

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2024018889 DE 30 de Abril de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995, Ley 1437 de 2011, Ley 1755 de 2015 y Decreto 2106 de 2019.

ANTECEDENTES

Que mediante escrito No. 20221252017 del 12/01/2022, la Señora Rubby Aristizábal, actuando en calidad de apoderada de la sociedad ASTRAZENECA COLOMBIA S.A.S con domicilio en Bogotá D.C., solicita concesión del Registro Sanitario para el producto CALQUENCE® 100mg TABLETAS RECUBIERTAS, en la modalidad de IMPORTAR Y VENDER a favor de ASTRAZENECA COLOMBIA S.A.S con domicilio en Bogotá D.C, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 94 del Decreto 2106 de 2019 que incluye:

- Aprobación de indicaciones, contraindicaciones, advertencias y precauciones
- Información para prescribir.
- Solicitud de registro sanitario

Que mediante escrito No. 20231336004 de 20/12/2023, la Señora Rubby Aristizábal, actuando en calidad de apoderada de la sociedad ASTRAZENECA COLOMBIA S.A.S, allegó como alcance al radicado inicial CPP del producto y solicita dejar como titular a la sociedad ASTRAZENECA UK LIMITED con domicilio en Reino Unido.

Que mediante escrito No. 20241020384 de 30/01/2024, la Señora Rubby Aristizábal, actuando en calidad de apoderada de la sociedad ASTRAZENECA COLOMBIA S.A.S, allegó como alcance al radicado inicial actualización de inserto e IPP.

Que mediante auto No. 2024002025 del 19/02/2024, este Despacho solicitó el cumplimiento de requerimientos relacionados con: Información farmacológica, Acondicionadores, Presentación comercial y muestra médica, fórmula del lote estandarizado, descripción del proceso de fabricación, especificaciones de calidad de materias primas, especificaciones de calidad de producto en proceso, especificaciones de calidad de producto terminado y estudios de estabilidad.

Que mediante escrito No. 20241048312 de 29/02/2024, la Señora Rubby Aristizábal, actuando en calidad de apoderada de la sociedad ASTRAZENECA COLOMBIA S.A.S, allegó solicitud de prórroga de la respuesta auto.

Que mediante escrito No. 20241099415 de 24/04/2024, la Señora Rubby Aristizábal, actuando en calidad de apoderada de la sociedad ASTRAZENECA COLOMBIA S.A.S, allegó a este instituto la respuesta al mencionado Auto dentro de los términos legalmente establecidos.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a los documentos técnicos/legales allegados por el interesado con radicado 20221252017 del 12/01/2022, como Respuesta de Auto radicado 20241099415 de 24/04/2024 y demás anexos al expediente, este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que el Decreto Ley 2106 del 22 de noviembre de 2019 *"Por el cual se dictan normas para simplificar, suprimir y reformar trámites, procesos y procedimientos innecesarios existentes en la administración pública"*, contempló en su Artículo 94, la unificación de los trámites de evaluación farmacológica, farmacéutica y legal en aras de minimizar los tiempos de estudio y evaluar simultáneamente los aspectos de seguridad, eficacia, calidad y legal de los medicamentos.

Que la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora en el Acta 17 de 2023 SEM numeral 3.1.5.1, recomendó aprobar la evaluación farmacológica y solicita ajustar la información para prescribir y el inserto para el producto de la referencia. Adicionalmente, en el Acta 03 de 2024 SEM numeral 3.1.5.4 se aclara lo relacionado con las indicaciones del producto.

Que mediante CPP No. VMV8-FZPH de 13/03/2023 la autoridad sanitaria de Estados Unidos FDA se avala las Buenas Prácticas de Manufactura al establecimiento ASTRAZENECA AB con domicilio en Gartunavagen

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2024018889 DE 30 de Abril de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995, Ley 1437 de 2011, Ley 1755 de 2015 y Decreto 2106 de 2019.

Sodertalje, 15257, Suecia; como fabricante del medicamento CALQUENCE® 100mg TABLETAS RECUBIERTAS con vigencia hasta el 13/03/2025.

Que mediante resolución No 2023006299 del 20/02/2023 el INVIMA concedió las Buenas Prácticas de Manufactura al establecimiento SUPPLA S.A. ubicado en 150M delante de la Glorieta de Siberia, Vía Cota Bodegas 53-54-55-56 y 57 Cundinamarca; como acondicionador de medicamentos no estériles en todas las formas farmacéuticas, con vigencia hasta el 22/03/2026.

Que el interesado allegó certificado expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio de la marca nominativa CALQUENCE®, cuyo titular es la Sociedad ASTRAZENECA AB, esta marca se encuentra clasificada en la distinción de productos clase 5 con vigencia hasta el 15 de mayo de 2027.

Que los artes de material de envase y empaque (blíster y caja plegadiza) allegados mediante Radicado No. 20221252017 del 12/01/2022 folios 8360 a 8362, para la presentación comercial y muestra médica cumplen con lo establecido en el Artículo 74 del Decreto 677 de 1995.

Que la información para prescribir IPP Clave: 2-2024 y el inserto Clave 2-2024 allegados mediante Radicado No. 20241099415 de 24/04/2024 (folios 89 a 107 y 120 a 126) fueron ajustados conforme lo aprobado por la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora en el Acta 17 de 2023 SEM numeral 3.1.5.1 y Acta 03 de 2024 SEM numeral 3.1.5.4 (en lo relacionado con la aclaración), adicionalmente la información técnica que en estos se consigna se encuentra soportada y ajustada al registro sanitario.

Que los estudios de estabilidad del producto allegados mediante radicado 20201059742 del 13 de marzo de 2020 en el material de envase blíster con caja de cartón, los cuales soportan un tiempo de vida útil de 36 meses a condiciones de almacenamiento de $30 \pm 2^{\circ}\text{C}$ y $75 \pm 5\% \text{HR}$.

Con base en el Decreto 677 de 1995, Decreto Ley 2106 de 2019, Acta 17 de 2023 SEM numeral 3.1.5.1, Acta 03 de 2024 SEM numeral 3.1.5.4 y demás normas que lo modifican; junto con la Norma Farmacológica No. 6.0.0.0.N10; y la documentación allegada por el interesado previo estudio técnico y legal, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: APROBAR la EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA para el producto CALQUENCE® 100 mg TABLETAS RECUBIERTAS, a favor de ASTRAZENECA COLOMBIA S.A.S con domicilio en Bogotá D.C, conforme al concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, en el Acta 17 de 2023 SEM numeral 3.1.5.1 y Acta 03 de 2024 SEM numeral 3.1.5.4.

ARTICULO SEGUNDO.	Conceder REGISTRO SANITARIO al
PRODUCTO:	CALQUENCE® 100 mg TABLETAS RECUBIERTAS.
REGISTRO SANITARIO No.:	INVIMA 2024M-0021456
TIPO DE REGISTRO:	IMPORTAR Y VENDER
TITULAR:	ASTRAZENECA UK LIMITED con domicilio en 1 Francis Crick Avenue, Cambridge Biomedical Campus, Cambridge, CB2 0AA, Reino Unido
FABRICANTE:	ASTRAZENECA AB con domicilio en Gartnavagen Sodertalje, 15257, Suecia
IMPORTADOR:	ASTRAZENECA COLOMBIA S.A.S con domicilio en Edificio NAOS Campus Empresarial Avenida Carrera 9 No. 101-67 Oficina 601, Bogotá D.C.
ACONDICIONADOR:	SUPPLA S.A. con domicilio en 150M delante de la Glorieta de Siberia, Vía Cota Bodegas 53-54-55-56 y 57 Cundinamarca
VENTA:	CON FORMULA FACULTATIVA
FORMA FARMACEUTICA:	TABLETAS RECUBIERTAS
VIA ADMINISTRACIÓN:	ORAL
PRINCIPIOS ACTIVOS:	Cada tableta recubierta contiene ACALABRUTINIB 100 mg

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2024018889 DE 30 de Abril de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995, Ley 1437 de 2011, Ley 1755 de 2015 y Decreto 2106 de 2019.

- PRESENT. COMERCIAL:** Caja por 60 tabletas recubiertas en blíster aluminio/aluminio (caja por 6 blíster, cada blíster por 10 tabletas)
- PRESENT. M. MÉDICA:** Caja por 60 tabletas recubiertas en blíster aluminio/aluminio (caja por 6 blíster, cada blíster por 10 tabletas)
- INDICACIONES:**
- Acalabrutinib (Calquence®) en monoterapia o en combinación con obinutuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) no tratados previamente.
 - Acalabrutinib (Calquence®) en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) que han recibido al menos un tratamiento previo.
 - Acalabrutinib (Calquence®) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma linfocítico de células pequeñas (LLCP)
- CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.
- PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:**
- Hemorragia**
Se han producido eventos hemorrágicos graves, incluidos eventos fatales, en pacientes con neoplasias malignas hematológicas (n=1040) tratados con monoterapia con Acalabrutinib (Calquence®) o en combinación con obinutuzumab. Se produjeron hemorragias importantes (grado 3 o eventos hemorrágicos superiores, graves o cualquier evento del sistema nervioso central) en el 3.6% de los pacientes, con muertes en el 0.1% de los pacientes. En general, se produjeron episodios hemorrágicos, incluidos hematomas y petequias de cualquier grado, en el 46% de los pacientes con neoplasias malignas hematológicas. El mecanismo de los eventos de sangrado no se comprende bien. Los pacientes que reciben agentes antitrombóticos pueden tener un mayor riesgo de hemorragia. Tenga cuidado con los agentes antitrombóticos y considere un control adicional para detectar signos de sangrado cuando el uso concomitante sea médicamente necesario. Considere el beneficio-riesgo de retener Acalabrutinib (Calquence®) durante al menos 3 días antes y después de la cirugía.
- Infecciones**
Se han producido infecciones graves (bacterianas, víricas o fúngicas), incluidos eventos fatales, en pacientes con neoplasias malignas hematológicas (n=1040) tratados con Acalabrutinib (Calquence®) en monoterapia o en combinación con obinutuzumab. Se produjeron infecciones de grado 3 o superior en el 18% de estos pacientes. La infección de grado 3 o superior notificada con más frecuencia fue la neumonía. Se han producido infecciones debidas a la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), aspergilosis y leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Considere la profilaxis en pacientes con mayor riesgo de infecciones oportunistas. Supervise a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección y trátelos según corresponda desde el punto de vista médico.
- Reactivación vírica**
Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes en tratamiento con Acalabrutinib (Calquence®). Antes de iniciar el tratamiento con Acalabrutinib (Calquence®) debe comprobarse si existe infección por el virus de la hepatitis B (VHB). Si el paciente presenta serología positiva para la hepatitis B, se debe consultar a un hepatólogo antes de iniciar el tratamiento y se supervisará y atenderá al paciente siguiendo las directrices médicas locales para evitar la reactivación de la hepatitis B. Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), incluyendo acontecimientos mortales, tras el uso de Acalabrutinib (Calquence®) en el contexto de un tratamiento inmunodepresor previo o concomitante. Los médicos

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2024018889 DE 30 de Abril de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995, Ley 1437 de 2011, Ley 1755 de 2015 y Decreto 2106 de 2019.

deben tener en cuenta la LMP en el diagnóstico diferencial de los pacientes con signos o síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales nuevos o que hayan empeorado. Ante una sospecha de LMP se deben realizar las evaluaciones diagnósticas oportunas y suspender el tratamiento con Acalabrutinib (Calquence®) hasta descartar LMP. En caso de duda, se considerará la derivación a un neurólogo y la realización de las pruebas diagnósticas adecuadas para la LMP, incluyendo resonancia magnética preferiblemente con contraste, análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) para detectar ADN del virus JC y evaluaciones neurológicas repetidas.

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

Citopenias

Se produjeron citopenias de Grado 3 o 4 emergentes del tratamiento, que incluyen neutropenia (21%), anemia (10%) y trombocitopenia (7%), según mediciones de laboratorio, en pacientes con neoplasias hematológicas malignas (n=1040) tratados con Acalabrutinib (Calquence®) en monoterapia. o en combinación con obinutuzumab

Supervise los hemogramas completos según corresponda desde el punto de vista médico.

Segundas neoplasias malignas primarias

Las segundas neoplasias malignas primarias, incluidos los cánceres diferentes a los de la piel, ocurrieron en el 12% de los pacientes con neoplasias malignas hematológicas (n=1040) tratados con Acalabrutinib (Calquence®) en monoterapia o en combinación con obinutuzumab. La segunda neoplasia maligna primaria más frecuente fue el cáncer de piel, que se presentó en el 7% de los pacientes.

Monitoree a los pacientes para detectar la aparición de cánceres de piel y aconsejar medidas de protección frente a la exposición solar.

Fibrilación auricular

En pacientes con neoplasias hematológicas malignas (n=1040) tratados con Acalabrutinib (Calquence®) en monoterapia, se produjo fibrilación/aleteo auricular de grado 3 en el 1% de los pacientes y de grado 1 o 2 en el 3% de los pacientes, riesgo que también está presente en combinación con obinutuzumab. Vigile los síntomas de fibrilación o aleteo auricular (p. ej., palpitaciones, mareos, síncope, dolor torácico, disnea) y obtenga un ECG según corresponda. A los pacientes que presenten fibrilación auricular durante el tratamiento con Acalabrutinib (Calquence®), se les debe realizar una evaluación minuciosa del riesgo de enfermedad tromboembólica. En pacientes con alto riesgo de enfermedad tromboembólica, se debe considerar un tratamiento estrictamente controlado con anticoagulantes y opciones de tratamiento alternativas a Acalabrutinib (Calquence®).

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen general de reacciones adversas a medicamentos

El perfil de seguridad general de acalabrutinib se basa en datos combinados de 1040 pacientes con neoplasias hematológicas malignas que reciben monoterapia con acalabrutinib.

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) de cualquier grado más comunes ($\geq 20\%$) notificadas en pacientes que recibieron acalabrutinib fueron infección, dolor de cabeza, diarrea, hematomas, dolor musculoesquelético, náuseas, fatiga y erupción cutánea.

Las reacciones adversas al medicamento de grado ≥ 3 notificadas con mayor frecuencia ($\geq 5\%$) fueron infección (17.6%), neutropenia (14.2%) y anemia (7.8%).

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2024018889 DE 30 de Abril de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995, Ley 1437 de 2011, Ley 1755 de 2015 y Decreto 2106 de 2019.

Se informaron reducciones de dosis debido a eventos adversos en el 4.2% de los pacientes. La interrupción debido a eventos adversos se informó en el 9.3% de los pacientes. La mediana de la intensidad de la dosis fue del 98.7%.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas al medicamento (RAM) se han identificado en estudios clínicos con pacientes que recibieron monoterapia con Acalabrutinib (Calquence®) como tratamiento para neoplasias malignas hematológicas. La mediana de duración del tratamiento con acalabrutinib en monoterapia en el conjunto de datos agrupados fue de 24.6 meses.

Las reacciones adversas a los medicamentos se enumeran según la clasificación de órganos del sistema (SOC) en MedDRA. Dentro de cada clase de órganos del sistema, las reacciones adversas a los medicamentos se ordenan por frecuencia, con las reacciones más frecuentes en primer lugar. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada ADR se basa en la convención CIOMS III y se define como: muy común ($\geq 1/10$); común ($> 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raro ($< 1/10.000$); Desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 3. Reacciones adversas al medicamento* de pacientes con neoplasias hematológicas tratadas con monoterapia con acalabrutinib (n=1040)

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2024018889 DE 30 de Abril de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995, Ley 1437 de 2011, Ley 1755 de 2015 y Decreto 2106 de 2019.

MedDRA SOC	Término MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (todos los grados CTCAE)	Frecuencia del Grado CTCAE ≥ 3 [†]
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia [†]	Muy común (16.2%)	14%
	Neutropenia	Muy común (15.7%)	14%
	Anemia	Muy común (13.8%)	8%
	Trombocitopenia	Común (8.9%)	4.8%
Trastornos cardíacos	Fibrilación/aleteo auricular [†]	Común (4.4%)	1.3%
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Muy común (37.8%)	1.1%
	Mareo	Muy común (13.4%)	0.2%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis	Común (7%)	0.3%
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy común (36.7%)	2.6%
	Náuseas	Muy común (21.7%)	1.2%
	Estreñimiento	Muy común (14.5%)	0.1%
	Dolor abdominal [†]	Muy común (12.5%)	1%
	Vómitos	Muy común (13.3%)	0.9%
Trastornos generales y condiciones administrativas del sitio	Fatiga	Muy común (21.3%)	2%
	Astenia	Común (5.3%)	0.8%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Síndrome de lisis tumoral [±]	Poco común (0.5%)	0.4%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Muy común (19.1%)	0.7%
	Dolor musculoesquelético [†]	Muy común (33.1%)	1.5%
Infecciones e Infestaciones	Infección [†]	Muy común (66.7%)	18%
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	Segunda malignidad primaria [†]	Muy común (12.2%)	4.1%
	SPM excluyendo piel no melanoma [†]	Común (6.5%)	3.8%
	Neoplasia maligna de la piel no melanoma [†]	Común (6.6%)	0.5%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Moretones [†]	Muy común (34.1%)	-
	Sarpullido [†]	Muy común (20.3%)	0.6%
Trastornos vasculares	Hemorragia/hematoma [†]	Muy común (12.6%)	1.8%

Según los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE).

[†]Incluye término ADR múltiple

[±] Se observó un caso de síndrome de lisis tumoral inducido por fármacos en el brazo de acalabrutinib en el estudio ASCEND

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2024018889 DE 30 de Abril de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995, Ley 1437 de 2011, Ley 1755 de 2015 y Decreto 2106 de 2019.

Tabla 4. Anomalías hematológicas emergentes reportadas por laboratorio en el tratamiento con acalabrutinib en monoterapia (n=1040)

MedDRA SOC	Término MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (todos los grados CTCAE)	Frecuencia de CTCAE Grado 3-4
Investigaciones (hallazgos basados en resultados de pruebas presentados como cambios de grado CTCAE)	Recuento absoluto de neutrófilos disminuido	Muy común (41.8%)	20.7%
	Disminución de hemoglobina	Muy común (42.6%)	10.1%
	Disminución de plaquetas	Muy común (31.1%)	6.9%

Según los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE).

INTERACCIONES:

Sustancias activas que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de acalabrutinib

Inhibidores de CYP3A

La administración concomitante con un inhibidor potente de CYP3A (200 mg de itraconazol una vez al día durante 5 días) aumentó la C_{max} y el AUC de acalabrutinib en 3.7 y 5.1 veces en pacientes sanos (N=17), respectivamente.

Al tener en cuenta tanto acalabrutinib como su metabolito activo, ACP-5862, las simulaciones farmacocinéticas basadas en la fisiología (PBPK) con inhibidores fuertes, moderados y débiles de CYP3A no muestran cambios significativos en el AUC total de los componentes activos.

Considere terapias alternativas que no inhiban fuertemente la actividad de CYP3A. Los pacientes que toman inhibidores potentes de CYP3A (p. ej., ketoconazol, conivaptán, claritromicina, indinavir, itraconazol, ritonavir, telaprevir, posaconazol, voriconazol) con CALQUENCE deben ser monitoreados más de cerca para detectar reacciones adversas.

Sustancias activas que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de acalabrutinib

Inductores CYP3A

La administración conjunta de un inductor potente de CYP3A (600 mg de rifampicina una vez al día durante 9 días) redujo la C_{max} y el AUC de acalabrutinib en un 68% y un 77% en pacientes sanos (N=24), respectivamente.

Al tener en cuenta tanto acalabrutinib como su metabolito activo, ACP-5862, las simulaciones de PBPK con inductores potentes de CYP3A mostraron una disminución del 21-51% en el AUC total de los componentes activos. Las simulaciones con un inductor moderado de CYP3A (efavirenz) mostraron una disminución del 25% en el AUC total de los componentes activos.

Considere terapias alternativas a los inductores potentes de la actividad de CYP3A (p. ej., fenitoína, rifampicina, carbamazepina). Evite la hierba de San Juan, que puede disminuir de forma impredecible las concentraciones plasmáticas de acalabrutinib. Si no se puede evitar un inductor potente de CYP3A, aumente la dosis de Acalabrutinib (Calquence®) a 200 mg dos veces al día.

Medicamentos para reducir el ácido gástrico

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de acalabrutinib cuando se utilizó concomitantemente con rabeprazol, un inhibidor de la bomba de protones. Los Tabletas de acalabrutinib se pueden administrar junto con agentes reductores del ácido gástrico (inhibidores de la bomba de protones, antagonistas del receptor H₂, antiácidos).

Sustancias activas cuyas concentraciones plasmáticas pueden verse alteradas por Acalabrutinib (Calquence®)

Sustratos CYP3A

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2024018889 DE 30 de Abril de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995, Ley 1437 de 2011, Ley 1755 de 2015 y Decreto 2106 de 2019.

Según los datos in vitro y el modelo PBPK, no se espera interacción con los sustratos de CYP en las concentraciones clínicamente relevantes.

Efectos de Acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862, en los sistemas de transporte de fármacos

Acalabrutinib puede aumentar la exposición a sustratos de BCRP administrados conjuntamente (p. ej., metotrexato) mediante la inhibición de BCRP intestinal.

ACP-5862 puede aumentar la exposición a sustratos de MATE1 coadministrados (p. ej., metformina) mediante la inhibición de MATE1.

Efecto de los alimentos sobre acalabrutinib

En pacientes sanos, la administración de una dosis única de 100 mg de acalabrutinib con una comida rica en grasas y calorías (aproximadamente 918 calorías, 59 gramos de carbohidratos, 59 gramos de grasas y 39 gramos de proteínas) no afectó el AUC promedio en comparación con la dosificación bajo condiciones de ayuno. La Cmax resultante disminuyó en un 54% y la Tmax se retrasó de 1 a 2 horas.

Poblaciones Especiales

Ancianos

De los 1040 pacientes en ensayos clínicos de monoterapia con Acalabrutinib (Calquence®), el 41 % tenía más de 65 años y menos de 75 años y el 22 % tenía 75 años o más. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en seguridad o eficacia entre pacientes \geq 65 años y menores.

De los 223 pacientes en ensayos clínicos de Acalabrutinib (Calquence®) en combinación con obinutuzumab, el 47% tenía más de 65 años y menos de 75 años de edad y el 26% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en cuanto a la seguridad o la eficacia entre los pacientes y de \geq 65 años o menos.

DOSIFICACIÓN Y GRUPO ETARIO:

El tratamiento con Acalabrutinib (Calquence®) debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el uso de terapias contra el cáncer.

Posología

La dosis recomendada de Acalabrutinib (Calquence®) para el tratamiento de la CLL es de 100 mg (1 tableta) dos veces al día, ya sea como monoterapia o en combinación con obinutuzumab. Consulte la información de prescripción de obinutuzumab para obtener información sobre la dosificación recomendada de obinutuzumab. (Para detalles del régimen de combinación, ver sección 5.1).

Las dosis deben estar separadas por aproximadamente 12 horas.

El tratamiento con Acalabrutinib (Calquence®) debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Dosis olvidada

Si un paciente omite una dosis de Acalabrutinib (Calquence®) por más de 3 horas, indíquele que tome la siguiente dosis a la hora programada regularmente.

No se deben tomar Tabletas adicionales de Acalabrutinib (Calquence®) para compensar la dosis olvidada.

Ajustes de dosis

Reacciones adversas

Las modificaciones de dosis recomendadas de Acalabrutinib (Calquence®) para reacciones adversas de Grado \geq 3 se proporcionan en la Tabla 1.

Interrumpa temporalmente Acalabrutinib (Calquence®) para controlar una reacción adversa no hematológica relacionada con el tratamiento de Grado \geq 3, trombocitopenia de Grado 3 con sangrado significativo, trombocitopenia de Grado 4 o neutropenia de Grado 4 que dure más de 7 días. Tras la resolución de la reacción adversa a Grado 1 o al valor inicial (recuperación), reinicie Acalabrutinib (Calquence®) como se recomienda en la Tabla 1.

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2024018889 DE 30 de Abril de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995, Ley 1437 de 2011, Ley 1755 de 2015 y Decreto 2106 de 2019.

Tabla 1. Ajustes de dosis recomendados para reacciones adversas*

Ocurrencia de reacción adversa	Modificación de dosis (Dosis inicial = 100 mg dos veces al día)
1' y 2'	Reiniciar con 100 mg dos veces al día
3'	Reiniciar con 100 mg diarios
4'	Suspender CALQUENCE

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

Tabla 2. Uso con inhibidores o inductores de CYP3A

	Medicamento coadministrado	Uso recomendado de CALQUENCE
Inhibidores de CYP3A	Inhibidores fuertes de CYP3A	Considere terapias alternativas a los inhibidores potentes de CYP3A. Supervise de cerca a los pacientes para detectar reacciones adversas si toma inhibidores potentes de CYP3A.
	Inhibidores moderados de CYP3A	Sin ajuste de dosis. Vigile de cerca a los pacientes para detectar reacciones adversas si toma inhibidores moderados de CYP3A.
Inductores CYP3A	Inductores potentes de CYP3A	Considere terapias alternativas a los inductores potentes de CYP3A. Si no se pueden evitar estos inductores, aumente la dosis de CALQUENCE a 200 mg dos veces al día.

Método de administración

Acalabrutinib (Calquence®) debe tragarse entero con agua aproximadamente a la misma hora todos los días. Acalabrutinib (Calquence®) se puede tomar con o sin alimentos. La tableta no debe masticarse, triturarse, disolverse o dividirse.

Poblaciones especiales de pacientes

Ancianos (≥ 65 años)

No es necesario ajustar la dosis en función de la edad.

Insuficiencia renal

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (TFGe mayor o igual a 30 ml/min/1.73 m² según lo estimado por MDRD (ecuación de modificación de la dieta en la enfermedad renal)). No se ha estudiado la farmacocinética y la seguridad de Acalabrutinib (Calquence®) en pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe inferior a 29 ml/min/1.73 m²) o enfermedad renal terminal.

Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A, Child-Pugh B o bilirrubina total entre 1.5 y 3 veces el límite superior normal [LSN] y cualquier AST). No se recomienda administrar Acalabrutinib (Calquence®) en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C o bilirrubina total > 3 veces el LSN y cualquier AST)

Enfermedad cardíaca grave

Los pacientes con enfermedad cardiovascular grave fueron excluidos de los estudios clínicos Acalabrutinib (Calquence®).

Pediátricos y Adolescentes

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Acalabrutinib (Calquence®) en niños y adolescentes menores de 18 años.

NORMA FARMACOLÓGICA: 6.0.0.0.N10

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2024018889 DE 30 de Abril de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995, Ley 1437 de 2011, Ley 1755 de 2015 y Decreto 2106 de 2019.

NOTA DE

FARMACOVIGILANCIA:

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

OBSERVACIONES:

Las contraindicaciones y advertencias, deben ir en las etiquetas y empaques más la fecha de vencimiento y número de lote. El titular, envasador y fabricante autorizado en el Registro sanitario adquieren la obligación de mantener las Buenas Prácticas de Manufactura, y actualizar las especificaciones de producto terminado y materias primas de acuerdo a la última versión de las farmacopeas oficiales en Colombia, durante la vigencia del Registro sanitario. Lo anterior será objeto de vigilancia por parte de este instituto.

Toda información científica, promocional o publicitaria sobre los medicamentos deberá ser realizada con arreglo a las condiciones del Registro sanitario y las normas técnicas y legales previstas en el artículo 79 del Decreto 677 de 1995.

Las presentaciones comerciales aprobadas en el registro sanitario podrán ser empleadas como presentaciones institucionales, siempre y cuando en las etiquetas y empaques de los productos fabricados con destino a las entidades de previsión, asistencia o seguridad social y similares, se encuentren marcadas con una leyenda que especifique tal condición o exclusividad, de modo que no oculte la información aprobada en los artes.

VIDA UTIL:

Treinta y seis (36) meses a partir de la fecha de fabricación.

ALMACENAMIENTO:

Almacenar a temperatura inferior a 30°C, en su empaque y envase original.

EXPEDIENTE No.:

20240895

RADICACIÓN No.:

20221252017

ARTICULO TERCERO: APROBAR como único diseño los artes de material de envase y empaque (blíster y caja plegadiza) allegados mediante Radicado No. 20221252017 del 12/01/2022 folios 8360 a 8362, para la presentación comercial y muestra médica autorizadas en el artículo primero. De dichos artes reposa copia en el expediente y deberá incluir el número del Registro Sanitario otorgado en la presente Resolución.

ARTICULO CUARTO: APROBAR el inserto Clave: 2-2024 y la información para prescribir IPP Clave: 2-2024 allegados mediante Radicado No. 20241099415 de 24/04/2024 (folios 89 a 107 y 120 a 126)

ARTICULO QUINTO: El tiempo de vida útil asignado para el medicamento amparado en la presente Resolución, se soportó con estudios de estabilidad natural con la siguiente frecuencia de tiempos 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 y 36 meses, bajo condiciones de temperatura y humedad de (30°C ± 2°C) (75% ± 5%) y estudios de estabilidad acelerada con la siguiente frecuencia de tiempos 0, 1, 3 y 6 meses, bajo condiciones de temperatura y humedad de (40°C ± 2°C) (75% ± 5%). El titular del Registro Sanitario adquiere la obligación de iniciar con lotes industriales los estudios de estabilidad On-Going, como evidencia de un programa permanente de estabilidad, acorde con el numeral 17.25 de la Resolución 1160 de 2016

ARTICULO SEXTO: NOTIFICAR por medios electrónicos, de conformidad con lo previsto en el Artículo 56 de la Ley 1437 del 18 de enero de 2011, al representante legal y/o apoderado del contenido de la presente Resolución, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición que podrá interponer dentro de los diez (10) días siguientes contados a partir de la notificación de la presente Resolución ante el Director Técnico(E) de La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Invima, de conformidad con lo establecido en el Artículo 76 del

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2024018889 DE 30 de Abril de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995, Ley 1437 de 2011, Ley 1755 de 2015 y Decreto 2106 de 2019.

Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, Ley 1437 del 2011. La notificación quedará surtida a partir de la fecha y hora en que el administrado reciba el acto administrativo.

ARTICULO SÉPTIMO: La presente Resolución rige a partir de la fecha de su ejecutoria.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C. a los 30 de Abril de 2024

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.



SANDRA MARIA MONTOYA ESCOBAR
DIRECTOR TÉCNICO DE LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS
Proyectó: Legal: etellezg, Técnico: ymancier Revisó: cordina_medicamentos