

Lunibrix

Acalabrutinib 100 mg

Cápsulas duras
Vía de administración oral

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada cápsula dura de **LUNIBRIX** 100 mg contiene: Acalabrutinib 100 mg.
Excipientes: celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, almidón pregelatinizado, almidón glicolato de sodio, magnesio estearato, cápsulas gelatina.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico, inhibidor de la proteína-quinasa.
Código ATC: L01EL02.

INDICACIONES

LUNIBRIX en monoterapia o en combinación con obinutuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) no tratados previamente.
LUNIBRIX en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) que han recibido al menos un tratamiento previo.
LUNIBRIX está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de células del manto (LCM) que han recibido por lo menos una terapia previa.
LUNIBRIX está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma linfocítico de células pequeñas (LLCP).

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con **LUNIBRIX** debe ser iniciado y supervisado por un médico especialista en uso de medicamentos antineoplásicos.

Posología

LUNIBRIX como monoterapia

Para pacientes con LCM, LLC/LLCP, la dosis recomendada de Acalabrutinib es de 100 mg tomados por vía oral aproximadamente cada 12 horas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Acalabrutinib en combinación con obinutuzumab

Para pacientes con LLC/LLCP no tratados previamente, la dosis recomendada de Acalabrutinib es de 100 mg por vía oral aproximadamente cada 12 horas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Iniciar Acalabrutinib en el ciclo 1 (cada ciclo es de 28 días). Comenzar con obinutuzumab en el ciclo 2 por un total de 6 ciclos y consultar la información de prescripción de obinutuzumab en cuanto a la dosis recomendada. Administrar Acalabrutinib antes de obinutuzumab cuando se administren en el mismo día.

Aconseje a los pacientes que traguen la cápsula entera con agua. Aconseje a los pacientes que no abran, rompan ni mastiquen las cápsulas. Acalabrutinib se puede tomar con o sin alimentos. Si se omite una dosis de Acalabrutinib por más de 3 horas, la misma se debe saltar y la siguiente dosis se debe tomar a la hora programada habitualmente. No se deben tomar cápsulas adicionales de Acalabrutinib para compensar la dosis omitida.

Dosis recomendada en insuficiencia hepática

Se aconseja no utilizar Acalabrutinib en pacientes con insuficiencia hepática severa.

No se requieren modificaciones de las dosis en casos de insuficiencia hepática leve y moderada.

Modificaciones de la dosis por reacciones adversas

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

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

Reacción adversa	Aparición de la reacción adversa	Modificación de la dosis (Dosis inicial = 100 mg cada 12 horas aproximadamente)
Toxicidades no hematológicas de Grado 3 o superior, trombocitopenia de Grado 3 con sangrado, trombocitopenia de Grado 4 o neutropenia de Grado 4 que dure más de 7 días	Primera y segunda	Interrumpir la administración de Acalabrutinib. Una vez que la toxicidad se haya resuelto hasta Grado 1 o hasta la situación basal, podrá reanudarse a administración de Acalabrutinib en una dosis de 100 mg cada 12 horas aproximadamente.
	Tercera	Interrumpir la administración de Acalabrutinib. Una vez que la toxicidad se haya resuelto hasta Grado 1 o hasta la situación basal, podrá reanudarse a administración de Acalabrutinib con una frecuencia reducida de 100 mg una vez al día.
	Cuarto	Suspender el tratamiento con Acalabrutinib.

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

Dosis recomendadas por interacciones medicamentosas

Modificaciones de la Dosis para su Uso con Inhibidores o Inductores del CYP3A

Las modificaciones de la dosis recomendada se describen a continuación

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

	Medicación concomitante	Uso recomendado de Acalabrutinib
Inhibidores de la CYP3A	Inhibidor potente de la CYP3A	Evitar el uso concomitante. Si estos inhibidores se van a usar durante un periodo corto (p. ej., antiinfecciosos durante un máximo de siete días), interrumpir Acalabrutinib.
	Inhibidor moderado de la CYP3A	No es necesario ajustar la dosis. Vigilar estrechamente a los pacientes si toman inhibidores moderados de la CYP3A por si surgen reacciones adversas.
	Inhibidor débil de la CYP3A	No es necesario ajustar la dosis.
Inductores de la CYP3A	Inductores potentes de la CYP3A	Evitar el uso concomitante. Si estos inductores no se pueden evitar, aumente la dosis de Acalabrutinib a 200 mg aproximadamente cada 12 hs.
Reductores del ácido gástrico	Inhibidores de la bomba de protones	Evitar el uso concomitante.
	Antagonistas del receptor H2	Tomar Acalabrutinib 2 horas antes (o 10 horas después) de tomar el antagonista del receptor H2.
	Antiácidos	Separar la toma de ambos medicamentos al menos 2 horas.

Dosis olvidada

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada. De 929 pacientes con LLC o LCM en ensayos clínicos de Acalabrutinib, 68 % tenían ≥65 años y 24 % tenían ≥75 años. Entre los pacientes ≥65 años, el 59 % tuvo eventos adversos grado 3 o más y el 39 % tuvo eventos adversos serios. Entre los pacientes menores de 65 años, el 45 % tuvo eventos adversos grado 3 o más, y el 25 % tuvo eventos adversos serios. No hubo diferencias clínicamente significativas en eficacia entre los pacientes ≥65 años y menores.

Insuficiencia renal

No se observaron diferencias clínicamente significativas de PK en pacientes con insuficiencia renal leve y moderada (TFGe ≥30 mL/min/1,73m², estimada por MDRD). La PK de Acalabrutinib no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia renal severa (TFGe <29 mL/min/1,73m², MDRD) o insuficiencia renal que requiere diálisis.

Insuficiencia hepática

Evitar la administración de Acalabrutinib en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se evaluó la seguridad de Acalabrutinib en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa. Acalabrutinib se metaboliza en el hígado. En un estudio de insuficiencia hepática, en comparación con sujetos con función hepática normal, la exposición a Acalabrutinib (ABC) aumentó 1,9 veces en sujetos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A), 1,5 veces en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) y 5,3 veces en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C). En base a un análisis de PK poblacional, no se observó una diferencia PK clínicamente relevante del metabolito ACP-5862, en sujetos con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C) comparado con sujetos con función hepática normal. No se observaron diferencias clínicamente relevantes de PK en Acalabrutinib y ACP-5862 en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (bilirrubina total menor o igual al límite superior de lo normal [LSN] y AST mayor a LSN, o bilirrubina total mayor a LSN y cualquier AST) en relación con pacientes con función hepática normal (bilirrubina total y AST dentro de LSN).

Población pediátrica

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

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS

Hemorragia

Hemorragias serias y fatales ocurrieron en pacientes con enfermedades oncohematológicas tratadas con Acalabrutinib. Hemorragias mayores (serias, de grado 3 o más, o cualquier hemorragia del sistema nervioso central), ocurrieron en 3 % de los pacientes, con 0,1 % de hemorragia fatal en 1029 pacientes expuestos a Acalabrutinib en ensayos clínicos. Eventos hemorrágicos de cualquier grado, excluyendo hematomas y petequias, ocurrieron en el 22 % de los pacientes.

El uso de agentes antitrombóticos en forma concomitante con Acalabrutinib, puede aumentar el riesgo de hemorragias. En ensayos clínicos, hemorragias mayores ocurrieron en el 2,7 % de los pacientes tomando Acalabrutinib sin agentes antitrombóticos y en el 3,6 % de los pacientes tomando Acalabrutinib con agentes antitrombóticos.

Considerar los riesgos y beneficios de coadministrar Acalabrutinib junto a agentes antitrombóticos.

Monitorear a los pacientes sobre la aparición de signos de sangrado.

Considerar los riesgos y beneficios de suspender Acalabrutinib por 3-7 días antes y después de una cirugía, dependiendo del tipo de cirugía y del riesgo de sangrado.

Infecciones

Infecciones serias y fatales, incluyendo infecciones oportunistas, ocurrieron en pacientes con enfermedades oncohematológicas tratadas con Acalabrutinib.

Infecciones serias, grado 3 o mayores (bacterianas, virales o fúngicas), ocurrieron en el 19 % de 1029 pacientes expuestos a Acalabrutinib en ensayos clínicos, más frecuentemente infecciones del tracto respiratorio (11 % de todos los pacientes, incluyendo neumonías en un 6 %). Estas infecciones, predominantemente ocurrieron en ausencia de neutropenia grado 3 o 4, con un 1,9 % de casos de neutropenia febril reportados en todos los pacientes. Las infecciones oportunistas en los receptores de Acalabrutinib incluyen, pero no se limitan a, reactivación del virus de la hepatitis B, neumonía fúngica, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, reactivación del virus Epstein-Barr, citomegalovirus, y Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP). Considerar la profilaxis en pacientes que tengan riesgo aumentado de contraer infecciones oportunistas.

Citopenias

Citopenias de grado 3 o 4, incluyendo neutropenia (23 %), anemia (8 %), trombocitopenia (7 %), y linfopenia (7 %), se desarrollaron en pacientes con neoplasias hematológicas tratadas con Acalabrutinib. Neutropenia de grado 4 se desarrolló en el 12 % de los pacientes.

Realice un control de los recuentos de células sanguíneas de forma regular durante el tratamiento. Interrumpa el tratamiento, reduzca la dosis, o discontinue el tratamiento según corresponda.

Segundas neoplasias primarias

Segundas neoplasias primarias, incluyendo cáncer de piel y otros tumores sólidos, ocurrieron en el 12 % de 1029 pacientes expuestos a Acalabrutinib en ensayos clínicos. La segunda neoplasia primaria más frecuente fue el cáncer de piel, reportado en el 6 % de los pacientes.

Controle a los pacientes para el cáncer de piel y aconseje el uso de protección ante la exposición solar.

Fibrilación o aleteo auricular

Fibrilación auricular o Aleteo Auricular grado 3 ocurrieron en el 1,1 % de 1029 pacientes tratados con Acalabrutinib y un 4,1 % de fibrilación o aleteo auriculares de cualquier grado. El riesgo puede aumentar en pacientes con factores de riesgo cardiovasculares, hipertensión, arritmias previas e infecciones agudas. Controle la aparición de síntomas de arritmia (por ejemplo, palpitaciones, mareos, síncope, disnea) y manéjeles de forma apropiada.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Inhibidores fuertes del CYP3A	
Impacto clínico	- La administración concomitante de Acalabrutinib con un inhibidor fuerte del CYP3A (itraconazol) aumentó las concentraciones plasmáticas de Acalabrutinib
	- El aumento de las concentraciones de Acalabrutinib puede provocar un aumento de la toxicidad.
Prevención o manejo	- Evite la administración concomitante de inhibidores fuertes del CYP3A con Acalabrutinib.
	- Alternativamente, si el inhibidor se utilizará a corto plazo, interrumpa Acalabrutinib
Inhibidores moderados del CYP3A	
Impacto clínico	- La administración concomitante de Acalabrutinib con un inhibidor moderado del CYP3A puede aumentar las concentraciones plasmáticas de Acalabrutinib
	- El aumento de las concentraciones de Acalabrutinib puede provocar un aumento de la toxicidad.
Prevención o manejo	Cuando Acalabrutinib se administra de forma concomitante con inhibidores moderados del CYP3A, reduzca la dosis de Acalabrutinib a 100 mg una vez al día.
Inductores fuertes del CYP3A	
Impacto clínico	- La administración concomitante de Acalabrutinib con un inductor fuerte del CYP3A (rifampicina) disminuyó las concentraciones plasmáticas de Acalabrutinib
	- La disminución de las concentraciones de Acalabrutinib puede reducir la actividad de Acalabrutinib.
Prevención o manejo	- Evite la administración concomitante de inductores fuertes del CYP3A con Acalabrutinib
	- Si no se puede evitar el uso de un inductor fuerte del CYP3A, aumente la dosis de Acalabrutinib a 200 mg aproximadamente cada 12 hs.
Agentes reductores del ácido gástrico	
Impacto clínico	- La administración concomitante de Acalabrutinib con un inhibidor de la bomba de protones, un antagonista de los receptores H2 o un antiácido puede disminuir las concentraciones plasmáticas de Acalabrutinib
	- La disminución de las concentraciones de Acalabrutinib puede reducir la actividad de Acalabrutinib.
Prevención o manejo	- Si se requiere el tratamiento con un agente reductor del ácido gástrico, considere el uso de un antagonista del receptor H2 (por ejemplo, ranitidina o famotidina) o un antiácido (por ejemplo, carbonato de calcio).
	Antiácidos: separar la dosis por lo menos por 2 horas.
Prevención o manejo	Antagonistas del receptor H2: tome Acalabrutinib 2 horas antes de tomar el antagonista del receptor H2.
	Inhibidores de la bomba de protones: evite la administración concomitante. Debido al efecto duradero de los inhibidores de la bomba de protones, la separación de las dosis puede no eliminar la interacción con Acalabrutinib

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Sobre la base de los hallazgos en animales, Acalabrutinib puede causar distocia y daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No hay datos disponibles en mujeres embarazadas para informar el riesgo asociado con el medicamento.

Fertilidad

Si se encuentra en edad fértil, se recomienda realizar un test de embarazo antes de iniciar el tratamiento con Acalabrutinib.

Anticoncepción

Acalabrutinib puede provocar daños embrionario y fetal y distocia cuando se administra a mujeres embarazadas. Aconsejar a las pacientes en edad fértil a utilizar anticonceptivos durante el tratamiento con Acalabrutinib y durante por lo menos 1 semana después de la última dosis de Acalabrutinib. Si este medicamento se utiliza durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras está tomando este medicamento, la paciente debe ser informada de los riesgos potenciales para el feto.

Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con Acalabrutinib.

Genotoxicidad/Mutagenicidad/Fototoxicidad

Acalabrutinib no fue mutagénico en un ensayo de mutación inversa en bacterias, un ensayo *in vitro* de aberraciones cromosómicas y un ensayo *in vivo* de análisis de micronúcleos en médula ósea de ratón. Según los ensayos de fototoxicidad utilizando la línea celular 3T3 *in vitro*, se considera que Acalabrutinib tiene un bajo riesgo de fototoxicidad en humanos.

Toxicidad a dosis repetida

Se han observado anomalías microscópicas de intensidad mínima o leve en el páncreas (hemorragia, pigmentación, inflamación y fibrosis de islotes) con todos los niveles de dosis en ratas. En estudios en ratas de hasta 6 meses de duración con una Dosis Máxima sin Efecto Adverso Observado (NOAEL) de 30 mg/kg/día se observaron hallazgos no adversos de intensidad mínima o leve en los riñones (basofilia tubular, regeneración tubular e inflamación). La exposición media (AUC) a la NOAEL en ratas macho y hembra corresponde a 0,6 y 1 veces, respectivamente, la exposición clínica con la dosis recomendada de 100 mg dos veces al día, respectivamente. La dosis mínima con efecto adverso observado (LOAEL) con la que se observaron anomalías reversibles renales (degeneración tubular moderada) y hepáticas (necrosis de hepatocitos individuales) en el estudio de administración prolongada en ratas fue de 100 mg/kg/día y proporcionó un margen de exposición 4,2 veces mayor que la exposición clínica con la dosis recomendada de 100 mg dos veces al día. En estudios de 9 meses de duración en perros, el NOAEL fue de 10 mg/kg/día correspondiente a una exposición 3 veces el AUC clínico a la dosis clínica recomendada. Se observó una degeneración tubular mínima en el riñón, ligeras disminuciones en el peso del bazo y disminuciones transitorias mínimas o leves de la masa de glóbulos rojos y aumentos de la ALT y la ALP a 30 mg/kg/día (9 veces el AUC clínico) en perros. Se observó toxicidad cardíaca en ratas (hemorragia miocárdica, inflamación y necrosis) y en perros (inflamación perivascular/vascular) solo en los animales que fallecieron durante el estudio con dosis superiores a la dosis máxima tolerada (DMT). La exposición en las ratas y en perros con anomalías cardíacas fue al menos 6,8 veces y 25 veces el AUC clínico, respectivamente. No pudo evaluarse la reversibilidad de los hallazgos cardíacos porque estos solo se produjeron con dosis superiores a la DMT.

Toxicidad para la reproducción

No se observaron efectos sobre la fertilidad en ratas macho o hembra con exposiciones 10 y 9 veces superiores a la AUC clínica con la dosis recomendada, respectivamente.

No se observaron efectos sobre el desarrollo y la sobrevivencia embrionfetales en ratas gestantes con exposiciones aproximadamente 9 veces el AUC en pacientes con la dosis recomendada de 100 mg dos veces al día. En dos estudios sobre la reproducción de las ratas, se observó una distocia (parto prolongado/difícil) a exposiciones >2,3 veces la exposición clínica a 100 mg dos veces al día. Se confirmó la presencia de Acalabrutinib y de su metabolito activo en el plasma de fetos de rata. El Acalabrutinib y su metabolito activo estaban presentes en la leche de ratas lactantes. En un estudio embrionfetal en conejas gestantes se observó disminución del peso corporal fetal y retraso de la osificación con niveles de exposición que produjeron toxicidad materna y que fueron 2,4 veces mayores que la AUC en humanos con la dosis recomendada.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica. Los datos en Advertencias y Precauciones reflejan la exposición a Acalabrutinib 100 mg aproximadamente cada doce horas en 1029 pacientes con neoplasias hematológicas. El tratamiento incluye Acalabrutinib en monoterapia en 820 pacientes en 6 ensayos, y Acalabrutinib con obinutuzumab en 209 pacientes en 2 ensayos. Entre estos receptores de Acalabrutinib, el 88 % fueron expuestos durante por lo menos 6 meses y el 79 % durante por lo menos 1 año. En esta población agrupada de seguridad, las reacciones adversas en ≥30 % de los 1029 pacientes fueron anemia, neutropenia, infección del tracto respiratorio superior, trombocitopenia, cefalea, diarrea y dolor musculoesquelético.

Linfoma de células del manto

Los datos de seguridad descriptos en esta sección reflejan la exposición a Acalabrutinib (100 mg aproximadamente cada 12 hs) en 124 pacientes con LCM tratados previamente en el Estudio 1. La mediana de la duración del tratamiento con Acalabrutinib fue de 16,6 (rango de 0,1 a 26,6) meses. Un total de 91 (73,4 %) pacientes fueron tratados con Acalabrutinib durante ≥6 meses y 74 (59,7 %) pacientes fueron tratados durante ≥1 año.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥20 %) de cualquier grado fueron anemia, trombocitopenia, cefalea, neutropenia, diarrea, fatiga, mialgia y hematomas. Las reacciones adversas no hematológicas de grado 1 más frecuentes fueron las siguientes: cefalea (25 %), diarrea (16 %), fatiga (20 %), mialgia (15 %) y hematomas (19 %). La reacción adversa no hematológica de Grado ≥3 más frecuente (informada en por lo menos el 2 % de los pacientes) fue diarrea.

Se informaron reducciones de la dosis o discontinuaciones debidas a cualquier reacción adversa en el 1,6 % y 6,5 % de los pacientes, respectivamente.

Tabla de reacciones adversas

En las Tablas 3 y 4 se presenta la frecuencia de las reacciones adversas observadas en pacientes con LCM

Tabla 3: Reacciones Adversas No Hematológicas en ≥5 % (todos los Grados) de los Pacientes con LCM en el Estudio 1

Reacciones Adversas por órgano afectado*	Acalabrutinib monoterapia N = 124	
	Todos los Grados (%)	Grado ≥3 (%)
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	39	1,6
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	31	3,2
Náuseas	19	0,8
Dolor abdominal	15	1,6
Estreñimiento	15	-
Vómitos	13	1,6
Trastornos Generales		
Fatiga	28	0,8
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Mialgia	21	0,8
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Hematomas ¹	21	-
Erupción cutánea ¹	28	0,8
Trastornos vasculares		
Hemorragia ¹	8	0,8
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		
Epistaxis	6	-

*Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (CTCAE del NCI) versión 4.03.

¹Hematomas: incluye todos los términos preferidos (TP) que contienen "hematoma", "contusión", "petequias" o "equimosis"

Erupción cutánea: incluye todos los TP que contienen "erupción cutánea"

Hemorragia: incluye todos los TP que contienen "hemorragia" o "hematoma"

Tabla 4. Reacciones Adversas Hematológicas Informadas en ≥20 % de los Pacientes con LCM en el Estudio 1

Reacciones Adversas Hematológicas*	Acalabrutinib monoterapia N = 124	
	Todos los Grados (%)	Grado ≥3 (%)
Disminución de la hemoglobina	46	10
Disminución de las plaquetas	44	12
Disminución de los neutrófilos	36	15

*Según los Criterios de Terminología Común para Acontecimientos Adversos del National Cancer Institute (CTCAE del NCI), versión 4.03; basados en las mediciones de laboratorio y las reacciones adversas.

Los aumentos de la creatinina de 1,5 a 3 veces el límite superior de lo normal se produjeron en el 4,8 % de los pacientes.

Descripción de algunas reacciones adversas

Leucemia Linfocítica Crónica

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a Acalabrutinib (100 mg aproximadamente cada doce horas, con o sin obinutuzumab) en 511 pacientes con LLC de dos ensayos clínicos aleatorizados, controlados.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥30 %) de cualquier grado en pacientes con LLC fueron anemia, neutropenia, trombocitopenia, cefalea, infección del tracto respiratorio superior y diarrea.

Estudio 2

La seguridad de Acalabrutinib más obinutuzumab (Acalabrutinib + G), Acalabrutinib en monoterapia y obinutuzumab más clorambucilo (G + Clb) se evaluó en un ensayo aleatorizado, multicéntrico, abierto, controlado activamente, en 526 pacientes con LLC no tratada previamente.

Los pacientes aleatorizados al brazo Acalabrutinib + G fueron tratados con Acalabrutinib y obinutuzumab en combinación durante 6 ciclos, luego con Acalabrutinib en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes iniciaron con obinutuzumab el día 1 del ciclo 2, continuando durante un total de 6 ciclos.

Los pacientes randomizados a Acalabrutinib monoterapia recibieron Acalabrutinib aproximadamente cada 12 horas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El rango etario de los sujetos incluidos en el estudio fue de ≥65 años o 18 a <65 años con una Escala de Puntuación Acumulativa de Enfermedad (CIRS) total de >6 o *clearance* de creatinina de 30 a 69 mL/min, transaminasas hepáticas ≤3 veces el límite superior normal (LSN) y bilirrubina total ≤1,5 veces LSN y permitió que los pacientes recibieran agentes antitrombóticos, pero no warfarina o antagonistas de la vitamina K.

Durante el tratamiento aleatorizado, la mediana de la exposición a Acalabrutinib en el brazo de Acalabrutinib + G y Acalabrutinib en monoterapia fue de 27,7 meses (rango 0,3 a 40 meses), con el 95 % y 92 % y 89 % y 86 % de los pacientes con por lo menos 6 meses y 12 meses de exposición, respectivamente. En el brazo de obinutuzumab y clorambucilo la mediana del número de ciclos fue de 6 con el 84 % de los pacientes que recibieron por lo menos 6 ciclos de Obinutuzumab, el 70 % de los pacientes recibieron por lo menos 6 ciclos de clorambucilo. El ochenta y cinco por ciento de los pacientes en el brazo Acalabrutinib + G recibieron por lo menos 6 ciclos de obinutuzumab.

En los brazos de tratamiento de Acalabrutinib + G y Acalabrutinib en monoterapia, las reacciones adversas fatales que se produjeron en ausencia de progresión de la enfermedad y con el inicio dentro de los 30 días del último tratamiento del estudio, se reportaron en un 2 % para cada brazo de tratamiento, más frecuentemente por infección. Se reportaron reacciones adversas serias en el 39 % de los pacientes en el brazo de Acalabrutinib + G y 32 % en el brazo de Acalabrutinib en monoterapia, con mayor frecuencia debido a eventos de neumonía (2,8 % a 7 %).

En el brazo de Acalabrutinib + G, las reacciones adversas dieron lugar a la discontinuación del tratamiento en el 11 % de los pacientes y una reducción de la dosis de Acalabrutinib en el 7 % de los pacientes.

En el brazo de Acalabrutinib en monoterapia, las reacciones adversas dieron lugar a la discontinuación en el 10 % y la reducción de la dosis en el 4 % de los pacientes.

Las Tablas 5 y 6 presentan las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio identificadas en el Estudio 2.

Otras reacciones adversas clínicamente relevantes (todos los grados, incidencia <15 %) en receptores de Acalabrutinib (Acalabrutinib en combinación con obinutuzumab y en monoterapia) incluyeron:

- Neoplasias: segunda neoplasia primaria (10 %), cáncer de piel no melanoma (5 %)
- Trastornos cardíacos: fibrilación y aleteo auricular (3,6 %), hipertensión (5 %)
- Infección: infección por herpes virus (6 %)

Tabla 6: Selección de anomalías de laboratorio no hematológicas (≥15 % de cualquier grado). Nuevas o que empeoraron desde el inicio en pacientes que recibieron Acalabrutinib en Estudio 2						
Anomalías de laboratorio ^{a*}	Acalabrutinib + obinutuzumab N= 178		Acalabrutinib en monoterapia N= 179		Obinutuzumab + clorambucilo N= 169	
	Todos los Grados (%)	Grado ≥3 (%)	Todos los Grados (%)	Grado ≥3 (%)	Todos los Grados (%)	Grado ≥3 (%)
Aumento del ácido úrico	29	29	22	22	37	37
Aumento de ALT	30	7	20	1,1	36	6
Aumento de AST	38	5	17	0,6	60	8
Aumento de la bilirrubina	13	0,6	15	0,6	11	0,6

^a De acuerdo con NCI CTCAE versión 4.03
^{*} Excluye electrolitos

Se produjeron aumentos de creatinina 1,5 a 3 veces el límite superior de lo normal en el 3,9 % y 2,8 % de los pacientes en la rama de Acalabrutinib en combinación y en la rama de monoterapia, respectivamente.

Estudio 3
La seguridad de Acalabrutinib en pacientes con LLC recaída o refractaria fueron evaluados en un estudio randomizado, abierto (Estudio 3). El ensayo reclutó pacientes con LLC recaída o refractaria después de por lo menos una terapia previa y requirió transaminasas hepáticas ≤2 veces el límite superior de lo normal (LNS), bilirrubina total ≤1,5 veces LNS, y un aclaramiento de creatinina estimado ≥30 ml/min. El ensayo incluyó pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos <500/μl, recuento de plaquetas <30 000/μl, tiempo de protrombina o tiempo parcial de tromboplastina activada >2 veces LNS, enfermedad cardiovascular significativa o un requerimiento de inhibidores o inductores potentes de CYP3A. Se permitió a los pacientes recibir agentes antitrombóticos, pero no warfarina o antagonistas de la vitamina K.
En el Estudio 3, 154 pacientes recibieron Acalabrutinib (100 mg aproximadamente cada 12 horas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable), 118 recibieron idelalisib (150 mg aproximadamente cada 12 horas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable) con hasta 8 infusiones de rituximab, y 35 recibieron hasta 6 ciclos de bendamustina y rituximab. La mediana de edad fue de 68 años (rango: 32-90 años); el 67 % fueron hombres; 92% eran caucásicos y 88 % presentaban un estado funcional de ECOG de 0 o 1.
En la rama de Acalabrutinib, se produjeron reacciones adversas serias en el 29 % de los pacientes. Las reacciones adversas serias en >5 % de los pacientes que recibieron Acalabrutinib incluyeron infección del tracto respiratorio inferior (6 %). En 2,6 % de los pacientes se produjeron reacciones adversas fatales dentro de los 30 días de la última dosis de Acalabrutinib e incluyeron segundas neoplasias primarias e infecciones. En los receptores de Acalabrutinib, se produjo discontinuación permanente debido a una reacción adversa en el 10 % de los pacientes, más frecuentemente debido a segundas neoplasias primarias, seguido por infecciones. Las reacciones adversas dieron lugar a la interrupción de la administración de Acalabrutinib en el 34 % de los pacientes, la mayoría de las veces debido a infecciones del tracto respiratorio seguidas por neutropenia y reducción de dosis en el 3,9 % de los pacientes.
En la Tabla 7 se describen reacciones adversas seleccionadas y las anomalías no hematológicas de laboratorio se describen en la Tabla 8. Estas tablas reflejan la exposición a Acalabrutinib con una duración mediana de 15,7 meses con el 94 % de los pacientes en tratamiento durante más de 6 meses y el 86 % de los pacientes en tratamiento durante más de 12 meses. La mediana de duración de la exposición a idelalisib fue de 11,5 meses con el 72 % de pacientes en tratamiento durante más de 6 meses y el 48 % de los pacientes en tratamiento durante más de 12 meses. El ochenta y tres por ciento de los pacientes completaron 6 ciclos de bendamustina y rituximab.

Tabla 7: Reacciones adversas frecuentes (≥15 % de cualquier grado) con Acalabrutinib en pacientes con LLC (Estudio 3)						
Reacciones adversas por sistema de órganos ^a	Acalabrutinib N= 154		Idelalisib + rituximab N= 118		Bendamustina + rituximab N= 35	
	Todos los Grados (%)	Grado ≥3 (%)	Todos los Grados (%)	Grado ≥3 (%)	Todos los Grados (%)	Grado ≥3 (%)
Infecciones						
Infección ^b	56	15 ^c	65	28 ^c	49	11
Infección del tracto respiratorio superior ^a	29	1,9	26	3,4	17	2,9
Infección del tracto respiratorio inferior ^a	23	6	26	15	14	6
Trastornos de la sangre y del sistema linfático^a						
Neutropenia ^c	48	23	79	53	80	40
Anemia ^d	47	15	45	8	57	17
Trombocitopenia ^a	33	6	41	13	54	6
Linfocitosis ^f	26	19	23	18	2,9	2,9
Trastornos del sistema nervioso						
Cefalea	22	0,6	6	0	0	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea ^g	18	1,3	49	25	14	0
Trastornos vasculares						
Hemorragia ^h	16	1,3	5	1,7	6	2,9
Trastornos generales						
Fatiga ⁱ	15	1,9	13	0,8	31	6
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo						
Dolor musculoesquelético ^j	15	1,3	15	1,7	2,9	6

^a De acuerdo con NCI CTCAE versión 4.03
^b Incluye cualquier reacción adversa que supone una infección o neutropenia febril
^c Incluye 1 caso fatal en el brazo de Acalabrutinib monoterapia y 1 caso fatal en el brazo de idelalisib + rituximab
^d Derivado de reacciones adversas y datos de laboratorio
^e Infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis y rinitis
^f Incluye neumonía, infección del tracto respiratorio inferior, bronquitis, bronquiolitis, traqueitis e infección pulmonar
^g Incluye neutropenia, disminución del recuento de neutrófilos y datos de laboratorios relacionados
^h Incluye anemia, disminución del recuento de glóbulos rojos y datos de laboratorios relacionados
ⁱ Incluye trombocitopenia, disminución del recuento plaquetas y datos de laboratorios relacionados
^j Incluye linfocitosis, aumento del recuento de linfocitos y datos de laboratorios relacionados
^k Incluye colitis, diarrea y enterocolitis
^l Incluye hemorragia, hematoma, hemoptisis, hematuria, menorragia, hemartrosis y epistaxis
^m Incluye astenia, fatiga y letargo
ⁿ Incluye dolor de espalda, dolor musculoesquelético de pecho, dolor musculoesquelético, molestia musculoesquelética, dolor en las extremidades, mialgia, dolor espinal, dolor óseo

Otras reacciones adversas clínicamente relevantes (todos los grados, incidencia <15 %) en receptores de Acalabrutinib incluyeron:

- Trastornos de la piel y del tejido celular subcutáneo: hematoma (10 %), erupción cutánea (9 %)
- Neoplasias: segunda neoplasia primaria (12 %), cáncer de piel no melanoma (6 %)
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: artralgias (8 %)
- Trastornos cardíacos: fibrilación y aleteo auricular (5 %), hipertensión (3,2 %)
- Infección: infección por herpes virus (4,5 %)

Tabla 8: Selección de anomalías de laboratorio no hematológicas (≥10 % de cualquier grado). Nuevas o que empeoraron en pacientes que recibieron Acalabrutinib (Estudio 3)						
Anomalías de laboratorio ^{a*}	Acalabrutinib N= 154		Idelalisib + rituximab N= 118		Bendamustina + rituximab N= 35	
	Todos los Grados (%)	Grado ≥3 (%)	Todos los Grados (%)	Grado ≥3 (%)	Todos los Grados (%)	Grado ≥3 (%)
Aumento del ácido úrico	15	15	11	11	23	23
Aumento de ALT	15	1,9	59	23	26	2,9
Aumento de AST	13	0,6	48	13	31	2,9
Aumento de la bilirrubina	13	1,3	16	1,7	26	11

^a De acuerdo con NCI CTCAE versión 5
^{*} Excluye electrolitos

Los aumentos de creatinina 1,5 a 3 veces LNS se produjeron en el 1,3 % de los pacientes que recibieron Acalabrutinib.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Acalabrutinib es un inhibidor de la BTK de molécula pequeña. Acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862, forman un enlace covalente con un residuo de cisteína en el sitio activo de la BTK, lo cual conduce a la inhibición de la actividad enzimática de la BTK. La BTK es una molécula de señalización del receptor del antígeno de las células B (BCR) y de las vías del receptor de citoquinas. En las células B, la señalización de la BTK da como resultado la activación de las vías necesarias para la proliferación, el tráfico, la quimiotaxis y la adhesión de las células B. En estudios no clínicos, Acalabrutinib inhibió la activación mediada por las BTK de las proteínas de señalización en cascada CD86 y CD69 e inhibió la proliferación de las células B malignas y el crecimiento tumoral en modelos de xenoinjerto en ratón.

Efectos farmacodinámicos

En pacientes con neoplasias de células B a quienes se les administraron dosis de 100 mg aproximadamente cada 12 hs, la mediana de ocupación de las BTK en estado estacionario de ≥95 % en sangre periférica se mantuvo durante 12 horas, resultando en la inactivación de las BTK durante todo el intervalo de dosificación recomendado.
Electrofisiología Cardíaca
El efecto de Acalabrutinib sobre el intervalo QTc se evaluó en un estudio aleatorizado doble ciego, de doble simulación, controlado con placebo y con control positivo, de 4 ramas cruzado, del QTc en 48 sujetos adultos sanos. La administración de una dosis única de Acalabrutinib la cual es 4 veces la dosis única máxima recomendada, no prolongó el intervalo QTc en ningún grado clínicamente relevante (es decir, ≥10 mseg).

FARMACOCINÉTICA

Acalabrutinib exhibe una PK casi lineal en un rango de dosis de 75 a 250 mg (0,75 a 2,5 veces la dosis única recomendada aprobada) y exhibe proporcionalidad con la dosis en pacientes con neoplasias de células B. El área bajo la curva de la concentración plasmática (ABC) y la concentración plasmática máxima (C_{max}) para Acalabrutinib fue 1843 (38 %) ng.h/ml y 563 ng/ml (29 %) respectivamente, y para ACP-5862 fue 3947 (43 %) ng.h/ml y 451 (52 %) ng/ml respectivamente.

Absorción

La media geométrica de la biodisponibilidad absoluta de Acalabrutinib fue del 25 %. La mediana de tiempo hasta el pico de las concentraciones plasmáticas de Acalabrutinib (T_{max}) fue de 0,9 (0,5, 1,9) horas, y 1,6 (0,9, 2,7) horas para ACP-5862.

Efecto de los alimentos sobre Acalabrutinib

En sujetos sanos, la administración de una dosis única de 75 mg de Acalabrutinib (0,75 veces la dosis única recomendada aprobada) con una comida con alto contenido graso y rica en calorías (aproximadamente 918 calorías, 59 gramos de carbohidratos, 59 gramos de grasa y 39 gramos de proteínas) no afectó la media del ABC en comparación con la dosificación en condiciones de ayuno. La C_{max} resultante disminuyó en un 73 % y el T_{max} se retrasó en 1 - 2 horas.

Distribución

La unión reversible de Acalabrutinib a las proteínas plasmáticas humanas fue del 97,5 % y del 98,6 % para ACP-5862. La proporción media sangre/plasma *in vitro* fue de 0,8 para Acalabrutinib y 0,7 para ACP-5862. La media del volumen de distribución en estado estacionario (Vee) fue de aproximadamente 101 L (52 %) para Acalabrutinib y 67 L (32 %) para ACP-5862.

Biotransformación

Acalabrutinib es un inhibidor débil del CYP3A4/5, del CYP2C8 y del CYP2C9, pero no inhibe al CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 y al UGT2B7. El metabolito activo (ACP-5862) es un inhibidor débil del CYP2C8, del CYP2C9 y del CYP2C19, pero no inhibe al CYP1A2, al CYP2B6, al CYP2D6, CYP3A4/5, UGT1A1, y al UGT2B7.

Acalabrutinib es un inductor débil del CYP1A2, del CYP2B6 y del CYP3A4; el metabolito activo (ACP-5862) induce débilmente al CYP3A4.
En base a los datos *in vitro* y al modelado de PBPK, no se prevé ninguna interacción con los sustratos del CYP a concentraciones clínicamente relevantes.

Sistemas de Transporte del Medicamento

Acalabrutinib, y su metabolito activo ACP-5862, son sustrato de la glicoproteína P (P-gp) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). Acalabrutinib no es un sustrato de los transportadores de captación renal OAT1, OAT3 y OCT2, ni de los transportadores hepáticos OATP1B1 y OATP1B3. ACP-5862 no es sustrato de OATP1B1 ni de OATP1B3.

Acalabrutinib y su metabolito activo ACP-5862 no inhiben a la P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 y de MATE2-K, a concentraciones clínicamente relevantes.
Acalabrutinib puede aumentar la exposición a sustratos de la BCRP administrados de forma concomitante (p. ej., metotrexato) mediante la inhibición de la BCRP intestinal. ACP-5862 no inhibe a la BCRP a concentraciones clínicamente relevantes. Acalabrutinib no inhibe a MATE1, mientras que ACP-5862 puede incrementar la exposición a sustratos de MATE1 (p. ej., metformina) administrados en forma concomitante, por inhibición de MATE1.

Eliminación

La media geométrica (% CV) de la vida media de eliminación terminal (t_{1/2}) fue de 1 (59 %) hora para Acalabrutinib y de 3,5 (24 %) horas para ACP-5862. La media geométrica (% CV) de depuración oral aparente (CL/F) fue de 71 l/h (35 %) para Acalabrutinib y de 13 l/h (42 %) para ACP-5862.

Metabolismo

Acalabrutinib es metabolizado predominantemente por las enzimas del CYP3A y, en menor medida, por la conjugación de glutatión y la hidrólisis de amida, según estudios *in vitro*. ACP-5862 se identificó como el principal metabolito activo en plasma con una media geométrica de exposición (ABC) que fue de aproximadamente 2 - 3 veces mayor que la exposición de Acalabrutinib. ACP-5862 es aproximadamente un 50 % menos potente que Acalabrutinib con respecto a la inhibición de la BTK.

Excreción

Después de la administración de una dosis única radiomarcada de 100 mg de Acalabrutinib en sujetos sanos, el 84 % de la dosis se recuperó en las heces y el 12 % de la dosis se recuperó en la orina, con menos del 2 % de la dosis excretada como Acalabrutinib inalterado.

Estudios de Interacción Farmacológica

Efecto de los Inhibidores del CYP3A sobre Acalabrutinib

La administración concomitante con un inhibidor fuerte del CYP3A (200 mg de itraconazol una vez al día durante 5 días) aumentó la C_{max} de Acalabrutinib en 3,9 veces y el ABC en 5,1 veces en sujetos sanos. Las simulaciones farmacocinéticas basadas en la fisiología (PBPK) con Acalabrutinib e inhibidores moderados del CYP3A (eritromicina, fluconazol, diltiazem) mostraron que la administración concomitante aumentó la C_{max} y el ABC de Acalabrutinib aproximadamente de 2-3 veces.

Efecto de los Inductores del CYP3A sobre Acalabrutinib

La administración concomitante con un inductor potente del CYP3A (600 mg de rifampicina una vez al día durante 9 días) disminuyó la C_{max} de Acalabrutinib en un 68 % y el ABC en un 77 % en sujetos sanos.

Agentes Reductores del Ácido Gástrico

En sujetos sanos, la solubilidad de Acalabrutinib disminuye con el aumento del pH. La administración concomitante con un antiácido (1 g de carbonato de calcio) disminuyó el ABC de Acalabrutinib en un 53 %. La administración concomitante con un inhibidor de la bomba de protones (40 mg de omeprazol durante 5 días) disminuyó el ABC de Acalabrutinib en un 43 %.

SOBREDOSIFICACIÓN

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777

Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

PRESENTACIÓN

LUNIBRIX / ACALABRUTINIB 100 mg, envases conteniendo 60 cápsulas duras

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25 °C.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Lea esta guía de *LUNIBRIX* detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta guía, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que presenta es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

1. ¿Qué es *LUNIBRIX* y para qué se utiliza?

- LUNIBRIX** es un medicamento recetado que se utiliza para tratar a los adultos con:
- Linfoma de células del Manto (LCM) que han recibido por lo menos un tratamiento previo para su cáncer.
 - Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) o Linfoma Linfocítico de Células Pequeñas (LLCP).

Para qué se utiliza *LUNIBRIX*

LUNIBRIX es un medicamento que se utiliza para tratar pacientes adultos con:

- Linfoma de células del Manto (LCM) que han recibido por lo menos una terapia previa
- Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) o Linfoma Linfocítico de Células Pequeñas (LLCP).

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar *LUNIBRIX*?

No tome *LUNIBRIX*:

- Si es alérgico al Acalabrutinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento. Si tiene dudas, consulte a su médico, antes de empezar a tomar **LUNIBRIX**.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar **LUNIBRIX** si usted:

- se ha sometido a una cirugía reciente o planea someterse a una cirugía. Su médico puede suspender **LUNIBRIX** por cualquier procedimiento médico, quirúrgico o dental planeado.
- tiene problemas de sangrado.
- tiene o tuvo problemas con el ritmo cardíaco.
- tiene una infección.
- tiene o tuvo infección por el virus de la hepatitis B (VHB).
- está embarazada o planea quedar embarazada. **LUNIBRIX** puede dañar a su bebé por nacer y causar problemas durante el parto.
- si se encuentra en edad fértil: su médico puede indicarle realizar un test de embarazo antes de empezar el tratamiento con **LUNIBRIX**

Las mujeres que pueden quedar embarazadas deben usar un método de control de la natalidad efectivo (anticonceptivo) durante el tratamiento con **LUNIBRIX** y durante por lo menos 1 semana después de la última dosis de **LUNIBRIX**.

Si está amamantando o planea amamantar. No se sabe si **LUNIBRIX** pasa a la leche materna. No amamante durante el tratamiento con **LUNIBRIX** y durante 2 semanas después de su dosis final de **LUNIBRIX**.

Otros medicamentos y *LUNIBRIX*

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye:

- antibióticos para infecciones bacterianas, como claritromicina.
- medicamentos para las infecciones por hongos, como posaconazol, itraconazol o voriconazol
- ketoconazol, un medicamento para cuando el organismo produce demasiado cortisol (Síndrome de Cushing).
- medicamentos para la infección por el VIH, como indinavir y ritonavir
- medicamentos para la hepatitis C, como telaprevir
- rifampicina - un antibiótico para las infecciones bacterianas (tuberculosis)-.
- medicamentos para las migrañas, como ergotamina
- medicamentos para los niveles bajos de sodio en sangre, como conivaptán
- medicamentos para los niveles elevados de azúcar en la sangre, como metformina
- medicamentos para prevenir el rechazo de órganos, como ciclosporina
- medicamentos para las convulsiones o la epilepsia, como carbamazepina o fenitoína.
- pimozida -un medicamento utilizado para el *Síndrome de Tourette* (afección que causa movimientos incontrolados y emisiones repentinas de palabras y sonidos)-
- hipérico (hierba de San Juan), un medicamento a base de plantas que se utiliza para la depresión.
- teofilina, medicamento utilizado para las sibilancias respiratorias, la dificultad para respirar y la opresión en el pecho.
- agentes que disminuyen la acidez del estómago:
 - antiácidos, como carbonato cálcico: tome Acalabrutinib 2 horas antes o 2 horas después de tomar estos medicamentos
 - bloqueantes de los receptores de la histamina de tipo 2, como ranitidina o famotidina: tome Acalabrutinib 2 horas antes o 10 horas después de tomar estos medicamentos
 - inhibidores de la bomba de protones, como omeprazol: evite tomar estos medicamentos mientras esté tomando Acalabrutinib
- metotrexato, un medicamento para enfermedades como la artritis reumatoide, psoriasis y colitis ulcerosa, que son causadas cuando hay problemas en el sistema inmune: este medicamento se debe tomar al menos 6 horas antes o después de Acalabrutinib.

Medicamentos que aumentan el riesgo de hemorragia

Acalabrutinib puede hacer que sangre más fácilmente.

Informe a su médico si toma otros medicamentos que aumentan el riesgo de hemorragias:

- Antiplaquetarios (que impiden la formación de coágulos) como el ácido acetilsalicílico y el clopidogrel
- Anticoagulantes (diluyentes de la sangre) como la warfarina o la enoxaparina

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Este medicamento puede dañar al feto.

Lactancia

No amamante durante el tratamiento con Acalabrutinib y hasta 2 días después de que haya recibido la última dosis de Acalabrutinib. No se sabe si Acalabrutinib se excreta en la leche materna

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que Acalabrutinib afecte a la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, si se siente mareado, débil o cansado mientras toma Acalabrutinib, no debe conducir o utilizar máquinas.

3. ¿Cómo tomar *LUNIBRIX*?

Acalabrutinib solo se lo recetará un médico con experiencia en el uso de medicamentos para el cáncer. Siga exactamente las instrucciones de administración de **LUNIBRIX** indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Qué cantidad debe tomar

- La dosis habitual es de una cápsula (100 mg) dos veces al día. Tome las dosis con unas 12 horas de diferencia.

Cómo tomar *LUNIBRIX*

- Tome **LUNIBRIX** exactamente como su médico le indique que lo tome.
- No cambie su dosis ni deje de tomar **LUNIBRIX** a menos que su médico se lo indique.
- Si usted desarrolla ciertos efectos secundarios, su médico le puede indicar que disminuya su dosis, que interrumpa temporalmente o que deje de tomar completamente **LUNIBRIX**.
- Tome **LUNIBRIX** 2 veces al día (con aproximadamente 12 horas de diferencia).
- Tome **LUNIBRIX** con o sin alimentos.
- Trague las cápsulas de **LUNIBRIX** enteras con un vaso de agua. No abra, rompa ni mastique las cápsulas.
- Si necesita tomar un medicamento antiácido, tómelo 2 horas antes o 2 horas después de tomar **LUNIBRIX**.
- Si necesita tomar otros medicamentos determinados llamados reductores de ácido (bloqueadores del receptor H2), tome **LUNIBRIX** 2 horas antes del medicamento reductor de ácido.
- Si olvida una dosis de **LUNIBRIX**, tómela tan pronto como lo recuerde. Si pasaron más de 3 horas de su hora de dosificación habitual, saltee la dosis omitida y tome su siguiente dosis de **LUNIBRIX** a la hora programada. No tome una dosis adicional para compensar la dosis olvidada.

Si toma más *LUNIBRIX* del que debe

Si ha tomado más Acalabrutinib del que debiera, consulte a un médico o acuda inmediatamente al hospital más cercano. Lleve consigo las cápsulas y este prospecto.

Si olvidó tomar *LUNIBRIX*

- Si han pasado menos de 3 horas de la hora habitual de la toma, tome la dosis olvidada inmediatamente. Tome la dosis siguiente a la hora habitual.
- Si han pasado más de 3 horas de la hora habitual de la toma, sátese la dosis olvidada. Tome la dosis siguiente a la hora habitual.
- No tome una dosis doble de Acalabrutinib para compensar la dosis olvidada.
-