179	Calquence in monoterapia N=179	Obinutuzumab + clorambucile N=177
Numero di eventi (%)	14 (7,8)	26 (14,5)	93 (52,5)
PD, n (%)	9 (5)	20 (11,2)	82 (46,3)
Decessi (%)	5 (2,8)	6 (3,4)	11 (6,2)
Mediana (IC al 95%), mesi	NR	NR (34,2-NR)	22,6 (20,2-27,6)
HR[†] (IC al 95%)	0,10 (0,06-0,17)	0,20 (0,13-0,30)	-
P-value	< 0,0001	< 0,0001	-
Stima a 24 mesi, % (IC al 95%)	92,7 (87,4-95,8)	87,3 (80,9-91,7)	46,7 (38,5-54,6)
Sopravvivenza globale (*Overall survival*, OS)[a]			
Decessi (%)	9 (5)	11 (6,1)	17 (9,6)
Hazard Ratio (IC al 95%)[†]	0,47 (0,21-1,06)	0,60 (0,28-1,27)	-
Miglior tasso di risposta complessiva[*] (CR + CRi + nPR + PR)			
ORR, n (%) (IC al 95%)	168 (93,9) (89,3-96,5)	153 (85,5) (79,6-89,9)	139 (78,5) (71,9-83,9)
P-value	< 0,0001	0,0763	-
CR, n (%)	23 (12,8)	1 (0,6)	8 (4,5)
CRi, n (%)	1 (0,6)	0	0
nPR, n (%)	1 (0,6)	2 (1,1)	3 (1,7)
PR, n (%)	143 (79,9)	150 (83,8)	128 (72,3)

IC=intervallo di confidenza; HR=Hazard Ratio; NR=non raggiunto; CR=risposta completa; CRi=risposta completa con recupero incompleto della conta ematica; nPR=risposta parziale nodulare; PR=risposta parziale.

[*]Secondo la valutazione dell'IRC

[†]Basato sul modello stratificato di Cox a rischi proporzionali

[a]OS mediana non raggiunta per entrambi i bracci.

I risultati della PFS per Calquence con o senza obinutuzumab sono stati coerenti tra i sottogruppi, inclusi quelli ad alto rischio. Nella popolazione LLC ad alto rischio (delezione 17p, delezione 11q, mutazione TP53 o IGHV non mutata), gli HR della PFS di Calquence con o senza obinutuzumab rispetto a obinutuzumab più clorambucile erano rispettivamente pari a 0,08 (IC al 95% [0,04-0,15]) e 0,13 (IC al 95% [0,08-0,21]).

Tabella 8. Analisi di sottogruppo della PFS (Studio ELEVATE-TN)

	Calquence in monoterapia			Calquence+G		
	N	**Hazard Ratio**	**IC al 95%**	**N**	**Hazard Ratio**	**IC al 95%**
Tutti i soggetti	179	0,20	(0,13-0,30)	179	0,10	(0,06-0,17)
Del 17p						
Sì	19	0,20	(0,06-0,64)	21	0,13	(0,04-0,46)
No	160	0,20	(0,12-0,31)	158	0,09	(0,05-0,17)
Mutazione TP53						
Sì	19	0,15	(0,05-0,46)	21	0,04	(0,01-0,22)
No	160	0,20	(0,12-0,32)	158	0,11	(0,06-0,20)

	Calquence in monoterapia			Calquence+G		
	N	**Hazard Ratio**	**IC al 95%**	**N**	**Hazard Ratio**	**IC al 95%**
Del 17p e/o mutazione TP53						
Sì	23	0,23	(0,09-0,61)	25	0,10	(0,03-0,34)
No	156	0,19	(0,11-0,31)	154	0,10	(0,05-018)
Mutazione IGHV						
Mutato	58	0,69	(0,31-1,56)	74	0,15	(0,04-0,52)
Non mutato	119	0,11	(0,07-0,19)	103	0,08	(0,04-0,16)
Del 11q						
Sì	31	0,07	(0,02-0,22)	31	0,09	(0,03-0,26)
No	148	0,26	(0,16-0,41)	148	0,10	(0,05-0,20)
Cariotipo complesso						
Sì	31	0,10	(0,03-0,33)	29	0,09	(0,03-0,29)
No	117	0,27	(0,16-0,46)	126	0,11	(0,05-0,21)

Con i dati a lungo termine, il follow-up mediano è stato di 58,2 mesi per il braccio Calquence+G, 58,1 mesi per il braccio Calquence e 58,2 mesi per il braccio GClb. La PFS mediana valutata dallo sperimentatore per Calquence+G e Calquence in monoterapia non è stata raggiunta ed era di 27,8 mesi nel braccio GClb. Al momento del più recente cut off dei dati, un totale di 72 pazienti (40,7%) originariamente randomizzati al braccio GClb sono passati a Calquence in monoterapia. La sopravvivenza globale mediana non è stata raggiunta in nessun braccio con un totale di 76 decessi: 18 (10,1%) nel braccio Calquence+G, 30 (16,8%) nel braccio Calquence in monoterapia e 28 (15,8%) nel braccio GClb.

Tabella 9. Risultati di efficacia secondo valutazione INV nei pazienti con LLC (ELEVATE-TN)

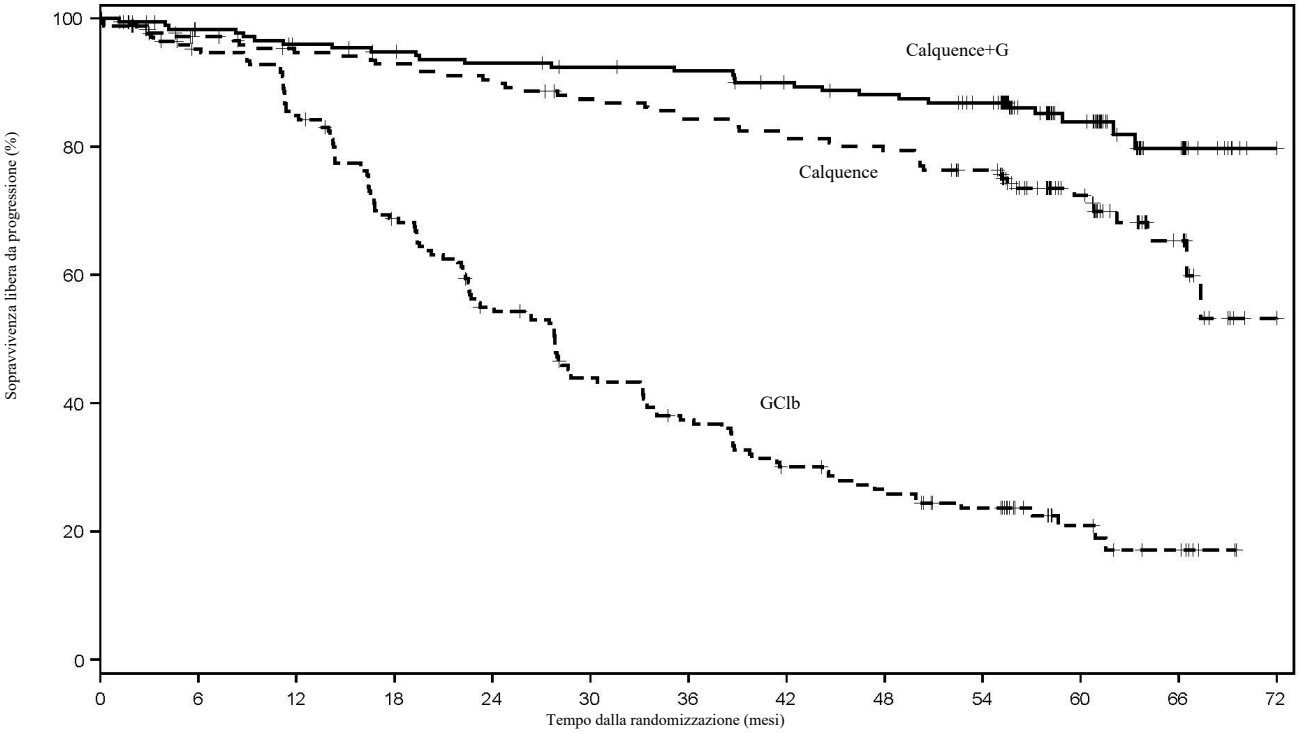
	Calquence + obinutuzumab N=179	**Calquence in monoterapia N=179**	**Obinutuzumab + clorambucile N=177**
Sopravvivenza libera da progressione			
Numero di eventi (%)	27 (15,1)	50 (27,9)	124 (70,1)
PD, n (%)	14 (7,8)	30 (16,8)	112 (63,3)
Decessi (%)	13 (7,3)	20 (11,2)	12 (6,8)
Mediana (IC al 95%), mesi*	NR	NR (66,5-NR)	27,8 (22,6-33,2)
HR† (IC al 95%)	0,11 (0,07-0,16)	0,21 (0,15-0,30)	-
Sopravvivenza globale			
Decessi (%)	18 (10,1)	30 (16,8)	28 (15,8)
Hazard Ratio (IC al 95%) †	0,55 (0,30-0,99)	0,98 (0,58-1,64)	-

IC=intervallo di confidenza; HR=Hazard Ratio; NR=non raggiunto

*Intervallo di confidenza al 95% basato sulla stima di Kaplan-Meier.

†Stima basata sul modello stratificato di Cox a rischi proporzionali per Hazard Ratio (IC al 95%) stratificato per stato di delezione 17p (sì o no).

Figura 1. Curva di Kaplan-Meier della PFS valutata secondo INV in pazienti con LLC (ELEVATE-TN) (Popolazione ITT)



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

<u>*Pazienti con LLC non trattata in precedenza - Terapia a durata fissa*</u>

Calquence in associazione a venetoclax con o senza obinutuzumab

La sicurezza e l'efficacia di Calquence in associazione a venetoclax con o senza obinutuzumab nella LLC non trattata in precedenza sono state valutate in uno studio randomizzato, multicentrico, in aperto di Fase 3 (AMPLIFY) condotto su 867 pazienti. I pazienti hanno ricevuto Calquence più venetoclax, Calquence più venetoclax e obinutuzumab, o chemioterapia a scelta dello sperimentatore, o FCR (fludarabina più ciclofosfamide più rituximab) o BR (bendamustina più rituximab). Lo studio AMPLIFY includeva pazienti non trattati in precedenza per LLC senza mutazione del(17p) o TP53 di età pari o superiore ai 18 anni. Lo studio ha permesso ai pazienti di ricevere agenti antitrombotici ad eccezione di warfarin e altri antagonisti della vitamina K.

I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1:1 in 3 bracci per ricevere:

- Calquence più venetoclax (AV): Calquence 100 mg è stato somministrato due volte al giorno a partire dal Giorno 1 del Ciclo 1 per un totale di 14 cicli o fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile. Il Giorno 1 del Ciclo 3 i pazienti hanno iniziato lo schema di titolazione della dose di venetoclax di 5 settimane, iniziando con 20 mg e aumentando settimanalmente a 50 mg, 100 mg, 200 mg e infine 400 mg una volta al giorno. Venetoclax è stato somministrato per un totale di 12 cicli. Ogni ciclo era di 28 giorni.

- Calquence più venetoclax più obinutuzumab (AVO): Calquence 100 mg è stato somministrato due volte al giorno a partire dal Giorno 1 del Ciclo 1 per un totale di 14 cicli o fino a progressione della

malattia o tossicità inaccettabile. Il Giorno 1 del Ciclo 3 i pazienti hanno iniziato lo schema di titolazione della dose di venetoclax di 5 settimane, iniziando con 20 mg e aumentando settimanalmente a 50 mg, 100 mg, 200 mg e infine 400 mg una volta al giorno. Venetoclax è stato somministrato per un totale di 12 cicli. Obinutuzumab 1 000 mg è stato somministrato il Giorno 1 o i Giorni 1 e 2 (100 mg il Giorno 1 e 900 mg il Giorno 1 o 2), il Giorno 8 ed il Giorno 15 del Ciclo 2 seguiti da 1 000 mg il Giorno 1 dei Cicli 3-7. Ogni ciclo era di 28 giorni.

- Chemioimmunoterapia scelta dallo sperimentatore (FCR/BR):
    - Fludarabina più ciclofosfamide più rituximab (FCR): Fludarabina (25 mg/m^2) e ciclofosfamide (250 mg/m^2) sono state somministrate nei Giorni 1-3 fino a un massimo di 6 cicli. Rituximab è stato somministrato a una dose di 375 mg/m^2 il Giorno 1 del Ciclo 1 e 500 mg/m^2 il Giorno 1 dei Cicli 2 fino a 6. Ogni ciclo era di 28 giorni.
    - Bendamustina più rituximab (BR): Bendamustina 90 mg/m^2 è stata somministrata nei Giorni 1 e 2 fino a un massimo di 6 cicli. Rituximab è stato somministrato a una dose di 375 mg/m^2 il Giorno 1 del Ciclo 1 e 500 mg/m^2 il Giorno 1 dei Cicli 2 fino a 6. Ogni ciclo era di 28 giorni.

I pazienti sono stati stratificati sulla base dell'età (> 65 anni o ≤ 65 anni), dello status mutazionale dell'IGHV (mutato *versus* non mutato), dello stadio Rai (alto rischio [≥ 3] *versus* non alto rischio) e della regione geografica (Nord America ed Europa occidentale *versus* altre). La Tabella 10 riassume i dati demografici e le caratteristiche della malattia della popolazione in studio al basale.

Tabella 10. Caratteristiche al basale dei pazienti con LLC non trattata in precedenza (AMPLIFY)

Caratteristica	**AV N=291**	**AVO N=286**	**FCR/BR N=290**
Età, anni; mediana (intervallo)	61 (31-84)	61 (29-81)	61 (26-86)
Soggetti di sesso maschile; %	61,2	69,2	63,1
Caucasici; %	91,1	86,7	86,9
Performance status ECOG 0-1; %	90,0	95,1	90,3
Tempo mediano dalla diagnosi alla randomizzazione (mesi)	28,5	26,1	29,6
Massa mediastinica con linfonodi ≥5 cm; %	38,8	35,0	42,8
Categoria citogenetica/FISH; %			
Delezione 11q	17,5	19,6	15,9
Cariotipo complesso (≥3 anomalie)	15,5	16,1	14,5
IGHV non mutato; %	57,4	59,1	59,3
Stadio 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

L'endpoint primario è stata la PFS valutata dall'IRC per il braccio AV *versus* il braccio di chemioimmunoterapia (FCR/BR) scelta dallo sperimentatore, secondo i criteri IWCLL 2018. Ulteriori endpoint di efficacia sono stati la PFS valutata dall'IRC per il braccio AVO *versus* il braccio con scelta

dello sperimentatore (FCR/BR) e la OS in entrambi i bracci AV *vs*. braccio a scelta dello sperimentatore (FCR/BR) e AVO *vs*. braccio a scelta dello sperimentatore (FCR/BR).

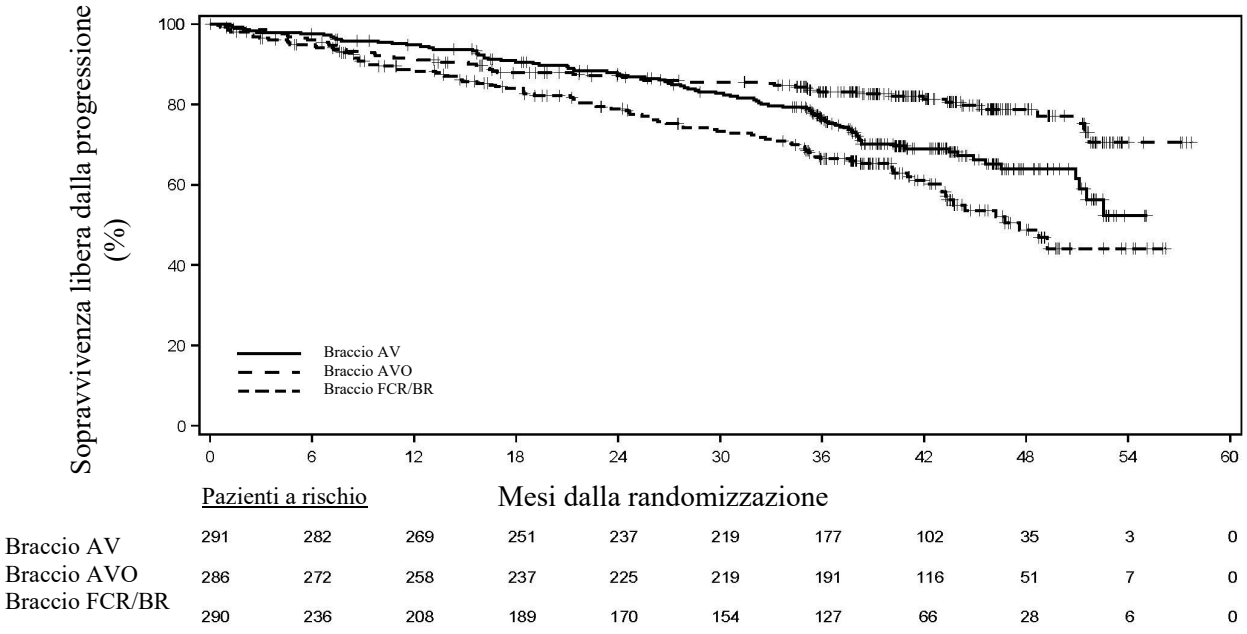
I risultati di efficacia sono presentati nella Tabella 11. La curva di Kaplan-Meier per IRC-PFS è mostrata nella Figura 2.

Tabella 11. Risultati di efficacia in pazienti con LLC non trattata in precedenza (AMPLIFY)

	AV **N=291**	**AVO** **N=286**	**FCR/BR[a]** **N=290**
Sopravvivenza libera da progressione[*]			
Numero di eventi (%)	89 (30,6)	56 (19,6)	95 (32,8)
PD, n (%)	77 (26,5)	23 (8,0)	66 (22,8)
Decessi (%)	12 (4,1)	33 (11,5)	29 (10,0)
Mediana (IC al 95%), mesi	NC (51,1-NC)	NC (NC-NC)	47,6 (43,3-NC)
HR† (IC al 95%)	0,65 (0,49-0,87)	0,42 (0,30-0,59)	-
P-value	0,0038	< 0,0001	-
Sopravvivenza globale[b]			
Decessi (%)	23 (7,9)	37 (12,9)	44 (15,2)
HR (IC al 95%)[†]	0,42 (0,25-0,70)[c]	0,75 (0,48-1,16)	-

NC= Non calcolabile; IC=Intervallo di confidenza; PD=Malattia progressiva.
[*]Secondo valutazione IRC.
[†]Basato sul modello stratificato di Cox a rischi proporzionali.
[a]Sulla base della scelta dello sperimentatore, 143 pazienti erano previsti ricevere FCR e 147 pazienti erano previsti ricevere BR.
[b]Dati di OS al follow-up aggiuntivo di 6 mesi dall'analisi ad interim della PFS.
[c]Il *P-value* non è significativo dopo la regolazione per molteplicità.

Figure 2. Curva di Kaplan-Meier della PFS valutata dall'IRC in pazienti con LLC (AMPLIFY) (Popolazione ITT)



Pazienti con LLC che hanno ricevuto almeno una terapia precedente

La sicurezza e l'efficacia di Calquence nella LLC recidivata o refrattaria sono state valutate in uno studio di Fase 3, randomizzato, multicentrico, in aperto (ASCEND) condotto su 310 pazienti che hanno ricevuto almeno una precedente terapia che non includeva inibitori di BCL-2 o inibitori del recettore dei linfociti B. I pazienti hanno ricevuto Calquence in monoterapia o la scelta dello sperimentatore costituita da idelalisib più rituximab o bendamustina più rituximab. Nello studio è stato consentito l'arruolamento di pazienti in trattamento con agenti antitrombotici. I pazienti in terapia anticoagulante con warfarin o equivalenti degli antagonisti della vitamina K sono stati esclusi.

I pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere:

- Calquence 100 mg due volte al giorno fino alla progressione della malattia o a tossicità inaccettabile, oppure
- a scelta dello sperimentatore:
    - Idelalisib 150 mg due volte al giorno in associazione a rituximab 375 mg/m^2 EV il Giorno 1 del primo ciclo, seguito da 500 mg/m^2 EV ogni due settimane per 4 dosi, poi ogni 4 settimane per 3 dosi per un totale di 8 infusioni
    - Bendamustina 70 mg/m^2 (Giorno 1 e 2 di ciascun ciclo di 28 giorni) in associazione a rituximab (375 mg/m^2/500 mg/m^2) il Giorno 1 di ciascun ciclo di 28 giorni per un massimo di 6 cicli.

I pazienti sono stati stratificati sulla base dello status di mutazione da delezione 17p (presenza *versus* assenza), del *performance status* ECOG (0 o 1 *versus* 2) e del numero di terapie precedenti (da 1 a 3 *versus* ≥4). Alla progressione confermata della malattia, 35 pazienti randomizzati sulla base della scelta dello sperimentatore costituita da idelalisib più rituximab o bendamustina più rituximab sono passati a Calquence. La Tabella 12 riassume i dati demografici e le caratteristiche della malattia al basale della popolazione in studio.

Tabella 12. Caratteristiche dei pazienti al basale nei pazienti con LLC (ASCEND)

Caratteristica	**Calquence in monoterapia N=155**	**Scelta dello sperimentatore costituita da idelalisib + rituximab o bendamustina + rituximab N=155**
Età, anni; mediana (intervallo)	68 (32-89)	67 (34-90)
Soggetti di sesso maschile; %	69,7	64,5
Caucasici; %	93,5	91,0
Performance status ECOG; %		
0	37,4	35,5
1	50,3	51,0
2	12,3	13,5
Tempo mediano dalla diagnosi (mesi)	85,3	79,0
Massa mediastinica con linfonodi ≥5 cm; %	49,0	48,4
Numero mediano di terapie precedenti per la LLC (intervallo)	1 (1-8)	2 (1-10)
Numero terapie precedenti per la LLC; %		
1	52,9	43,2
2	25,8	29,7

Caratteristica	Calquence in monoterapia N=155	Scelta dello sperimentatore costituita da idelalisib + rituximab o bendamustina + rituximab N=155
3	11,0	15,5
≥4	10,3	11,6
Categoria citogenetica/FISH; %		
Delezione 17p	18,1	13,5
Delezione 11q	25,2	28,4
Mutazione TP53	25,2	21,9
IGHV non mutato	76,1	80,6
Cariotipo complesso (≥3 anomalie)	32,3	29,7
Stadio 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

L'endpoint primario è stata la PFS valutata dall'IRC secondo i criteri IWCLL 2008 considerando anche la linfocitosi correlata al trattamento (Cheson 2012). Con un follow-up mediano di 16,1 mesi, la PFS indica una riduzione statisticamente significativa del rischio di decesso o di progressione per i pazienti nel braccio Calquence del 69%. I risultati di efficacia sono presentati nella Tabella 13. La curva di Kaplan-Meier per la PFS viene mostrata nella Figura 3.

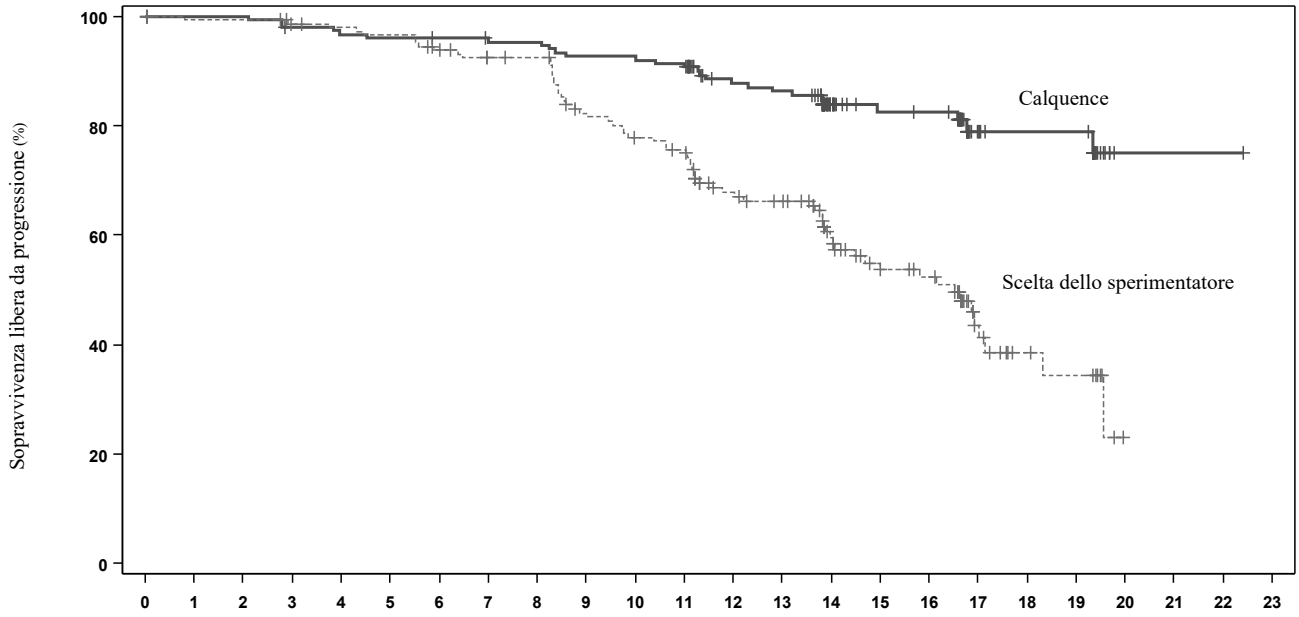
Tabella 13. Risultati di efficacia in seguito alla valutazione IRC in pazienti con LLC (ASCEND)

	Calquence in monoterapia N=155	Scelta dello sperimentatore costituita da idelalisib + rituximab o bendamustina + rituximab N=155
Sopravvivenza libera da progressione*		
Numero di eventi (%)	27 (17,4)	68 (43,9)
PD, n (%)	19 (12,3)	59 (38,1)
Decessi (%)	8 (5,2)	9 (5,8)
Mediana (IC al 95%), mesi	NR	16,5 (14,0-17,1)
HR† (IC al 95%)	0,31 (0,20-0,49)	
P-value	< 0,0001	
Stima a 15 mesi, % (IC al 95%)	82,6 (75,0-88,1)	54,9 (45,4-63,5)
Sopravvivenza globale[a]		
Decessi (%)	15 (9,7)	18 (11,6)
HR (IC al 95%)†	0,84 (0,42-1,66)	-
Miglior tasso di risposta complessiva* (CR + CRi + nPR + PR)**		
ORR, n (%) (IC al 95%)	126 (81,3) (74,4-86,6)	117 (75,5) (68,1-81,6)
P-value	0,2248	-
CR, n (%)	0	2 (1,3)
PR, n (%)	126 (81,3)	115 (74,2)

	Calquence in monoterapia N=155	Scelta dello sperimentatore costituita da idelalisib + rituximab o bendamustina + rituximab N=155
Durata della risposta (DoR)		
Mediana (IC al 95%), mesi	NR	13,6 (11,9-NR)

IC=intervallo di confidenza; HR=Hazard Ratio; NR=non raggiunto; CR=risposta completa; CRi=risposta completa con recupero incompleto della conta ematica; nPR=risposta parziale nodulare; PR=risposta parziale; PD=malattia progressiva
*Secondo valutazione IRC.
[a]OS mediana non raggiunta per entrambi i bracci. P< 0,6089 per l'OS.
**CRi e nPR presentano valori pari a 0.
†Basato sul modello stratificato di Cox a rischi proporzionali.

Figura 3. Curva di Kaplan-Meier della PFS valutata dall'IRC in pazienti con LLC (ASCEND) (Popolazione ITT)



Tempo dalla randomizzazione (mesi)

Numero di pazienti a rischio																								
Mesi	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Calquence	155	153	153	149	147	146	145	143	143	139	139	137	118	116	73	61	60	25	21	21	1	1	1	0
Scelta dello sperimentatore	155	150	150	146	144	142	136	130	129	112	105	101	82	77	56	44	39	18	10	8	0			

I risultati in termini di PFS di Calquence sono stati coerenti nei vari sottogruppi, inclusi quelli con caratteristiche di alto rischio. Nella popolazione LLC ad alto rischio (delezione del 17p, delezione del 11q, mutazione TP53 e IGHV non mutato), l'HR della PFS è stato pari a 0,27 [IC al 95% (0,17-0,44)].

Tabella 14. Analisi di sottogruppo della PFS valutata dall'IRC (Studio ASCEND)

	Calquence in monoterapia		
	N	**Hazard Ratio**	**IC al 95%**
Tutti i soggetti	155	0,30	(0,19-0,48)
Del 17P			
Si	28	0,21	(0,07-0,68)
No	127	0,33	(0,21, 0,54)
Mutazione TP53			
Si	39	0,24	(0,11-0,56)
No	113	0,33	(0,20-0,57)
Del 17P o mutazione TP53			
Si	45	0,21	(0,09-0,48)
No	108	0,36	(0,21-0,61)
Mutazione IGHV			
Mutato	33	0,32	(0,11-0,94)
Non mutato	118	0,32	(0,19-0,52)
Del 11q			
Si	39	0,28	(0,11-0,70)
No	116	0,31	(0,19, 0,53)
Cariotipo complesso			
Si	50	0,32	(0,16-0,63)
No	97	0,23	(0,12-0,44)

Nell'analisi finale, con un follow-up mediano di 46,5 mesi per Calquence e 45,3 mesi per IR/BR, è stata osservata una riduzione del 72% del rischio di progressione della malattia o morte, valutata dallo sperimentatore, per i pazienti arruolati nel braccio di Calquence. La PFS mediana valutata dallo sperimentatore non è stata raggiunta nel braccio di Calquence ed è stata di 16,8 mesi nel braccio IR/BR. I risultati di efficacia secondo le Valutazioni dello Sperimentatore (INV) sono presentati nella Tabella 15. La curva Kaplan-Meier per la PFS valutata secondo INV è mostrata in Figura 4.

Tabella 15. Risultati di efficacia all'analisi finale secondo valutazioni INV nei pazienti con LLC (ASCEND)

	Calquence in monoterapia N=155	**Scelta dello sperimentatore costituita da idelalisib + rituximab o bendamustina + rituximab N=155**
Sopravvivenza libera da progressione[*]		
Numero eventi(%)	62 (40,0)	119 (76,8)
PD, n (%)	43 (27,7)	102 (65,8)
Decessi (%)	19 (12,3)	17 (11,0)
Mediana (IC al 95%), mesi	NR	16,8 (14,1-22,5)
HR[†] (IC al 95%)	0,28 (0,20-0,38)	
Sopravvivenza globale[a]		
Decessi (%)	41 (26,5)	54 (34,8)
Hazard Ratio (IC al 95%) [†]	0,69 (0,46-1,04)	-

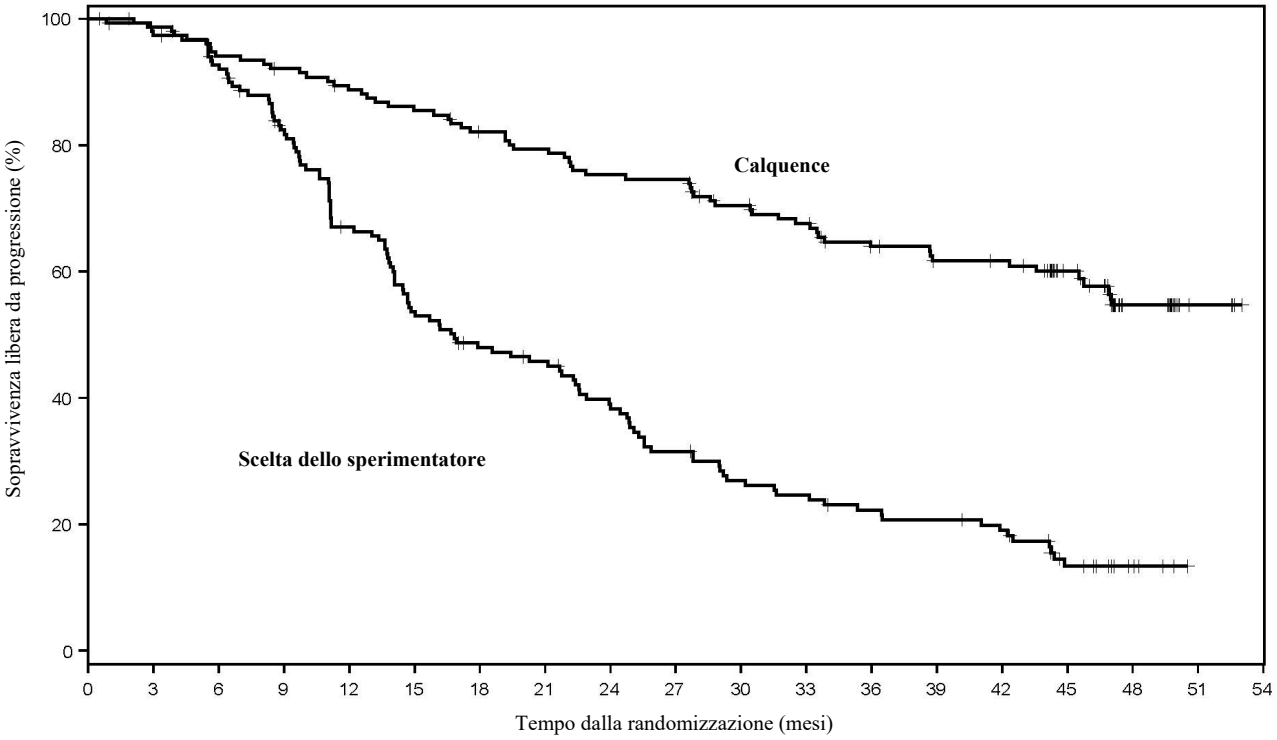
IC=intervallo di confidenza; HR=Hazard Ratio; NR=non raggiunto; PD=malattia progressiva

[*]Secondo valutazione INV.

[a]OS mediana non raggiunta per entrambi i bracci. P=0,0783 per l'OS.

[†]Basato sul modello stratificato di Cox a rischi proporzionali.

Figura 4. Curva di Kaplan-Meier della PFS valutata secondo INV all'analisi finale in pazienti con LLC (ASCEND)



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

I risultati in termini di PFS valutata dallo sperimentatore all'analisi finale per Calquence sono stati coerenti tra i vari sottogruppi, inclusi quelli con caratteristiche di alto rischio e sono stati coerenti con l'analisi primaria.

Pazienti con MCL non precedentemente trattato

La sicurezza e l'efficacia di Calquence in pazienti con MCL non precedentemente trattato sono state valutate in ECHO, uno studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico. ECHO ha incluso 598 pazienti di età pari o superiore a 65 anni con MCL confermato che non era stato precedentemente trattato.
I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 in 2 bracci per ricevere:

- Braccio Calquence più bendamustina e rituximab (Calquence + BR): Calquence 100 mg è stato somministrato due volte al giorno dal Giorno 1 del Ciclo 1, ininterrottamente. Bendamustina, 90 mg/m^2, è stata somministrata per via endovenosa nell'arco di 30 minuti nei Giorni 1 e 2 di ciascuno dei sei cicli di 28 giorni; rituximab, 375 mg/m^2, è stato somministrato per via endovenosa il Giorno 1 di ciascun ciclo di sei cicli di 28 giorni. Calquence + BR è stato somministrato per un massimo di 6 cicli di trattamento (trattamento di induzione).
- Braccio placebo più bendamustina e rituximab (placebo + BR): il placebo è stato somministrato due volte al giorno dal Giorno 1 del Ciclo 1, ininterrottamente. Bendamustina, 90 mg/m^2, è stata somministrata per via endovenosa nell'arco di 30 minuti nei Giorni 1 e 2 di ciascuno dei sei cicli di 28 giorni; rituximab, 375 mg/m^2, è stato somministrato per via endovenosa il Giorno 1 di ciascun ciclo di sei cicli di 28 giorni. Placebo + BR è stato somministrato per un massimo di 6 cicli di trattamento (trattamento di induzione).

Calquence o placebo è stato somministrato ininterrottamente fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile. Dopo il trattamento di induzione, i pazienti che hanno raggiunto una risposta (PR o CR) hanno ricevuto il trattamento di mantenimento con rituximab alla dose di 375 mg/m^2 il Giorno 1 di ogni altro ciclo per un massimo di 12 dosi aggiuntive fino al Ciclo 30. I pazienti randomizzati al braccio placebo + BR, che avevano confermato la PD, sono stati eleggibili a passare alla monoterapia con Calquence alla dose di 100 mg due volte al giorno fino alla loro seconda progressione della malattia o tossicità inaccettabile.

La randomizzazione dei pazienti è stata stratificata per regione geografica (Nord America *versus* Europa Occidentale *versus* Altro) e punteggio MIPI semplificato (*Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*) (0-3 *versus* 4-5 *versus* 6-11).

L'età mediana è stata di 71 anni (65-86), il 70,7% dei pazienti di sesso maschile, il 78,3% dei pazienti costituito da popolazione caucasica, il 93,1% aveva un *performance status* ECOG di 0-1. Il punteggio MIPI semplificato era basso (0-3) nel 33,1%, intermedio (4-5) nel 42,8% e alto (6-11) nel 24,1% dei pazienti. Un totale di 37,7% dei pazienti aveva massa tumorale ≥ 5 cm e l'86% aveva malattia di stadio IV di Ann Arbor. Varianti aggressive del MCL, come le forme blastoidi e pleomorfe, sono state osservate rispettivamente nel 7,7% e nel 5,5% dei pazienti. Un totale di 47,8% dei pazienti aveva un punteggio Ki-67 ≥ 30%. Le caratteristiche al basale sono state simili per entrambi i bracci.

L'endpoint primario è stata la sopravvivenza libera da progressione (PFS), valutata da un Comitato di Revisione Indipendente (IRC) in base alla Classificazione di Lugano 2014 per il linfoma non-Hodgkin (*non-Hodgkin's lymphoma*-NHL) in soggetti con MCL non precedentemente trattato. Inoltre, anche il tasso di risposta complessiva (*overall response rate*-ORR) è stato valutato da un IRC.

La PFS valutata dall'IRC è stata valutata a un *follow-up* mediano di 49,8 mesi.

Con ulteriori 6 mesi di *follow-up* dall'analisi primaria della PFS, e un *follow-up* mediano di 63,0 mesi, la sopravvivenza globale mediana non è stata raggiunta in entrambi i bracci. In totale si sono verificati 218 decessi: 105 (35,1%) nel braccio Calquence + BR e 113 (37,8%) nel braccio placebo + BR. I risultati di efficacia sono presentati nella Tabella 16. Le curve di Kaplan-Meier per la PFS sono mostrate nella Figura 5.

Tabella 16. Risultati di efficacia in pazienti con MCL non precedentemente trattato in ECHO

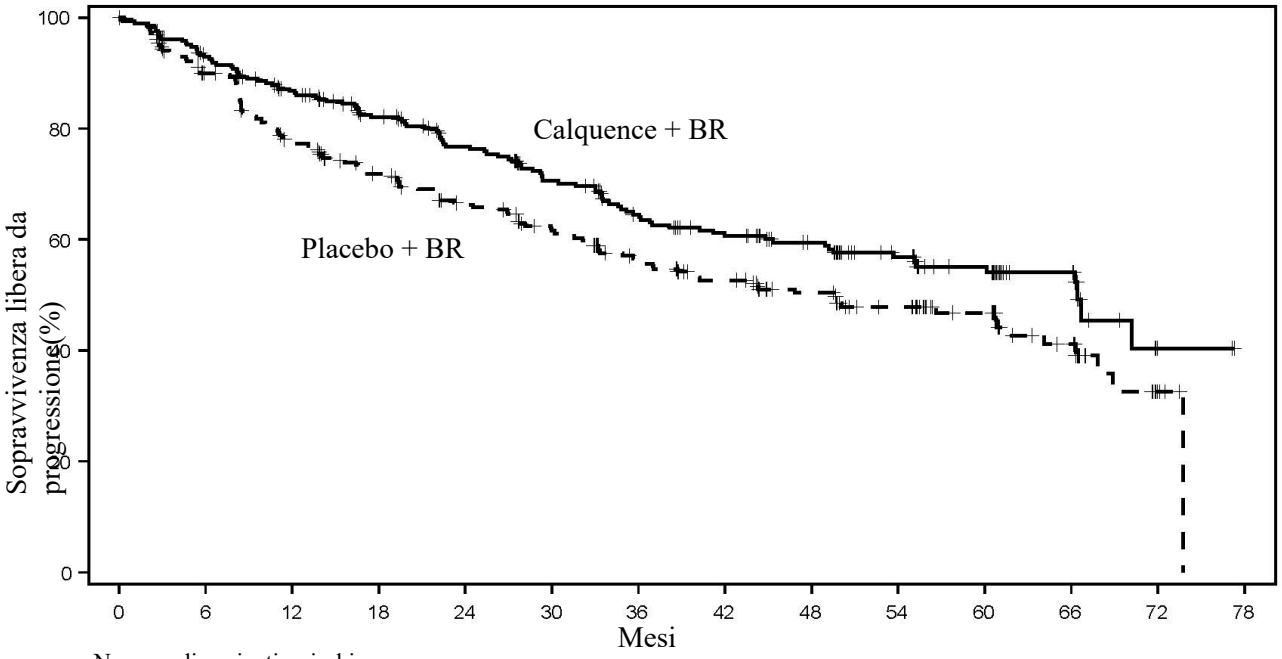
	Calquence + BR N=299	**Placebo + BR N=299**
PFS valutata dall'IRC		
Mediana (IC al 95%)	66,4 (55,1-NV)	49,6 (36,0-64,1)
HR (IC al 95%) (stratificato)[*]	0,73 (0,57-0,94)	
P-value[‡]	0,0160	
ORR valutata dall'IRC		
CR + PR n (%)	272 (91,0)	263 (88,0)
IC al 95%	87,3-93,8	83,9-91,3
CR n (%)	199 (66,6)	160 (53,5)
PR n (%)	73 (24,4)	103 (34,4)
P-value	0,2196	-

HR = hazard ratio, CR = risposta completa, PR = risposta parziale, NV = non valutabile

[*]Stratificato sulla base dei fattori di stratificazione della randomizzazione: Regioni geografiche (Nord America, Europa Occidentale, Altro) e punteggio MIPI semplificato (Basso rischio [0 a 3], rischio Intermedio [4 a 5], Alto

rischio [6 a 11]) raccolti tramite IXRS. Stimata sulla base del modello stratificato dei rischi proporzionali di Cox per il rapporto di pericolo (IC al 95%).
‡ Stimato sulla base di un test *log-rank* stratificato per *P-value*

Figura 5. Curva di Kaplan-Meier della PFS valutata dall'IRC in pazienti con MCL non precedentemente trattato (ECHO)



Numero di pazienti a rischio

Calquence + BR	299	258	232	205	182	156	136	122	98	73	53	34	2	0
Placebo + BR	299	243	204	181	159	142	118	102	84	63	44	25	4	0

Pazienti con MCL che hanno ricevuto almeno una precedente terapia

La sicurezza e l'efficacia di CALQUENCE nel MCL sono state valutate in uno studio di Fase 2 in aperto, multicentrico, a braccio singolo (ACE-LY-004) su 124 pazienti precedentemente trattati. Tutti i pazienti hanno ricevuto CALQUENCE 100 mg per via orale due volte al giorno fino alla progressione della malattia o a tossicità inaccettabile. Lo studio non ha incluso pazienti che avevano ricevuto un precedente trattamento con inibitori di BTK o BCL-2. L'endpoint primario è stato il tasso di risposta globale (ORR) valutato dallo sperimentatore secondo la classificazione di Lugano per il linfoma non-Hodgkin (NHL). La durata della risposta (*Duration of response*-DoR) è stato un ulteriore outcome valutato. I risultati di efficacia all'analisi finale (54 mesi) sono presentati nella Tabella 17.

All'analisi finale, l'età mediana è stata di 68 anni (intervallo 42-90), il 79,8% dei pazienti di sesso maschile e il 74,2% dei pazienti costituito da popolazione caucasica. Al basale, il 92,8% dei pazienti aveva il *performance status* ECOG pari a 0 o 1. Il tempo mediano dalla diagnosi è stato di 46,3 mesi e il numero mediano di trattamenti precedenti è stato 2 (intervallo 1-5), incluso il 17,7% con precedente trapianto di cellule staminali. I regimi di trattamento precedenti più comuni sono stati basati su CHOP (51,6%) e ARA-C (33,9%). Al basale, il 37,1% dei pazienti aveva almeno un tumore con un diametro maggiore ≥ 5 cm, il 72,6% aveva un coinvolgimento extra nodale incluso il 50,8% con coinvolgimento del midollo osseo. Il punteggio MIPI semplificato (che include età, punteggio ECOG e lattato deidrogenasi basale e conta dei globuli bianchi) è stato intermedio nel 43,5% e alto nel 16,9% dei pazienti.

Tabella 17. ORR e DOR in (ACE-LY-004) pazienti con MCL all'analisi finale (a 54 mesi)

	Valutazione dello Sperimentatore a 54 mesi N=124 n (%) (IC* al 95%)
Tasso di risposta globale (ORR)	
Tasso di Risposta Globale	101 (81,5%) (73,5-87,9)
Risposta Completa	59 (47,6%) (38,5-56,7)
Risposta Parziale	42 (33,9%) (25,6-42,9)
Non Valutabile†	3 (2,4%) (0,5-6,9)
Durata della risposta (DoR)	
Mediana (mesi)	28,6 (17,5-39,1)

IC=Intervallo di Confidenza
*95% intervallo di confidenza binomiale esatto.
†Include soggetti senza una valutazione adeguata della malattia post-basale.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Calquence in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento delle neoplasie delle cellule B mature (per informazioni sull'uso pediatrico, vedere paragrafo 4.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica (PK) di acalabrutinib e quella del suo metabolita attivo, ACP-5862, sono state studiate in pazienti sani e in pazienti con neoplasie maligne dei linfociti B. Acalabrutinib mostra una proporzionalità della dose e sia acalabrutinib sia ACP-5862 mostrano una PK quasi lineare in un intervallo di dosaggio che va da 75 a 250 mg. Il modello di PK di popolazione suggerisce che la PK di acalabrutinib e ACP-5862 è simile tra i pazienti con diverse neoplasie maligne dei linfociti B. Alla dose raccomandata di 100 mg due volte al giorno nei pazienti con neoplasie maligne dei linfociti B (tra cui, la LLC), l'area geometrica media giornaliera allo stato stazionario sotto la curva di concentrazione plasmatica nel tempo (AUC_{24h}) e la concentrazione plasmatica massima (C_{max}) di acalabrutinib sono state rispettivamente pari a 1679 ng•h/mL e 438 ng/mL e quelle di ACP-5862 sono state rispettivamente di 4166 ng•h/mL e 446 ng/mL.

È stato dimostrato che le compresse di Calquence e le capsule di Calquence sono bioequivalenti. Le compresse di Calquence contengono acalabrutinib maleato, una forma salina di acalabrutinib che mostra una maggiore solubilità a pH elevato rispetto ad acalabrutinib base, che è il principio attivo delle capsule di Calquence. Le compresse di Calquence hanno quindi un migliore assorbimento se combinate con agenti riducenti l'acidità gastrica.

Assorbimento

Il tempo alle concentrazioni plasmatiche di picco (T_{max}) è stato di 0,2-3,0 ore per acalabrutinib e di 0,5-4,0 ore per ACP-5862. La biodisponibilità assoluta di Calquence è stata del 25%.

Effetto del cibo su acalabrutinib

Nei soggetti sani, la somministrazione di una singola dose da 100 mg di acalabrutinib compressa con un pasto ad alto contenuto di grassi e ad alto contenuto calorico (circa 918 calorie, 59 grammi di carboidrati, 59 grammi di grassi e 39 grammi di proteine) non ha alterato l'AUC media rispetto alla somministrazione a digiuno. La C_{max} risultante è diminuita del 54% e la T_{max} è stata ritardata di 1-2 ore.

Distribuzione

Il legame reversibile alle proteine plasmatiche umane è stato pari al 99,4% per acalabrutinib e al 98,8% per ACP-5862. La media del rapporto sangue-plasma *in vitro* era pari a 0,8 per acalabrutinib e 0,7 per ACP-5862. Il volume di distribuzione medio allo stato stazionario (V_{ss}) era di circa 34 L per acalabrutinib.

Biotrasformazione/Metabolismo

In vitro, acalabrutinib viene metabolizzato prevalentemente dagli enzimi del CYP3A e, in misura minore, dalla coniugazione del glutatione e dall'idrolisi ammidica. ACP-5862 è stato identificato come il principale metabolita nel plasma, che è stato ulteriormente metabolizzato principalmente mediante l'ossidazione mediata dal CYP3A, con una esposizione geometrica media (AUC) che era circa da 2 a 3 volte superiore all'esposizione di acalabrutinib. ACP-5862 è meno potente di acalabrutinib di circa il 50% in termini di inibizione della BTK.

Gli studi *in vitro* indicano che acalabrutinib non inibisce CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 o UGT2B7 a concentrazioni clinicamente rilevanti ed è improbabile che possa influire sulla clearance dei substrati di questi CYP.

Gli studi *in vitro* indicano che ACP-5862 non inibisce CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5, UGT1A1 o UGT2B7 a concentrazioni clinicamente rilevanti ed è improbabile che possa influire sulla clearance dei substrati di questi CYP.

Interazioni con le proteine di trasporto

Gli studi *in vitro* indicano che acalabrutinib e ACP-5862 sono substrati di P-gp e BCRP. Tuttavia la somministrazione concomitante con gli inibitori BCRP è improbabile che si traduca in interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti. La co-somministrazione con un inibitore di OATP1B1/1B3 (600 mg rifampina, dose singola) ha determinato un aumento della C_{max} e dell'AUC di acalabrutinib di rispettivamente 1,2 volte e 1,4 volte (N=24, soggetti sani), il che non è clinicamente rilevante.

Acalabrutinib e ACP-5862 non inibiscono P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 e MATE2-K a concentrazioni clinicamente rilevanti. Acalabrutinib può inibire la BCRP intestinale, mentre ACP-5862 può inibire MATE1 a concentrazioni clinicamente rilevanti (vedere paragrafo 4.5). Acalabrutinib non inibisce MATE1, mentre ACP-5862 non inibisce BCRP a concentrazioni clinicamente rilevanti.

Eliminazione

Dopo una singola dose orale di 100 mg di acalabrutinib compressa, la media geometrica dell'emivita di eliminazione terminale ($t_{1/2}$) di acalabrutinib è stata di 1,4 ore. La $t_{1/2}$ del metabolita attivo, ACP-5862, è stata di 6,6 ore.

La clearance orale apparente media (CL/F) è stata pari a 134 L/h per acalabrutinib e 22 L/h per ACP-5862 nei pazienti con neoplasie maligne dei linfociti B.

In seguito alla somministrazione di una singola dose di acalabrutinib radiomarcato [^{14}C] da 100 mg in soggetti sani, l'84% della dose è stata recuperata nelle feci ed il 12% nelle urine, con meno del 2% della dose escreta come acalabrutinib non modificato.

Popolazioni speciali

In base all'analisi PK di popolazione, l'età (> 18 anni di età), il sesso, la razza (caucasica, afroamericana) e il peso corporeo non hanno avuto effetti clinicamente significativi sulla PK di acalabrutinib e del suo metabolita attivo, ACP-5862.

Popolazione pediatrica

Non sono stati effettuati studi farmacocinetici con Calquence in pazienti di età inferiore ai 18 anni.

Compromissione renale

Acalabrutinib va incontro ad una minima eliminazione renale. Non sono stati condotti studi di farmacocinetica in pazienti con compromissione renale.

In base alle analisi della PK di popolazione, non è stata osservata alcuna differenza clinicamente rilevante nella PK dei 408 soggetti con compromissione renale lieve (eGFR tra 60 e 89 mL/min/1,73 m^2 come stimata mediante la formula MDRD) e dei 109 soggetti con compromissione renale moderata (eGFR tra 30 e 59 mL/min/1,73 m^2) rispetto ai 192 soggetti con funzionalità renale normale (eGFR maggiore o uguale a 90 mL/min/1,73 m^2). La farmacocinetica di acalabrutinib non è stata caratterizzata nei pazienti con compromissione renale severa (eGFR inferiore a 29 mL/min/1,73 m^2) o compromissione renale che richiedeva dialisi. I pazienti con livelli di creatinina maggiori di 2,5 volte l'ULN istituzionale non sono stati inclusi negli studi (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

Acalabrutinib viene metabolizzato nel fegato. Negli studi dedicati alla compromissione epatica (HI), rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale (N=6), l'esposizione ad acalabrutinib (AUC) è risultata aumentata rispettivamente di 1,9 volte, 1,5 volte e 5,3 volte nei soggetti con compromissione epatica lieve (N=6) (Child-Pugh A), moderata (N=6) (Child-Pugh B) e severa (N=8) (Child-Pugh C). Tuttavia, i soggetti nel gruppo con HI moderata non sono risultati significativamente influenzati nei marcatori rilevanti per la capacità di eliminazione dei farmaci, per cui l'effetto della compromissione epatica moderata è stato probabilmente sottovalutato in questo studio. Sulla base di un'analisi PK di popolazione, non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti tra i soggetti con compromissione epatica lieve (N=79) o moderata (N=6) (bilirubina totale da 1,5 a 3 volte l'ULN e qualsiasi valore AST) rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale (N=613) (bilirubina totale e AST entro l'ULN) (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Carcinogenicità

Non sono stati condotti studi sulla carcinogenicità di acalabrutinib.

Genotossicità/Mutagenicità/Fototossicità

Acalabrutinib non è risultato mutageno in un test di mutazione batterica inversa, in un test di aberrazione cromosomica *in vitro* o in un test del micronucleo *in vivo* su midollo osseo di topo.

Sulla base di saggi di fototossicità *in vitro* effettuati utilizzando la linea cellulare 3T3, acalabrutinib è considerato a basso rischio di fototossicità nell'uomo.

Tossicità a dosi ripetute

Nei ratti, risultati microscopici di severità da minima a lieve sono stati osservati nel pancreas (emorragia/pigmentazione/infiammazione/fibrosi nelle isole) a tutti i livelli di dosaggio. Eventi non avversi di severità da minima a lieve nei reni (basofilia tubulare, rigenerazione tubulare e infiammazione) sono stati osservati in studi di durata fino a 6 mesi con una dose senza effetto avverso osservabile (*No Observed Adverse Effect Level*-NOAEL) di 30 mg/kg/die nei ratti. Le esposizioni medie (AUC) alla NOAEL nei maschi e nelle femmine di ratto corrispondono rispettivamente a 0,6x e 1x l'esposizione clinica alla dose raccomandata di 100 mg due volte al giorno. Il livello minimo di effetto avverso osservabile (*Lowest Adverse Observed Effect Level*-LOAEL) a cui sono stati osservati risultati renali (moderata degenerazione tubulare) ed epatici (necrosi epatocitaria individuale) reversibili nello studio sui ratti è stato di 100 mg/kg/die e ha fornito un margine di esposizione 4,2 volte superiore rispetto all'esposizione clinica alla dose raccomandata di 100 mg due volte al giorno. In studi della durata di 9 mesi sui cani, la NOAEL era pari a 10 mg/kg/die corrispondenti a un'esposizione 3 volte l'AUC clinica alla dose clinica raccomandata. A 30 mg/kg/die, nei cani, sono stati osservati una minima degenerazione tubulare nei reni, lievi riduzioni nel peso della milza e riduzioni transitorie da minime a lievi nella massa eritrocitaria, nonché aumenti di ALT e ALP (9 volte l'AUC clinica). Tossicità cardiache nei ratti (emorragia miocardica, infiammazione, necrosi) e nei cani (infiammazione perivascolare/vascolare) sono state osservate solo negli animali che sono deceduti durante gli studi a dosi superiori alla dose massima tollerata (MTD). Le esposizioni in ratti e cani con esiti cardiaci sono state, rispettivamente, di almeno 6,8 volte e 25 volte l'AUC clinica. La reversibilità degli esiti cardiaci non ha potuto essere valutata in quanto questi risultati sono stati osservati solo a dosi superiori alla MTD.

Tossicità riproduttiva

Non sono stati osservati effetti sulla fertilità nei maschi o nelle femmine di ratto ad un'esposizione pari a, rispettivamente, 10 o 9 volte l'AUC clinica alla dose raccomandata.

Non sono stati osservati effetti sullo sviluppo e sulla sopravvivenza embrio-fetale nelle femmine di ratto gravide, ad esposizioni pari a circa 9 volte l'AUC in pazienti alla dose raccomandata di 100 mg due volte al giorno. In due studi sulla riproduzione nei ratti, la distocia (parto prolungato/difficile) è stata osservata ad esposizioni > 2,3 volte l'esposizione clinica a 100 mg due volte al giorno. La presenza di acalabrutinib e del suo metabolita attivo è stata confermata nel plasma fetale di ratto. Acalabrutinib e il suo metabolita attivo erano presenti nel latte delle femmine di ratto in allattamento.

In uno studio embrio-fetale sulle femmine di coniglio gravide, sono state osservate riduzione del peso corporeo fetale e ossificazione ritardata a livelli di esposizione che hanno prodotto tossicità nella madre, pari a 2,4 volte superiori all'AUC umana alla dose raccomandata.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Mannitolo (E421)
Cellulosa microcristallina (E460)
Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione (E463)
Sodio stearil fumarato

Rivestimento della compressa

Ipromellosa (E464)
Copovidone
Titanio diossido (E171)
Macrogol
Trigliceridi a catena media
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni con blister in alluminio/alluminio con, simboli sole/luna, contenenti 8 o 10 compresse rivestite con film. Confezioni da 56 o 60 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1479/003
EU/1/20/1479/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 05 novembre 2020
Data del rinnovo più recente: 28 luglio 2025

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

20 agosto 2026

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, http://www.ema.europa.eu.