

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

 **CALQUENCE®**

capsules d'acalabrutinib
capsules, 100 mg, voie orale
Antinéoplasique

AstraZeneca Canada Inc.
1004 Middlegate Road, bureau 5000
Mississauga (Ontario)
L4Y 1M4
www.astrazeneca.ca

Date d'approbation initiale :
22 août 2019

Date de révision :
28 novembre 2019

Numéro de contrôle de la soumission : 231228

CALQUENCE® est une marque déposée d'AstraZeneca AB, utilisée sous licence par AstraZeneca Canada Inc.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

INDICATIONS (1)	11-2019
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique (4.2)	11-2019
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire (7)	11-2019
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hémorragie (7)	11-2019
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire (7)	11-2019
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire (7)	11-2019
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Femmes enceintes (7.1.1)	11-2019

TABLE DES MATIÈRES

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE des matières	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants et adolescents	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.3 Administration	7
4.4 Dose oubliée	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 Populations particulières	10
8 EFFETS INDÉSIRABLES	11
8.1 Aperçu des effets indésirables	11
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	11
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	17
8.4 Résultats anormaux aux analyses de laboratoire : données hématologiques, biologiques et autres données quantitatives	18
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	21
9.1 Encadré sur les interactions médicamenteuses graves	21

9.2	Aperçu	21
9.3	Interactions médicament-médicament	22
9.4	Interactions médicament-aliment.....	23
9.5	Interactions médicament-plante médicinale	23
10	MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	23
10.1	Mode d’action	23
10.2	Pharmacodynamie	24
10.3	Pharmacocinétique	24
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION.....	26
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	26
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	27
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	27
14	ÉTUDES CLINIQUES	27
14.1	Plan de l’étude et caractéristiques démographiques des participants.....	27
14.2	Résultats de l’étude	31
15	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	36
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....	38

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

CALQUENCE (acalabrutinib) est indiqué :

- en association avec l'obinutuzumab ou en monothérapie pour le traitement des patients dont la leucémie lymphoïde chronique (LLC) n'a jamais été traitée;
- en monothérapie pour le traitement des patients atteints de LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur;
- pour le traitement des patients atteints du lymphome à cellules du manteau (LCM) ayant reçu au moins un traitement antérieur.

1.1 Enfants et adolescents

Enfants et adolescents (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée à ce sujet; par conséquent, aucune indication n'a été autorisée par Santé Canada chez les enfants et les adolescents.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Aucune différence cliniquement pertinente au niveau de l'innocuité ou de l'efficacité n'a été observée entre les patients de ≥ 65 ans et ceux de moins de 65 ans. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières.

2 CONTRE-INDICATIONS

CALQUENCE est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à l'acalabrutinib, à l'un des ingrédients de la préparation ou à l'un des composants de son contenant. Pour connaître la liste complète des ingrédients, voir la section FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION et CONDITIONNEMENT de la monographie.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- Le traitement par CALQUENCE doit être instauré et supervisé par un médecin ayant de l'expérience dans l'utilisation des anticancéreux.
- Éviter l'utilisation concomitante de CALQUENCE et d'un puissant inhibiteur du CYP3A (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).
- Hémorragie grave : Surveiller la survenue de saignements et traiter de manière appropriée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hémorragie).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Éviter l'utilisation concomitante avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4 (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).
- Éviter l'utilisation concomitante avec de puissants inducteurs du CYP3A4 (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).
- Éviter l'utilisation concomitante avec des inhibiteurs de la pompe à protons (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).
- Soupeser les bienfaits et les risques d'un arrêt temporaire de l'administration de CALQUENCE pendant au moins 3 jours avant et après une intervention chirurgicale.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Posologie recommandée

La dose recommandée de CALQUENCE chez les patients atteints de LLC ou de LCM est de 100 mg (1 capsule) deux fois par jour.

Les doses devraient être espacées d'environ 12 heures.

Chez les patients atteints d'une LLC n'ayant jamais été traitée, CALQUENCE peut être utilisé en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab. Commencer CALQUENCE au cycle 1 (chaque cycle dure 28 jours). Commencer l'obinutuzumab au cycle 2 pour un total de 6 cycles. Veuillez consulter la monographie de l'obinutuzumab pour les renseignements sur la posologie recommandée. Pour plus de renseignements sur le traitement d'association, voir ÉTUDES CLINIQUES.

Le traitement par CALQUENCE devrait se poursuivre jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables.

Ajustement posologique

Les ajustements posologiques recommandés lorsque se produisent des effets indésirables de grade 3 ou plus sont présentés au [Tableau 1](#).

Tableau 1 Ajustements posologiques recommandés lors de la survenue d'effets indésirables^a

Effet indésirable	Survenue de l'effet indésirable	Ajustement posologique (Dose de départ = 100 mg 2 f.p.j.)
Effets toxiques non hématologiques de grade 3 ou plus ou Thrombocytopénie de	Première et deuxième fois	Interrompre la prise de CALQUENCE Une fois que l'effet toxique s'est atténué jusqu'au grade 1 ou qu'il est revenu à l'intensité initiale, le traitement par CALQUENCE peut être repris à raison de 100 mg 2 f.p.j.

Effet indésirable	Survenue de l'effet indésirable	Ajustement posologique (Dose de départ = 100 mg 2 f.p.j.)
grade 3 accompagnée d'une hémorragie importante ou Thrombocytopénie de grade 4	Troisième fois	Interrompre la prise de CALQUENCE Une fois que l'effet toxique s'est atténué jusqu'au grade 1 ou qu'il est revenu à l'intensité initiale, le traitement par CALQUENCE peut être repris à une dose réduite de 100 mg une fois par jour
ou Neutropénie de grade 4 durant plus de 7 jours	Quatrième fois	Mettre fin à l'administration de CALQUENCE

^aL'intensité des effets indésirables a été cotée selon les critères des CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) du NCI (National Cancer Institute), version 4.03.

Les ajustements posologiques recommandés lorsque CALQUENCE est utilisé en concomitance avec des inhibiteurs du CYP3A et des agents réducteurs de l'acidité gastrique sont présentés au [Tableau 2](#).

Tableau 2 Utilisation en concomitance avec des inhibiteurs du CYP3A et des agents réducteurs de l'acidité gastrique

	Médicament concomitant	Utilisation de CALQUENCE recommandée
Inhibiteurs du CYP3A	Puissants inhibiteurs du CYP3A	Éviter l'utilisation concomitante. Si ces inhibiteurs sont utilisés pendant une courte période (comme des anti-infectieux pendant une période allant jusqu'à 7 jours), interrompre la prise de CALQUENCE.
	Inhibiteurs modérés du CYP3A	100 mg une fois par jour. Surveiller l'apparition d'effets indésirables.
	Faibles inhibiteurs du CYP3A	Pas d'ajustement posologique. Surveiller l'apparition d'effets indésirables.
Agents réducteurs de l'acidité gastrique	Inhibiteurs de la pompe à protons	Éviter l'utilisation concomitante.
	Antagonistes des récepteurs H ₂	Prendre CALQUENCE 2 heures avant de prendre un antagoniste des récepteurs H ₂ .
	Antiacides	Espacer les prises d'au moins 2 heures.

Populations particulières

Enfants et adolescents (< 18 ans) : Aucune indication n'a été autorisée par Santé Canada chez les enfants et les adolescents.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de

l'âge (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (TFGe \geq 30 mL/min/1,73 m² estimé au moyen de la formule MDRD [*Modification of Diet in Renal Disease*]).

La pharmacocinétique et l'innocuité de CALQUENCE en présence d'insuffisance rénale grave (TFGe < 30 mL/min/1,73 m²) ou de néphropathie terminale n'ont pas été étudiées (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Insuffisance hépatique : Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A ou B de Child-Pugh, ou taux de bilirubine totale entre 1,5 et 3 fois la limite supérieure de la normale [LSN], indépendamment du taux d'aspartate aminotransférase [AST]).

Il faut éviter l'administration de CALQUENCE en présence d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh ou taux de bilirubine totale supérieur à > 3 fois la LSN, indépendamment du taux d'AST) (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

4.3 Administration

CALQUENCE doit être avalé entier avec de l'eau, environ à la même heure chaque jour. CALQUENCE peut être pris avec ou sans aliments. La capsule ne doit pas être croquée, dissoute ou ouverte.

4.4 Dose oubliée

Si un patient oublie une dose de CALQUENCE et qu'il s'en aperçoit plus de 3 heures après, il doit attendre et prendre la dose suivante à l'heure prévue. Le patient ne doit pas prendre de capsules additionnelles de CALQUENCE pour compenser la dose oubliée.

5 SURDOSAGE

Il n'y a pas de traitement particulier à opposer à une surdose de CALQUENCE, les symptômes de surdose restent à déterminer. En cas de surdosage, il faut surveiller attentivement les signes et les symptômes d'effets indésirables et instaurer le traitement symptomatique approprié le cas échéant.

Pour la prise en charge d'une surdose médicamenteuse soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 3 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
-----------------------	---	----------------------------

Orale	Capsule d'acalabrutinib à 100 mg	Amidon (maïs) partiellement prégélatinisé, cellulose microcristalline, dioxyde de silicium colloïdal, dioxyde de titane, FD&C bleu n° 2 (indigotine/carmin d'indigo), gélatine, glycolate sodique d'amidon (type A), hydroxyde d'ammonium, laque, oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir, propylèneglycol et stéarate de magnésium.
-------	----------------------------------	--

Description

Capsule de gélatine dure, de taille 1, dont le corps est de couleur jaune et la coiffe, de couleur bleue, et qui porte l'inscription « ACA 100 mg » à l'encre noire.

Conditionnement

Flacon de plastique blanc HDPE (polyéthylène à haute densité), muni d'un couvercle à l'épreuve des enfants, contenant 60 capsules.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter l'encadré des Mises en garde et précautions importantes au début de la Partie I : Renseignements destinés aux professionnels de la santé.

Appareil cardiovasculaire

Les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire grave ont été exclus des études cliniques de CALQUENCE.

Fibrillation auriculaire

Dans les études cliniques où participaient des patients atteints de tumeurs hématologiques traités par CALQUENCE (n = 1029), des événements de fibrillation auriculaire ou de flutter auriculaire se sont produits chez 4,1 % des patients, y compris des événements de grade 3 chez 1,1 % des patients. Le risque de survenue de ces événements peut être accru chez les patients ayant des facteurs de risque comme les suivants : maladie cardiovasculaire préexistante, hypertension, antécédents de fibrillation auriculaire et infection/pneumonie. Il faut surveiller tous les patients pour déceler tout symptôme d'arythmie cardiaque (p. ex. palpitations, sensation de tête légère, syncope, malaises thoraciques ou dyspnée) et traiter de manière appropriée.

Carcinogénèse et mutagenèse

Deuxième cancer primitif

D'autres cancers primitifs, y compris des tumeurs cutanées et d'autres tumeurs solides, ont été signalés plus fréquemment chez les patients traités par CALQUENCE que chez les patients traités dans les groupes témoins des études cliniques. Le deuxième cancer primitif le plus fréquent a été le cancer de la peau, rapporté chez 6 % des patients. Il faut recommander aux patients de se protéger du soleil.

Capacité de conduire et de faire fonctionner des machines

CALQUENCE a une influence négligeable ou nulle sur la capacité de conduire et de faire fonctionner des machines. Toutefois, pendant le traitement par CALQUENCE dans les études cliniques, de la fatigue et des étourdissements ont été rapportés. Les patients qui présentent ces symptômes devraient user de prudence en conduisant un véhicule ou en faisant fonctionner

de la machinerie potentiellement dangereuse.

Hématologie

Cytopénies

Des cas de neutropénie (y compris une neutropénie fébrile), d'anémie et de thrombocytopénie de grade 3 ou 4 selon les analyses de laboratoire, sont survenus en cours de traitement chez des patients atteints de tumeurs hématologiques traités par CALQUENCE (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Il faut surveiller la numération sanguine régulièrement durant le traitement par CALQUENCE (voir Surveillance et épreuves de laboratoire). Il faut interrompre le traitement, réduire la dose ou arrêter le traitement au besoin (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement posologique).

Hémorragies

Des événements hémorragiques graves, y compris des cas mortels, se sont produits chez des patients atteints de tumeurs hématologiques (n = 1029) traités par CALQUENCE dans les études cliniques.

Des événements hémorragiques majeurs (événements graves, événements hémorragiques de grade 3 ou plus, ou touchant le système nerveux central) se sont produits chez 3,3 % des patients. Au total, des hémorragies, y compris des contusions et des pétéchies de tout grade, se sont produites chez 44 % des patients atteints de tumeurs hématologiques.

Le mécanisme de ces hémorragies n'est pas bien compris.

Les patients recevant des antithrombotiques en concomitance avec CALQUENCE pourraient être à risque accru d'hémorragie. Les patients ont été exclus des études cliniques sur CALQUENCE s'ils devaient prendre de la warfarine ou d'autres antagonistes de la vitamine K, ou s'ils avaient des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'hémorragie intracrânienne. Dans les études cliniques, des événements hémorragiques majeurs ont été signalés chez 3,8 % des patients prenant CALQUENCE avec d'autres antithrombotiques et chez 3,0 % des patients prenant CALQUENCE sans antithrombotiques en concomitance.

Il convient de soupeser les bienfaits et les risques liés à l'administration d'antithrombotiques en concomitance avec CALQUENCE (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Antithrombotiques). Il faut surveiller l'apparition de signes de saignements chez tous les patients.

Il convient de soupeser les bienfaits et les risques d'un arrêt temporaire de l'administration de CALQUENCE pendant au moins 3 jours avant et après une intervention chirurgicale.

Système immunitaire

Infections

Des infections graves et mortelles (bactériennes, virales ou fongiques) se sont produites chez des patients atteints de tumeurs hématologiques traités par CALQUENCE. La pneumonie est l'infection de grade 3 ou 4 rapportée le plus fréquemment.

Les signes et les symptômes d'infection doivent être surveillés et les patients doivent recevoir un traitement rapidement.

Infections opportunistes

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), y compris des événements mortels, ont été signalés chez des patients traités par CALQUENCE dans les études cliniques. Les patients doivent être surveillés pour déceler tout symptôme (frissons, faiblesse, confusion) et un traitement adéquat doit être instauré, au besoin.

Des infections causées par la réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) ont été signalées chez des patients traités par CALQUENCE dans les études cliniques. Les patients doivent être surveillés pour déceler tout signe et symptôme (ictère, douleur abdominale, faiblesse, fatigue, nausées et vomissements) et un traitement adéquat doit être instauré, au besoin.

D'autres infections opportunistes, y compris l'aspergillose, une pneumonie fongique et une pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* ont également été signalées. Il faut envisager une prophylaxie chez les patients qui sont à risque accru d'infections opportunistes.

Surveillance et épreuves de laboratoire

- Surveiller la numération sanguine conformément à la pratique clinique courante.
- Surveiller les symptômes (p. ex. palpitations, étourdissements, syncope, douleur thoracique, dyspnée) de fibrillation auriculaire et de flutter auriculaire et obtenir un échocardiogramme (ECG), le cas échéant.
- Surveiller les patients pour déceler tout signe de l'apparition d'un cancer de la peau.
- Les signes et les symptômes d'infection doivent être surveillés et les patients doivent recevoir le traitement médical approprié.
- Surveiller les patients pour déceler tout signe de saignement.

Santé sexuelle

Fertilité

Il n'existe aucune donnée sur les effets de CALQUENCE sur la fertilité humaine.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

CALQUENCE ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et on doit recommander aux femmes capables de procréer d'éviter de devenir enceintes pendant qu'elles reçoivent un traitement par CALQUENCE. Il n'y a pas suffisamment de données cliniques sur l'utilisation de CALQUENCE chez les femmes enceintes pour préciser le risque de graves malformations congénitales et d'avortements associé au médicament. Selon les études animales, l'exposition à l'acalabrutinib pendant la grossesse pourrait entraîner un risque pour le fœtus. L'exposition de lapines gravides à des doses d'acalabrutinib correspondant à 4 fois l'exposition chez l'humain à la dose recommandée a été associée à une diminution de la croissance fœtale (voir TOXICOLOGIE NON CLINIQUE). De la dystocie a été observée chez le rat dans une étude où les animaux ont été exposés pendant la gestation, la parturition et la lactation à des doses équivalentes à > 2,3 fois l'ASC chez l'humain à la dose recommandée (voir TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si l'acalabrutinib est excrété dans le lait maternel humain. Il n'existe aucune donnée sur l'effet de l'acalabrutinib sur le nourrisson allaité ou la production de lait. L'acalabrutinib et son métabolite actif ont été détectés dans le lait de rates en lactation. Un risque pour l'enfant

allaité ne peut être exclu. Il est recommandé que les mères s'abstiennent d'allaiter durant le traitement par CALQUENCE ainsi que pendant les 2 semaines qui suivent la dernière dose.

7.1.3 Enfants et adolescents

Enfants et adolescents (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de CALQUENCE chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Par conséquent, aucune indication n'a été autorisée par Santé Canada chez les enfants et les adolescents.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Sur les 1029 patients ayant participé aux études cliniques sur CALQUENCE, 68 % étaient âgés de 65 ans ou plus, et 24 % étaient âgés de 75 ans ou plus. Aucune différence cliniquement pertinente au niveau de l'innocuité ou de l'efficacité n'a été observée entre les patients de ≥ 65 ans et ceux de moins de 65 ans.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Le profil d'innocuité global de CALQUENCE est basé sur les données groupées de 1029 patients atteints de tumeurs hématologiques qui ont reçu CALQUENCE en monothérapie (n = 820) ou en association avec l'obinutuzumab (n = 209).

Les effets indésirables (EI) de tout grade les plus fréquents (≥ 20 %) rapportés dans cette population groupée de patients recevant CALQUENCE en rapport avec l'analyse de l'innocuité ont été les infections, les céphalées, la diarrhée, les douleurs musculo-squelettiques, les ecchymoses, la fatigue, les nausées et les éruptions cutanées.

L'effet indésirable grave le plus fréquemment rapporté (≥ 2 %) a été la pneumonie (5 %).

Des réductions de la dose du médicament en raison de manifestations indésirables (MI) ont été rapportées par 5 % et 39 % des patients, respectivement. L'abandon du traitement en raison de MI a été rapporté par 10 % des patients. L'intensité médiane de la dose était de 99 %.

Lymphocytose

Après l'instauration du traitement par CALQUENCE, une augmentation temporaire du nombre de lymphocytes (définie comme une augmentation de ≥ 50 % du nombre absolu de lymphocytes [NAL]) par rapport à la valeur initiale et une valeur de ≥ 5 x 10⁹/L après le début du traitement) s'est produite chez 54 % (N = 552/1029) des patients. La médiane du temps écoulé avant l'apparition de la lymphocytose était de 1,1 semaine et la durée médiane de la lymphocytose, de 7 semaines.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux des effets indésirables observés ne reflètent pas les taux observés en pratique; ils ne doivent donc pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables associés à un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Leucémie lymphoïde chronique (LLC)

Leucémie lymphoïde chronique (LLC) n'ayant jamais été traitée

Étude ELEVATE-TN

L'innocuité de CALQUENCE chez des patients atteints de LLC n'ayant jamais été traitée a été évaluée dans le cadre d'une étude multicentrique de phase III à répartition aléatoire en mode ouvert et à 3 groupes (ELEVATE-TN). CALQUENCE et l'obinutuzumab, CALQUENCE en monothérapie ou l'obinutuzumab et le chlorambucil ont été administrés à 526 patients atteints de LLC n'ayant jamais été traitée (voir ÉTUDES CLINIQUES).

Dans le groupe recevant CALQUENCE et l'obinutuzumab, des manifestations indésirables ont entraîné l'arrêt du traitement chez 11 % des patients et une réduction de la dose de CALQUENCE chez 7 % des patients. Dans le groupe recevant CALQUENCE en monothérapie, des manifestations indésirables ont entraîné l'arrêt du traitement chez 10 % des patients et une réduction de la dose chez 4 % des patients.

Le [Tableau 4](#) décrit les effets indésirables découlant de l'exposition à CALQUENCE dans les groupes recevant CALQUENCE et l'obinutuzumab et CALQUENCE en monothérapie pendant une durée médiane d'exposition de 27,7 mois chez les patients atteints de LLC n'ayant jamais été traitée. La durée médiane de l'exposition dans le groupe recevant l'obinutuzumab et le chlorambucil a été de 5,6 mois. Les effets indésirables présentés dans le tableau ont été signalés chez $\geq 5\%$ des patients dans les deux groupes utilisant CALQUENCE et sont considérés comme ayant au moins une relation possible avec le médicament à l'étude.

Tableau 4 Effets indésirables (tous grades confondus) observés chez $\geq 5\%$ des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) dans l'étude ELEVATE-TN.

Système organique/terme privilégié ^a	CALQUENCE et obinutuzumab N = 178		CALQUENCE en monothérapie N = 179		Obinutuzumab et chlorambucil N = 169	
	Tous les grades ^b (%)	Grade ≥ 3 (%)	Tous les grades (%)	Grade ≥ 3 (%)	Tous les grades (%)	Grade ≥ 3 (%)
Troubles hématologiques et du système lymphatique^c						
Neutropénie ^c	33	32	12	11	49	46
Thrombocytopénie ^c	15	9	10	3	15	13
Anémie ^c	13	6	16	7	12	7
Troubles gastro-intestinaux						
Diarrhée	39	5	35	1	21	2
Nausées	20	0	22	0	31	0
Constipation	14	0	11	0	10	1
Vomissements	14	1	12	1	11	1
Douleur abdominale ^c	12	2	10	0	9	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
Fatigue	28	2	18	1	17	1
Pyrexie	13	0	7	1	21	1
Œdème périphérique	12	1	9	1	7	0

Système organique/terme privilégié ^a	CALQUENCE et obinutuzumab N = 178		CALQUENCE en monothérapie N = 179		Obinutuzumab et chlorambucil N = 169	
	Tous les grades ^b (%)	Grade ≥ 3 (%)	Tous les grades (%)	Grade ≥ 3 (%)	Tous les grades (%)	Grade ≥ 3 (%)
Asthénie	10	1	5	0	6	1
Infections et infestations						
Infection ^c	69	21	65	14	44	8
Infection des voies respiratoires supérieures	21	2	18	0	8	1
Infection des voies respiratoires inférieures (y compris la pneumonie) ^c	15	7	10	2	5	0
Infection des voies urinaires	12	1	12	2	5	0
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif						
Douleur musculo-squelettique ^c	37	2	32	1	16	2
Arthralgie	22	1	16	1	5	1
Néoplasmes bénins, malins et non précisés						
Deuxième cancer primitif (DCP) ^c	11	4	8	1	4	2
DCP sauf cancer de la peau non mélanique	6	3	3	1	2	1
Cancer de la peau non mélanique	5	1	6	0	2	1
Troubles du système nerveux						
Céphalées	40	1	37	1	12	0
Étourdissements	18	0	12	0	6	0
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané						
Ecchymoses ^c	34	0	26	0	5	0
Éruptions cutanées ^c	22	2	19	1	7	1
Troubles vasculaires						
Hémorragie/hématome ^c	13	1	9	1	4	0

^a Selon la version 21.1 du MedDRA.

^b Selon les NCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), version 4.03.

^c Comprend de multiples termes décrivant l'effet indésirable :

Neutropénie : comprend neutropénie et baisse du nombre de neutrophiles.

Thrombocytopénie : comprend thrombocytopénie et baisse du nombre de plaquettes.

Anémie : comprend anémie et baisse du nombre de globules rouges.

Douleur abdominale : comprend douleurs abdominales, douleurs abdominales hautes et douleurs abdominales basses.

Douleur musculo-squelettique : comprend dorsalgie, douleur thoracique musculo-squelettique, douleur musculo-squelettique, malaises musculo-squelettiques, douleur au cou, douleur aux extrémités, myalgie, douleur à la colonne vertébrale et douleur osseuse.

Infection : comprend tout effet indésirable lié à une infection.

Infection des voies respiratoires inférieures : comprend infection des voies respiratoires inférieures et pneumonie.

Deuxième cancer primitif : comprend tout effet indésirable lié à un cancer.

Ecchymoses : comprend meurtrissures, contusion et ecchymoses.

Éruptions cutanées : comprend éruption cutanée, dermatite et autres termes connexes.

Hémorragie/hématome : comprend hémorragie, hématome, hémoptysie, hématurie, ménorrhagie, hémarthrose et épistaxis.

Syndrome de lyse tumorale

Un syndrome de lyse tumorale (SLT) a été rapporté chez 3 patients (2 %) dans le groupe recevant CALQUENCE et l'obinutuzumab. Aucun cas de SLT n'a été observé dans le groupe recevant CALQUENCE en monothérapie.

Leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant déjà été traitée

Étude ASCEND

L'innocuité de CALQUENCE chez des patients atteints de LLC ayant déjà été traitée a été évaluée dans le cadre d'une étude multicentrique de phase III à répartition aléatoire et en mode ouvert (ASCEND) menée auprès de 307 patients atteints de LLC récidivante ou réfractaire. Les patients ont été traités par CALQUENCE en monothérapie ou selon le choix du chercheur, soit l'idélalisib et le rituximab, soit la bendamustine et le rituximab (voir ÉTUDES CLINIQUES).

Dans le groupe recevant CALQUENCE, des manifestations indésirables ont entraîné l'arrêt du traitement chez 10 % des patients et une réduction de la dose chez 4 % des patients.

Le [Tableau 5](#) décrit les effets indésirables découlant de l'exposition à CALQUENCE avec une durée médiane de 15,7 mois, de l'exposition à l'idélalisib avec une durée médiane de 11,5 mois, de l'exposition au rituximab avec une durée médiane de 5,5 mois et de l'exposition à la bendamustine avec une durée médian de 5,6 mois chez les patients atteints de LLC récidivante ou réfractaire. Les effets indésirables présentés dans le tableau ont été signalés chez $\geq 5\%$ des patients dans le groupe utilisant CALQUENCE et sont considérés comme ayant au moins une relation possible avec le médicament à l'étude.

Tableau 5 Effets indésirables (tous grades confondus) observés chez $\geq 5\%$ des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) dans l'étude ASCEND.

Système organique/terme privilégié ^a	CALQUENCE N = 154		Idélalisib et rituximab N = 118		Bendamustine et rituximab N = 35	
	Tous les grades ^b (%)	Grade ≥ 3 (%)	Tous les grades (%)	Grade ≥ 3 (%)	Tous les grades (%)	Grade ≥ 3 (%)
Troubles hématologiques et du système lymphatique^c						
Neutropénie ^c	21	18	51	47	37	34
Thrombocytopénie ^c	14	5	17	8	17	3
Anémie ^c	15	12	9	7	11	9
Troubles cardiaques						
Fibrillation/flutter auriculaire ^c	5	1	3	1	3	3
Troubles gastro-intestinaux						
Diarrhée	18	1	47	24	14	0

Système organique/terme privilégié ^a	CALQUENCE N = 154		Idélalisib et rituximab N = 118		Bendamustine et rituximab N = 35	
	Tous les grades ^b (%)	Grade ≥ 3 (%)	Tous les grades (%)	Grade ≥ 3 (%)	Tous les grades (%)	Grade ≥ 3 (%)
Nausées	7	0	13	1	20	0
Constipation	7	0	8	0	14	6
Douleur abdominale ^c	8	0	9	1	3	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
Pyrexie	12	1	18	7	17	3
Fatigue	10	1	9	0	23	3
Asthénie	5	1	4	1	9	3
Infections et infestations						
Infection ^c	57	15	65	28	49	11
Infection des voies respiratoires supérieures	14	2	14	3	11	3
Infection des voies respiratoires inférieures (y compris la pneumonie) ^c	12	5	13	10	6	3
Néoplasmes bénins, malins et non précisés						
Deuxième cancer primitif (DCP) ^c	12	4	3	0	3	3
DCP sauf cancer de la peau non mélanique	7	3	3	0	3	3
Cancer de la peau non mélanique	7	1	1	0	0	0
Troubles du système nerveux						
Céphalées	22	1	6	0	0	0
Étourdissements	6	0	3	0	0	0
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif						
Douleur musculo-squelettique ^c	15	1	15	2	3	0
Arthralgie	8	1	6	0	3	0
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané						
Ecchymoses ^c	12	0	3	0	0	0
Éruptions cutanées ^c	7	0	16	3	9	0
Troubles vasculaires						
Hémorragie/hématome ^c	13	1	4	1	6	3

^a Selon la version 21.1 du MedDRA.

^b Selon les NCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), version 4.03.

^c Comprend de multiples termes décrivant l'effet indésirable :

Neutropénie : comprend neutropénie et baisse du nombre de neutrophiles.

Anémie : comprend anémie et baisse du nombre de globules rouges.

Thrombocytopénie : comprend thrombocytopénie et baisse du nombre de plaquettes.

Douleur abdominale : comprend douleurs abdominales, douleurs abdominales hautes et douleurs abdominales basses.

Douleur musculo-squelettique : comprend dorsalgie, douleur thoracique musculo-squelettique, douleur musculo-squelettique, malaises musculo-squelettiques, douleur aux extrémités, myalgie, douleur à la colonne vertébrale et douleur osseuse.

Infection : comprend tout effet indésirable lié à une infection.

Infection des voies respiratoires inférieures : comprend infection des voies respiratoires inférieures et pneumonie.

Deuxième cancer primitif : comprend tout effet indésirable lié à un cancer.

Ecchymoses : comprend «bleu», contusion et ecchymoses.

Éruptions cutanées : comprend éruption cutanée, dermatite et autres termes connexes.

Hémorragie/hématome : comprend hémorragie, hématome, hémoptysie, hématurie, ménorrhagie, hémarthrose et épistaxis.

Syndrome de lyse tumorale

Un cas de SLT a été rapporté chez 1 patient dans le groupe recevant CALQUENCE et chez 1 patient recevant l'idélalisib et le rituximab à une fréquence de 1 % dans les deux groupes. Le seul patient ayant signalé un SLT dans le groupe recevant CALQUENCE présentait un SLT de grade 3 et une tumeur volumineuse.

Lymphome à cellules du manteau (LCM)

L'innocuité de CALQUENCE chez les patients atteints du LCM a été étudiée chez 124 patients qui ont reçu une dose de 100 mg 2 fois par jour dans le cadre d'un essai de phase II à un seul groupe (ACE-LY-004). L'intensité médiane de la dose était de 99 %.

La fréquence des manifestations indésirables apparues en cours de traitement et rapportées (indépendamment de la causalité) durant l'étude ACE-LY-004 est présentée au [Tableau 6](#). La durée médiane du traitement par CALQUENCE chez les patients atteints d'un LCM a été de 17,3 mois (étude ACE-LY-004).

Tableau 6 Manifestations indésirables apparues en cours de traitement à une fréquence ≥ 10 % (indépendamment de la causalité) durant l'étude ACE-LY-004 (100 mg 2 fois par jour)

Système organique/terme privilégié ^a	CALQUENCE (N = 124)	
	Tous les grades CTCAE ^b (%)	Grade ≥ 3 des CTCAE ^c (%)
Troubles hématologiques et du système lymphatique		
Anémie	13	10
Neutropénie	10	10
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	36	3
Nausées	19	2
Constipation	15	0
Vomissements	15	2
Douleur abdominale ^d	15	2
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Asthénie	17	2
Fatigue	28	2
Pyrexie	16	0
Infections et infestations		

	CALQUENCE (N = 124)	
	Tous les grades CTCAE ^b (%)	Grade ≥ 3 des CTCAE ^c (%)
Système organique/terme privilégié^a		
Sinusite	12	0
Infection des voies respiratoires supérieures	10	0
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		
Myalgie	21	2
Troubles du système nerveux		
Céphalées	38	2
Étourdissements	12	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	22	0
Dyspnée	10	2
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
Ecchymoses ^d	21	0
Éruptions cutanées ^d	19	2

^a Selon la version 20.1 du MedDRA.

^b Effets indésirables cotés selon les NCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), version 4.03.

^c Toutes les manifestations étaient de grade 3, sauf un cas d'hémorragie intracrânienne de grade 4 et un cas d'hématome intracrânien de grade 5.

^d MI basées sur le regroupement des termes privilégiés :

Douleur abdominale : tout terme privilégié contenant «douleur abdominale»

Ecchymoses : tout terme privilégié contenant «meurtrissures», «contusion», «pétéchies» ou «ecchymoses»

Éruptions cutanées : tout terme privilégié contenant «éruption cutanée»

Les cas de contusion, fréquents dans les atteintes malignes des cellules B, ont été rapportés à un taux plus faible dans la population de l'étude ACE-LY-004 (13 %) que dans la population globale soumise (N = 1029) à l'analyse de l'innocuité (20 %), tandis que la myalgie a été rapportée à un taux plus élevé au sein de la population de l'étude ACE-LY-004 (21 %) que dans la population globale soumise à l'analyse de l'innocuité (10 %). Dans l'ensemble, les MI rapportées le plus souvent étaient comparables dans la population de l'étude ACE-LY-004 et la population globale de l'analyse de l'innocuité.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Leucémie lymphoïde chronique (LLC)

Les effets indésirables suivants, observés peu fréquemment au cours des études cliniques, ont été signalés chez les patients atteints de LLC n'ayant jamais été traitée (étude ELEVATE-TN) ou chez les patients atteints de LLC ayant déjà été traitée (étude ASCEND) à une fréquence de ≥ 1 % mais < 5 % dans chaque étude et sont considérés comme ayant au moins une relation possible avec le médicament à l'étude.

Troubles hématologiques et du système lymphatique : lymphocytose, neutropénie fébrile

Troubles endocriniens et métaboliques : syndrome de lyse tumorale

Lymphome à cellules du manteau (LCM)

Les manifestations indésirables suivantes apparues en cours de traitement (indépendamment de la causalité) ont été rapportées dans l'étude ACE-LY-004 (100 mg 2 fois par jour) chez $\geq 5\%$ et $< 10\%$ des patients.

Troubles oculaires : augmentation de la sécrétion lacrymale, vision trouble

Troubles gastro-intestinaux : stomatite

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : œdème périphérique

Infections et infestations : bronchite, rhinopharyngite, pneumonie

Lésions, intoxications et complications liées aux interventions : chute

Troubles métaboliques et nutritionnels : diminution de l'appétit

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : arthralgie, dorsalgie, spasmes musculaires, douleur musculo-squelettique, douleur aux extrémités

Troubles du système nerveux : paresthésie, trouble de la mémoire

Troubles psychiatriques : insomnie

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : épistaxis

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : érythème

Troubles vasculaires : hémorragie/hématome*, hypotension

*MI basées sur le regroupement des termes privilégiés : tout terme privilégié contenant «hémorragie» ou «hématome»

8.4 Résultats anormaux aux analyses de laboratoire : données hématologiques, biologiques et autres données quantitatives

Les résultats hématologiques et biologiques anormaux sont décrits ci-dessous.

LLC n'ayant jamais été traitée

Tableau 7 Anomalies hématologiques observées en laboratoire chez ≥ 20 % des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) dans l'étude ELEVATE-TN

Anomalies observées en laboratoire ^a	CALQUENCE et obinutuzumab N = 178		CALQUENCE en monothérapie N = 179		Obinutuzumab et chlorambucil N = 169	
	Tous les grades (%)	Grade ≥ 3 (%)	Tous les grades (%)	Grade ≥ 3 (%)	Tous les grades (%)	Grade ≥ 3 (%)
Baisse du nombre absolu de neutrophiles	53	35	24	13	76	47
Baisse du taux d'hémoglobine	48	8	44	6	49	11
Baisse du nombre de plaquettes	48	12	28	3	60	15

^a Basé sur les résultats des analyses de laboratoire définis conformément aux NCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), version 4.03.

Tableau 8 Anomalies biologiques observées en laboratoire (≥ 15 %, tout grade), d'apparition nouvelle ou qui se sont aggravées par rapport au départ chez les patients recevant CALQUENCE (ELEVATE-TN)

Anomalies observées en laboratoire ^{a,b}	CALQUENCE et obinutuzumab N = 178		CALQUENCE en monothérapie N = 179		Obinutuzumab et chlorambucil N = 169	
	Tous les grades (%)	Grade ≥ 3 (%)	Tous les grades (%)	Grade ≥ 3 (%)	Tous les grades (%)	Grade ≥ 3 (%)
Hausse du taux d'acide urique	29	29	22	22	37	37
Hausse du taux d'ALT	30	7	20	1	36	6
Hausse du taux d'AST	38	5	17	1	60	8
Hausse du taux de bilirubine	13	1	15	1	11	1

^a Basé sur les NCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), version 4.03.

^b Ne comprend pas les électrolytes.

Des hausses du taux de créatinine équivalant à 1,5 à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) se sont produites respectivement chez 3,9 % et 2,8 % des patients dans le groupe recevant CALQUENCE en traitement d'association et le groupe recevant CALQUENCE en monothérapie.

LLC ayant déjà été traitée

Tableau 9 Anomalies hématologiques observées en laboratoire^a chez ≥ 20 % des patients atteints de LLC dans l'étude ASCEND

Anomalies hématologiques observées en laboratoire	CALQUENCE N = 154		Idélalisib et rituximab N = 118		Bendamustine et rituximab N = 35	
	Tous les grades (%)	Grade ≥ 3 (%)	Tous les grades (%)	Grade ≥ 3 (%)	Tous les grades (%)	Grade ≥ 3 (%)
Baisse absolu du nombre de neutrophiles	47	25	79	51	80	40
Baisse du taux d'hémoglobine	46	13	42	4	54	11
Baisse du nombre de plaquettes	25	4	36	11	51	6
Baisse du nombre absolu de lymphocytes	26	20	22	17	3	3

^a Basé sur les résultats des analyses de laboratoire et les effets indésirables définis conformément aux NCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), version 4.03.

Tableau 10 Anomalies biologiques observées en laboratoire (≥ 10 %, tout grade), d'apparition nouvelle ou qui se sont aggravées par rapport au départ chez les patients recevant CALQUENCE (ASCEND)

Anomalies observées en laboratoire ^{a,b}	CALQUENCE N = 154		Idélalisib et rituximab N = 118		Bendamustine et rituximab N = 35	
	Tous les grades (%)	Grade ≥ 3 (%)	Tous les grades (%)	Grade ≥ 3 (%)	Tous les grades (%)	Grade ≥ 3 (%)
Hausse du taux d'acide urique	15	15	11	11	23	23
Hausse du taux d'ALT	15	2	59	23	26	3
Hausse du taux d'AST	13	1	48	13	31	3
Hausse du taux de bilirubine	13	1	16	2	26	11

^a Basé sur les NCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), version 4.03.

^b Ne comprend pas les électrolytes.

Des hausses du taux de créatinine équivalant à 1,5 à 3 fois la LSN se sont produites chez 1,3 % des patients.

Lymphome à cellules du manteau

Tableau 11 Anomalies hématologiques observées en laboratoire apparues en cours de traitement dans l'étude ACE-LY-004 (N = 124)

Effet indésirable hématologique ^a	Tous les grades (%)	Grade ≥ 3
Baisse du nombre absolu de neutrophiles	36	13
Baisse du taux d'hémoglobine	42	6
Baisse du nombre de plaquettes	44	11

^a Basé sur les NCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), version 4.03.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Encadré sur les interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

Éviter l'utilisation concomitante de CALQUENCE et d'un puissant inhibiteur du CYP3A (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Utilisation concomitante d'inhibiteurs du CYP3A).

9.2 Aperçu

L'administration concomitante de CALQUENCE et d'un puissant inhibiteur du CYP3A peut augmenter les concentrations plasmatiques d'acalabrutinib. Il convient d'envisager des options thérapeutiques qui ne provoquent aucune forte inhibition de l'activité du CYP3A afin de prévenir un risque accru d'effet toxique lié à CALQUENCE.

L'administration concomitante de CALQUENCE et d'un puissant inducteur du CYP3A peut réduire les concentrations plasmatiques d'acalabrutinib. Il convient d'envisager des options thérapeutiques qui ne provoquent aucune forte induction de l'activité du CYP3A afin de prévenir une réduction de l'activité de CALQUENCE.

L'acalabrutinib peut augmenter l'exposition à des substrats de la BCRP (p. ex. méthotrexate) administrés en concomitance en inhibant la BCRP intestinale.

Une augmentation du pH gastrique peut entraîner une diminution des concentrations d'acalabrutinib. Il faut éviter l'usage d'inhibiteurs de la pompe à protons. Si des antiacides sont utilisés, il est recommandé d'espacer les doses de CALQUENCE de 2 heures. Il faut prendre CALQUENCE 2 heures avant l'administration d'un antagoniste des récepteurs H₂.

9.3 Interactions médicament-médicament

La liste de médicaments suivante est basée soit sur des rapports ou des études sur les interactions médicamenteuses, soit sur des interactions possibles dont la gravité et l'ampleur sont prévisibles (c.-à-d. celles qui constituent des contre-indications).

Substances actives susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques d'acalabrutinib

Inhibiteurs du CYP3A

La prise concomitante d'un puissant inhibiteur du CYP3A (itraconazole à 200 mg une fois par jour pendant 5 jours) par des sujets sains (N = 17) a augmenté de 3,7 fois et de 5,1 fois, respectivement, la C_{max} et l'ASC de l'acalabrutinib.

Il convient d'envisager d'autres options thérapeutiques qui n'inhibent pas fortement l'activité du CYP3A. En revanche, s'il faut recourir à court terme à de puissants inhibiteurs du CYP3A (p. ex. kétoconazole, conivaptan, clarithromycine, indinavir, itraconazole, ritonavir, télaprévir, posaconazole, voriconazole), il faut interrompre le traitement par CALQUENCE.

Des simulations à l'aide d'un modèle pharmacocinétique physiologique indiquent que l'administration concomitante d'acalabrutinib et d'inhibiteurs modérés du CYP3A (érythromycine, fluconazole, diltiazem) augmente de 2 à près de 3 fois la C_{max} et l'ASC de l'acalabrutinib. Lorsque CALQUENCE est administré en concomitance avec des inhibiteurs modérés du CYP3A, il faut ramener la dose d'acalabrutinib à 100 mg 1 fois par jour.

Substances actives susceptibles de réduire les concentrations plasmatiques d'acalabrutinib

Inducteurs du CYP3A

La prise concomitante d'un puissant inducteur du CYP3A (rifampicine à 600 mg une fois par jour pendant 9 jours) par des sujets sains (N = 24) a diminué la C_{max} et l'ASC de l'acalabrutinib de 68 % et de 77 %, respectivement.

Il faut éviter la prise de puissants inducteurs de l'activité du CYP3A (p. ex. phénytoïne, rifampicine, carbamazépine) durant un traitement par CALQUENCE.

Agents réducteurs de l'acidité gastrique

La solubilité de l'acalabrutinib diminue avec la hausse du pH. Chez des sujets sains, l'administration concomitante d'acalabrutinib et d'un antiacide (1 g de carbonate de calcium) a réduit l'ASC de l'acalabrutinib de 53 %. L'administration concomitante d'un inhibiteur de la pompe à protons (40 mg d'oméprazole pendant 5 jours) a diminué l'ASC de l'acalabrutinib de 43 %.

Si un traitement par un agent réducteur de l'acidité gastrique est nécessaire, il faut envisager l'utilisation d'un antiacide (p. ex. carbonate de calcium) ou d'un antagoniste des récepteurs H_2 (p. ex. ranitidine ou famotidine). Si CALQUENCE est utilisé en concomitance avec des antiacides, les doses des deux médicaments doivent être espacées d'au moins 2 heures. S'il est utilisé en concomitance avec un antagoniste des récepteurs H_2 , CALQUENCE doit être pris 2 heures avant son administration.

En raison de la longue durée d'action des inhibiteurs de la pompe à protons, l'intervalle entre leur administration et celle de CALQUENCE pourrait ne pas être suffisant pour empêcher l'interaction des deux médicaments.

Substances actives dont la concentration plasmatique peut être modifiée par CALQUENCE

Substrats du CYP3A

Selon des données obtenues *in vitro* et dans des simulations réalisées à l'aide de modèles pharmacocinétiques fondés sur la physiologie, aucune interaction avec des substrats des CYP n'est à prévoir à la concentration cliniquement pertinente (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Effets de l'acalabrutinib et de son métabolite actif, l'ACP-5862, sur les systèmes de transport des médicaments

Substrats de la BCRP

Selon des données obtenues *in vitro*, on ne peut écarter des interactions médicamenteuses cliniquement pertinentes avec des substrats de la BCRP par l'inhibition de l'activité de transport de la BCRP intestinale (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

L'ACP-5862 pourrait augmenter l'exposition à des substrats de MATE1 (p. ex. la metformine) administrés en concomitance en raison de l'inhibition de MATE1 (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Antithrombotiques

L'utilisation de CALQUENCE chez des patients recevant un antithrombotique peut augmenter le risque d'hémorragie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hémorragie).

9.4 Interactions médicament-aliment

Chez des sujets sains, l'administration d'une dose unique de 75 mg de CALQUENCE sous forme de préparation expérimentale en même temps qu'un repas riche en lipides et en calories (environ 918 calories, 59 grammes de glucides, 59 grammes de lipides et 39 grammes de protéines) n'a pas eu d'effet sur l'ASC moyenne comparativement à la même dose administrée chez des sujets à jeun. Dans ces conditions, la C_{max} a été réduite de 73 % et le T_{max} , retardé de 1 à 2 heures.

Chez des sujets sains, l'administration d'acalabrutinib avec des boissons acides comme du jus d'orange ou du jus de pamplemousse a réduit l'ASC de 40 % et de 17 %, respectivement, comparativement à l'administration avec de l'eau.

9.5 Interactions médicament-plante médicinale

Éviter le millepertuis, qui peut réduire de manière imprévisible les concentrations plasmatiques d'acalabrutinib.

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'acalabrutinib est une petite molécule dotée d'une puissante activité inhibitrice hautement sélective de la tyrosine kinase de Bruton (BTK), ne présentant qu'une faible activité hors cible. La tyrosine kinase de Bruton est une molécule de signalisation qui intervient dans la voie du récepteur de l'antigène des lymphocytes B (BCR; pour *B cell receptor*) et des récepteurs de

cytokines. La signalisation induite par la BTK stimule la survie et la prolifération des lymphocytes B et est essentielle à l'adhésion cellulaire, au transport intracellulaire des protéines et au chimiotactisme de ces cellules. L'acalabrutinib a été sélectionné pour sa forte puissance inhibitrice à l'égard de la BTK et ses interactions limitées avec d'autres kinases.

L'acalabrutinib et son métabolite actif, l'ACP-5862, forment une liaison covalente avec un résidu cystéine au site actif de la BTK, entraînant ainsi l'inactivation irréversible de la kinase ($CI_{50} \leq 5$ nM) et ce, en présence d'interactions hors cible minimales. Lors d'un criblage de plus de 380 kinases mammaliennes de type sauvage, les seules autres kinases à interagir avec l'acalabrutinib et l'ACP-5862 à des concentrations importantes sur le plan clinique ont été une tyrosine kinase non réceptrice (BMX) et la tyrosine kinase du récepteur erb-b2 de type 4 (ERBB4), leur interaction étant de 3 à 4 fois moins forte que celle de la BTK.

Des études non cliniques ont montré que l'acalabrutinib inhibait l'activation des protéines de signalisation CD86 et CD69 situées en aval de la BTK, qu'il inhibait la prolifération des lymphocytes B malins et la croissance tumorale dans les modèles de xénogreffes chez la souris, et qu'il n'exerçait qu'une activité minimale sur d'autres cellules immunitaires (lymphocytes T et cellules NK).

10.2 Pharmacodynamie

Chez les patients atteints de cancers à lymphocytes B ayant reçu une dose de CALQUENCE de 100 mg 2 fois par jour, le taux d'occupation médian de BTK de ≥ 95 % à l'état stationnaire s'est maintenu dans le sang périphérique pendant une période de 12 heures, entraînant l'inactivation de la BTK pendant tout l'intervalle posologique recommandé.

Électrophysiologie cardiaque

Dans le cadre d'une étude d'évaluation de l'ECG à répartition aléatoire, à double insu, à double placebo, contrôlée par placebo et par produit actif, et à quadruple permutation, l'administration d'une dose unique d'acalabrutinib de 100 mg et de 400 mg (4 fois la dose unique maximale recommandée) n'a pas eu d'effet cliniquement important sur l'intervalle QTcF, sur l'intervalle QRS ou sur l'intervalle PR chez des sujets sains (N = 44)

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de l'acalabrutinib et de son métabolite actif, l'ACP-5862, a été étudiée chez des sujets sains et des patients atteints de cancers à lymphocytes B. La pharmacocinétique de l'acalabrutinib s'est révélée proportionnelle à la dose, tandis que la pharmacocinétique de l'acalabrutinib et celle de l'ACP-5862 sont presque linéaires, dans un éventail posologique allant de 75 à 250 mg. La modélisation de la pharmacocinétique de population indique que la pharmacocinétique de l'acalabrutinib et celle de l'ACP-5862 ne diffèrent pas significativement chez les patients atteints de différents cancers à lymphocytes B. À la dose recommandée de 100 mg deux fois par jour chez des patients atteints de cancers à lymphocytes B (y compris de LCM et de LLC), la moyenne géométrique (% du coefficient de variation [CV]) de l'aire sous la courbe quotidienne de la concentration plasmatique en fonction du temps (ASC_{24h}) et la concentration plasmatique maximale (C_{max}) étaient respectivement de 1843 ng·h/mL (38 %) et 563 ng/mL (29 %) pour l'acalabrutinib, et respectivement de 3947 ng·h/mL (43 %) et 451 ng/mL (52 %) pour l'ACP-5862.

Absorption : La biodisponibilité absolue de l'acalabrutinib était de 25 %. Le délai médian d'atteinte [min., max.] de la concentration plasmatique maximale (T_{max}) d'acalabrutinib était de 0,9 (0,5; 1,9) heure et il était de 1,6 (0,9; 2,7) heure pour l'ACP-5862.

Distribution : La liaison réversible aux protéines plasmatiques humaines était de 97,5 % et dans le cas de l'ACP-5862, elle était de 98,6 %. Le rapport moyen des concentrations sang/plasma *in vitro* était de 0,8 pour l'acalabrutinib et de 0,7 pour l'ACP-5862. La moyenne géométrique (% CV) du volume de distribution apparent à l'état d'équilibre (V_{eq}/F) était de 101 L (52 %) pour l'acalabrutinib et de 67 L (32 %) pour l'ACP-5862.

Métabolisme : *In vitro*, l'acalabrutinib est principalement métabolisé par le CYP3A et, dans une moindre mesure, par conjugaison au glutathion et l'hydrolyse de la fonction amide. L'ACP-5862 est le principal métabolite mis en évidence dans le plasma et la moyenne géométrique de son exposition (ASC) était de 2 à 3 fois plus élevée que celle de l'acalabrutinib. L'ACP-5862 est un inhibiteur de la BTK environ 50 % moins puissant que l'acalabrutinib.

In vitro, l'acalabrutinib est un faible inhibiteur du CYP3A4/5, du CYP2C8 et du CYP2C9, mais n'inhibe pas le CYP1A2, le CYP2B6, le CYP2C19 le CYP2D6, l'UGT1A1 et l'UGT2B7. L'ACP-5862 est un faible inhibiteur du CYP2C8, du CYP2C9 et du CYP2C19, mais n'inhibe pas le CYP1A2, le CYP2B6, le CYP2D6 le CYP3A4/5, l'UGT1A1 et l'UGT2B7 *in vitro*. L'acalabrutinib est un faible inducteur des ARNm du CYP1A2, du CYP2B6 et du CYP3A4; l'ACP-5862 induit faiblement le CYP3A4.

In vitro, l'acalabrutinib et son métabolite actif, l'ACP-5862, sont des substrats de la glycoprotéine P (P-gp) et de la protéine de résistance au cancer du sein BCRP (*breast cancer resistance protein*). L'acalabrutinib n'est pas un substrat des transporteurs d'influx rénaux OAT1, OAT3 et OCT2 ou des transporteurs hépatiques OATP1B1 et OATP1B3 *in vitro*. L'ACP-5862 n'est pas un substrat des transporteurs OATP1B1 ou OATP1B3.

L'acalabrutinib et l'ACP-5862 n'inhibent pas les transporteurs P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 et MATE2-K à des concentrations pertinentes sur le plan clinique.

L'acalabrutinib pourrait inhiber l'activité de transport de la BCRP intestinale, tandis que l'ACP-5862 pourrait inhiber MATE1 à des concentrations pertinentes sur le plan clinique (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Excrétion : La moyenne géométrique (% CV) de la demi-vie d'élimination terminale ($t_{1/2}$) était de 1 heure (59 %) pour l'acalabrutinib et de 3,5 heures (24 %) pour l'ACP-5862.

La moyenne géométrique (% CV) de la clairance orale apparente (CL/F) était de 71 L/h (35 %) pour l'acalabrutinib et de 13 L/h (42 %) pour l'ACP-5862; et la pharmacocinétique était semblable chez les patients et les sujets sains selon les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population.

À la suite de l'administration d'une dose unique de 100 mg d'acalabrutinib- ^{14}C radiomarqué chez des sujets sains, 84 % et 12 % de la dose ont été récupérés dans les fèces et les urines, respectivement, et moins de 2 % de la dose d'acalabrutinib a été excrétée sous forme inchangée dans les urines et les fèces.

Populations particulières et états pathologiques

D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population, l'âge, le sexe, la race (blanche, afro-américaine) et le poids corporel n'ont exercé aucun effet d'importance clinique sur les paramètres pharmacocinétiques de l'acalabrutinib et de son métabolite actif, l'ACP-5862.

Enfants et adolescents : Aucune étude pharmacocinétique portant sur l'acalabrutinib n'a été réalisée chez des patients de moins de 18 ans.

Personnes âgées : D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population, l'âge (42 à 90 ans) n'a exercé aucun effet d'importance clinique sur les paramètres pharmacocinétiques de l'acalabrutinib.

Insuffisance hépatique : L'acalabrutinib est métabolisé par le foie. Des études portant spécifiquement sur l'insuffisance hépatique ont montré que l'exposition à l'acalabrutinib (ASC) était augmentée de 1,9 fois, de 1,5 fois et de 5,3 fois chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère (n = 6) (classe A de Child-Pugh), modérée (n = 6) (classe B de Child-Pugh) et grave (n = 8) (classe C de Child-Pugh), respectivement, comparativement aux sujets ayant une fonction hépatique normale (n = 6). D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population, aucune différence d'importance clinique n'a été observée entre les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère (n = 79) ou modérée (n = 6) (taux de bilirubine totale entre 1,5 et 3 fois la LSN, indépendamment du taux d'AST) comparativement aux sujets ayant une fonction hépatique normale (n = 651) (taux de bilirubine totale et taux d'AST inférieurs à la LSN).

Insuffisance rénale : L'élimination rénale de l'acalabrutinib est minime. La pharmacocinétique de l'acalabrutinib n'a pas été étudiée chez des patients atteints d'insuffisance rénale. D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population, aucune différence d'importance clinique n'a été observée entre 433 patients atteints d'insuffisance rénale légère (TFGe entre 60 et 89 mL/min/1,73 m² estimé au moyen de la formule MDRD), 110 patients atteints d'insuffisance rénale modérée (TFGe entre 30 et 59 mL/min/1,73 m²) et 204 patients ayant une fonction rénale normale (TFGe supérieur ou égal à 90 mL/min/1,73 m²). La pharmacocinétique de l'acalabrutinib n'a pas été caractérisée chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (TFGe inférieur à 29 mL/min/1,73 m²) ou une insuffisance rénale nécessitant une dialyse. Les patients dont les taux de créatinine étaient au moins 2,5 fois plus élevés que la LSN fixée à cet établissement n'ont pas été inclus dans les essais cliniques (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Conservez CALQUENCE à température ambiante, entre 15 et 30 °C, dans le flacon d'origine.

Tout produit médicamenteux inutilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales en vigueur.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Sans objet.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

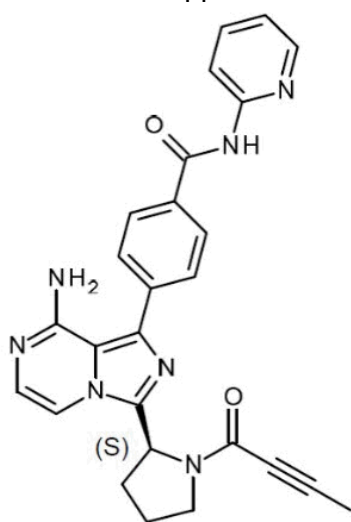
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Acalabrutinib

Nom chimique : 4-{8-amino-3-[(2S)-1-(2-butynoyl)-2-pyrrolidinyl]imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl}-N-(2-pyridinyl)benzamide

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₆H₂₃N₇O₂; 465,51

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'acalabrutinib est une poudre de couleur blanche à jaune dont la solubilité varie en fonction du pH. Il est très soluble dans l'eau à un pH inférieur à 3 et pratiquement insoluble à des valeurs de pH supérieures à 6.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Plan de l'étude et caractéristiques démographiques des participants

Patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) n'ayant jamais été traitée

L'innocuité et l'efficacité de CALQUENCE ont été évaluées chez des patients atteints de LLC n'ayant jamais été traitée dans le cadre d'une étude multicentrique de phase III à répartition aléatoire et en mode ouvert (ELEVATE-TN) auprès de 535 patients. Les patients ont été randomisés pour recevoir CALQUENCE et l'obinutuzumab, CALQUENCE en monothérapie ou l'obinutuzumab et le chlorambucil.

Tableau 12 Résumé des caractéristiques démographiques dans les études cliniques auxquelles participaient des patients atteints de LLC n'ayant jamais été traitée

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
ELEVATE-TN (ACE-CL-007)	Étude de phase III à répartition aléatoire (1:1:1) en mode ouvert	Groupe A : obinutuzumab + chlorambucil ^a	179	70 (41-91)	M : 61 % F : 39 %
		Groupe B : CALQUENCE à 100 mg deux fois par jour par voie orale + obinutuzumab ^b	179		
		Groupe C : CALQUENCE en monothérapie à 100 mg deux fois par jour par voie orale ^c	177		
		Total : N = 535			

^a L'obinutuzumab et le chlorambucil ont été administrés pendant 6 cycles de traitement au maximum. L'obinutuzumab a été administré à raison de 1000 mg les jours 1 et 2 (100 mg le jour 1 et 900 mg le jour 2), les jours 8 et 15 du cycle 1, puis à raison de 1000 mg le jour 1 des cycles 2 à 6. Le chlorambucil a été administré à raison de 0,5 mg/kg les jours 1 et 15 des cycles 1 à 6. Chaque cycle durait 28 jours.

^b CALQUENCE a été administré à raison de 100 mg deux fois par jour à partir du jour 1 du cycle 1 jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables. L'obinutuzumab a été administré à partir du jour 1 du cycle 2 pendant 6 cycles de traitement au maximum. L'obinutuzumab a été administré à raison de 1000 mg les jours 1 et 2 (100 mg le jour 1 et 900 mg le jour 2) et les jours 8 et 15 du cycle 2, puis à raison de 1000 mg le jour 1 des cycles 3 à 7. Chaque cycle durait 28 jours.

^c CALQUENCE en monothérapie : CALQUENCE a été administré à raison de 100 mg deux fois par jour jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables.

Des patients de 65 ans et plus ou de 18 à 65 ans ayant des problèmes de santé coexistants ont été inclus dans l'étude ELEVATE-TN. Les participants à l'étude étaient autorisés à recevoir des antithrombotiques autres que la warfarine ou des antagonistes de la vitamine K équivalents. Les principaux critères d'inclusion comprenaient un diagnostic confirmé de LLC CD20+ et une maladie active ayant répondu à ≥ 1 des critères de 2008 de l'International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) pour recourir à un traitement. Les principaux critères d'exclusion comprenaient un traitement général antérieur de la LLC, une leucémie ou un lymphome connu du système nerveux central (SNC) et une leucémie polyclonale ou un syndrome de Richter connus.

Les patients ont été stratifiés selon le statut mutationnel de la délétion 17p (présence versus absence), l'indice fonctionnel ECOG (0 ou 1 versus 2) et la région géographique (Amérique du Nord et Europe de l'Ouest versus autre). Au départ, la majorité des sujets (84 %) avaient ≥ 65 ans, 94 % des patients présentaient un score ECOG de 0 ou 1, 32 % avaient des

ganglions lymphatiques de ≥ 5 cm, 47 % présentaient une maladie de stade Rai de III ou IV, 9 % avaient une délétion 17p, 11 % une mutation TP53, 63 % un IGHV non muté et 18 % une délétion 11q. L'intervalle médian écoulé entre le diagnostic de LLC et la répartition aléatoire a été de 27,6 mois. Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie au départ étaient similaires entre les groupes de traitement.

Le principal critère d'évaluation était la survie sans progression (SSP) évaluée par un comité d'examen indépendant (CEI) dans le groupe recevant CALQUENCE + obinutuzumab par comparaison au groupe recevant l'association obinutuzumab + chlorambucil. La SSP était définie comme l'intervalle entre la date de répartition aléatoire et la date de la première progression de la maladie évaluée par un CEI ou d'un décès toutes causes confondues. L'évaluation de la progression de la maladie a été réalisée selon les critères de 2008 de l'IWCLL comprenant la clarification pour la lymphocytose liée au traitement (Cheson, 2012). Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la SSP évaluée par un CEI dans le groupe recevant CALQUENCE en monothérapie comparativement au groupe recevant l'association obinutuzumab + chlorambucil et le TRG évalué par un CEI selon les critères de 2008 de l'IWCLL.

LLC ayant déjà été traitée

L'innocuité et l'efficacité de CALQUENCE chez les patients atteints de LLC récidivante ou réfractaire ont été évaluées dans le cadre d'une étude multicentrique de phase III à répartition aléatoire et en mode ouvert (étude ASCEND) auprès de 310 patients qui avaient reçu au moins un traitement antérieur. Les patients ont été randomisés pour recevoir CALQUENCE en monothérapie, ou selon le choix du chercheur, de l'idélalisib et du rituximab (IR) ou de la bendamustine et du rituximab (BR).

Tableau 13 Résumé des caractéristiques démographiques dans les études cliniques auxquelles participaient des patients atteints de LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
ASCEND (ACE-CL-309)	Étude de phase III à répartition aléatoire (1:1) en mode ouvert	Groupe A : CALQUENCE à 100 mg deux fois par jour par voie orale ^a Groupe B (traitement choisi par le chercheur) : -Idélalisib + rituximab (IR) ^b ou -Bendamustine + rituximab (BR) ^c	155 155 Total : N = 310	67 (32-90)	M : 67 % F : 33 %

^a CALQUENCE à raison de 100 mg environ toutes les 12 heures jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables.

- ^b Idélalisib et un produit de rituximab (IR) : Idélalisib à raison de 150 mg par voie orale environ toutes les 12 heures jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables, en association avec 8 perfusions d'un produit de rituximab (375 mg/m² par voie intraveineuse le jour 1 du cycle 1, puis 500 mg/m² toutes les 2 semaines pour 4 doses et ensuite toutes les 4 semaines pour 3 doses), pendant un cycle de 28 jours.
- ^c Bendamustine et un produit de rituximab (BR) : Bendamustine à raison de 70 mg/m² par voie intraveineuse (jours 1 et 2 de chaque cycle de 28 jours), en association avec un produit de rituximab (375 mg/m² par voie intraveineuse le jour 1 du cycle 1, puis 500 mg/m² le jour 1 des cycles subséquents), pendant jusqu'à 6 cycles.

Les principaux critères d'inclusion comprenaient un diagnostic de LLC CD20+, ≥ 1 traitement antérieur par voie générale pour la LLC et une maladie active ayant répondu à ≥ 1 des critères de 2008 de l'IWCLL pour recourir à un traitement. Les participants à l'étude étaient autorisés à recevoir des antithrombotiques autres que la warfarine ou des antagonistes de la vitamine K équivalents. L'étude a exclu les patients ayant une leucémie ou un lymphome connu du SNC, une maladie transformée ou une leucémie prolymphocytaire ou ayant reçu un traitement antérieur avec un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton, du vénétoclax ou un inhibiteur de la phosphoinositide 3-kinase.

Les patients ont été stratifiés selon le statut mutationnel de la délétion 17p (présence versus absence), l'indice fonctionnel ECOG (0 ou 1 versus 2) et le nombre de traitements antérieurs (1 à 3 versus ≥ 4). L'intervalle médian écoulé entre le diagnostic de LLC et la répartition aléatoire a été de 79 mois. Au départ, environ les deux tiers (63 %) des patients avaient ≥ 65 ans, 87 % présentaient un score ECOG de 0 ou 1, 49 % avaient une tumeur volumineuse de ≥ 5 cm, 42 % présentaient une maladie de stade III ou IV de Rai, 16 % avaient une délétion 17p, 24 %, une mutation TP53, 78 %, un IGHV non muté et 27 %, une délétion 11q. Le groupe recevant CALQUENCE comptait une médiane de 1 traitement antérieur (fourchette de 1 à 8), dont 47 % des patients avaient reçu au moins 2 traitements antérieurs. Le groupe ayant reçu le traitement choisi par le chercheur comptait une médiane de 2 traitements antérieurs (fourchette de 1 à 10), dont 57 % des patients avaient reçu au moins 2 traitements antérieurs.

Dans le groupe recevant CALQUENCE, la durée médiane du traitement a été de 15,7 mois, et 86 % des patients ont été traités pendant au moins 1 an. Dans le groupe témoin (IR/BR), la durée médiane du traitement a été de 11,5 mois pour l'idélalisib, de 5,6 mois pour la bendamustine et de 5,5 mois pour le rituximab.

Le principal critère d'évaluation était la survie sans progression (SSP) évaluée par un CEI. La SSP était définie comme l'intervalle entre la date de répartition aléatoire et la date de la première progression de la maladie évaluée par un CEI ou d'un décès toutes causes confondues. L'évaluation de la progression de la maladie a été réalisée selon les critères de 2008 de l'IWCLL comprenant la clarification pour la lymphocytose liée au traitement (Cheson, 2012). Le TRG évalué par un CEI selon les critères de 2008 de l'IWCLL correspondait à un critère d'évaluation secondaire.

Lymphome à cellules du manteau

L'innocuité et l'efficacité de CALQUENCE chez des patients atteints du LCM ont été évaluées dans le cadre d'une étude multicentrique de phase II (ACE-LY-004) en mode ouvert et à un seul groupe auprès de 124 patients traités antérieurement ([Tableau 14](#)).

Tableau 14 Résumé des caractéristiques démographiques dans l'étude clinique à laquelle participaient des patients atteints de LCM ayant reçu au moins un traitement antérieur

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
ACE-LY-004	Étude multicentrique de phase II en mode ouvert à un seul groupe	CALQUENCE à 100 mg deux fois par jour par voie orale, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables	124	68 ans (de 42 à 90 ans)	M : 80 % F : 20 %

Dans l'étude ACE-LY-004, l'âge médian était de 68 ans (intervalle de 42 à 90 ans), 80 % des sujets étaient des hommes et 74 % étaient de race blanche. Au début de l'étude, l'indice fonctionnel ECOG était de 0 ou 1 chez 93 % des patients. La médiane du temps écoulé depuis le diagnostic était de 46 mois et le nombre médian de traitements antérieurs était de 2 (plage : 1 à 5); le groupe comprenait 18 % de patients ayant déjà subi une greffe de cellules souches. La majorité des patients (95 %) avaient déjà reçu du rituximab seul ou dans le cadre d'un schéma thérapeutique. Les traitements antérieurs courants comprenaient le schéma à base de CHOP (52 %), la cytarabine (34 %), des traitements à base de bendamustine et de rituximab (22 %) et l'hyper-CVAD (21 %). Au début de l'étude, 24 % et 76 % des patients avaient une maladie réfractaire ou récidivante, respectivement, et 37 % des patients présentaient au moins une tumeur dont le diamètre le plus long était ≥ 5 cm, 73 % présentaient une atteinte extraganglionnaire et, parmi ces derniers, 51 % présentaient une atteinte médullaire. Le score MIPI (*MCL International Prognostic Index*) simplifié (qui comprend l'âge, l'indice fonctionnel ECOG ainsi que la concentration de lactate déshydrogénase et la numération leucocytaire au départ) était intermédiaire et élevé chez 44 % et 17 % des patients, respectivement; enfin, 75 % des sujets avaient une maladie de stade IV selon la classification d'Ann Arbor.

Les patients devaient recevoir CALQUENCE à raison de 100 mg 2 fois par jour par voie orale jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables. La durée médiane du traitement a été de 17,3 mois et l'intensité médiane de la dose, de 98,7 %. La durée médiane du suivi a été de 26,3 mois.

Les patients qui avaient reçu un traitement antérieur par un inhibiteur de la BTK n'ont pas été inclus dans l'essai.

Le principal critère d'évaluation était le taux de réponse global (TRG) évalué par le chercheur selon la classification du lymphome non hodgkinien (LNH) de Lugano. La durée de réponse (DDR) était un autre critère d'évaluation.

14.2 Résultats de l'étude

Leucémie lymphoïde chronique (LLC) n'ayant jamais été traitée

Après un suivi médian de 28,3 mois dans l'étude ELEVATE-TN, l'évaluation de la SSP par le CEI révèle une réduction statistiquement significative de 90 % du risque d'une SSP chez les

patients atteints de LLC n'ayant jamais été traitée et recevant CALQUENCE et l'obinutuzumab comparativement à ceux qui recevaient l'obinutuzumab et le chlorambucil (RRI = 0,10 [IC à 95 % : 0,06 à 0,17; p < 0,0001]). Au moment de l'analyse, la survie globale médiane n'avait été atteinte dans aucun des groupes, et moins de 10 % des patients ont présenté un événement.

Les résultats de l'évaluation de l'efficacité sont présentés au [Tableau 15](#). Les courbes de Kaplan-Meier de la SSP sont présentées à la [Figure 1](#).

Tableau 15 Résultats de l'évaluation de l'efficacité dans l'étude ELEVATE-TN chez des patients atteints d'une LLC n'ayant jamais été traitée (population en intention de traiter)

Critère d'évaluation de l'efficacité	CALQUENCE et obinutuzumab N = 179	CALQUENCE en monothérapie N = 179	Obinutuzumab et chlorambucil N = 177
Survie sans progression (SSP)^a			
Nombre de manifestations, n (%)	14 (7,8 %)	26 (14,5 %)	93 (52,5 %)
Progression de la maladie, n (%)	9 (5 %)	20 (11,2 %)	82 (46,3 %)
Manifestations liées aux décès, n (%)	5 (2,8 %)	6 (3,4 %)	11 (6,2 %)
Médiane (IC à 95 %), mois	NA	NA (34,2; NA)	22,6 (20,2; 27,6)
RRI ^b (IC à 95 %)	0,10 (0,06; 0,17) ^c	0,20 (0,13; 0,30) ^d	--
Valeur p	p < 0,0001	p < 0,0001	--
Taux de réponse global (TRG)^{e,f}			
n (%) (IC à 95 %)	168 (93,9 %) (89,3; 96,5)	153 (85,5 %) (79,6; 89,9)	139 (78,5 %) (71,9; 83,9)
Valeur p	< 0,0001	0,0763	--
RC, n (%) ^g	24 (13,4 %)	1 (0,6 %)	8 (4,5 %)
RP, n (%) ^h	144 (80,4 %)	152 (84,9 %)	131 (74 %)

IC = intervalle de confiance; RC = réponse complète; RCi = réponse complète avec reconstitution médullaire incomplète; RRI = rapport des risques instantanés; NA = non atteint; TRG = taux de réponse global; RP = réponse partielle; RPn = réponse partielle nodulaire.

^a Évaluation par un comité d'examen indépendant (CEI) selon les critères de 2008 de l'IWCLL (*International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia*) comprenant la clarification pour la lymphocytose liée au traitement (Cheson, 2012).

^b Fondé sur un modèle de Cox stratifié à risques proportionnels.

^c CALQUENCE + obinutuzumab par comparaison à l'association obinutuzumab + chlorambucil.

^d CALQUENCE en monothérapie par comparaison à l'association obinutuzumab + chlorambucil.

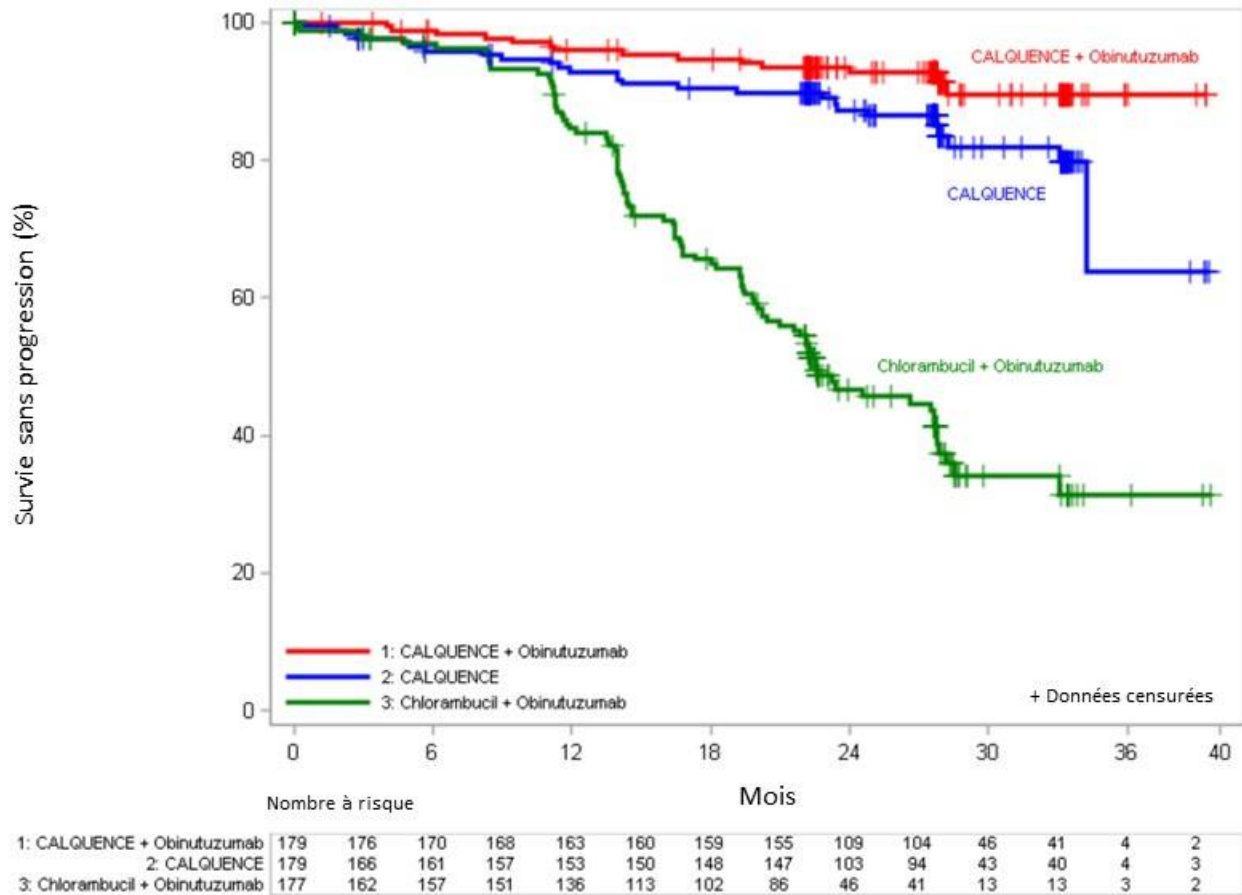
^e TRG : (RC + RCi + RPn + RP).

^f Selon l'évaluation du CEI.

^g Comprend 1 patient dans le groupe recevant CALQUENCE + obinutuzumab avec une RCi.

^h RP = RP + RPn; 1 patient avec une RPn dans le groupe recevant CALQUENCE + obinutuzumab, 2 patients avec une RPn dans le groupe recevant CALQUENCE en monothérapie et 3 patients avec une RPn dans le groupe recevant à l'association obinutuzumab + chlorambucil.

Figure 1 Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression chez des patients atteints de LLC n'ayant jamais été traitée selon l'évaluation du CEI (étude ELEVATE-TN) (population en ITT)



Les bienfaits de CALQUENCE avec ou sans obinutuzumab sur la SSP étaient similaires dans les sous-groupes suivants : < 65 et ≥ 65 ans, patients avec et sans délétion 17p, patients avec et sans mutation de TP53, patients avec et sans délétion 11q, patients avec IGHV non muté, patients avec et sans maladie avancée (stade 0 à II de Rai et stade III ou IV de Rai) et patients avec ou sans lymphadénopathie volumineuse (< 5 cm et ≥ 5cm).

LLC ayant déjà été traitée

Après un suivi médian de 16,1 mois dans l'étude ASCEND comptant des patients atteints de LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur, la SSP évaluée par un CEI a révélé une réduction statistiquement significative de 69 % du risque d'un événement lié à la SSP chez les patients ayant reçu CALQUENCE comparativement aux patients ayant reçu le traitement choisi par le chercheur (RRI = 0,31 [IC à 95 % : 0,20-0,49], $p < 0,0001$). Au moment de l'analyse, la survie globale n'avait été atteinte dans aucun des groupes. Les résultats de l'évaluation de l'efficacité sont présentés au [tableau 16](#). Les courbes de Kaplan-Meier de la SSP sont présentées à la [Figure 2](#). La différence dans le taux de réponse global entre les deux groupes n'a pas été statistiquement significative.

Tableau 16 Résultats de l'évaluation de l'efficacité dans l'étude ASCEND chez des patients atteints d'une LLC ayant reçu un traitement antérieur (population en ITT)

	CALQUENCE en monothérapie N = 155	Idélalisib + rituximab ou bendamustine + rituximab au choix du chercheur N = 155
Survie sans progression (SSP)^a		
Nombre de manifestations (%)	27 (17,4)	68 (43,9)
Progression de la maladie, n (%)	19 (12,3)	59 (38,1)
Manifestations liées aux décès (%)	8 (5,2)	9 (5,8)
Médiane (IC à 95 %), mois ^b	NA	16,5 (14,0; 17,1)
RRI ^c (IC à 95 %)	0,31 (0,20; 0,49)	
Valeur p	< 0,0001	
Taux de réponse global (TRG)^{d,e}		
n (%) (IC à 95 %)	126 (81,3) (74,4; 86,6)	117 (75,5) (68,1; 81,6)
Différence entre les TRG, % (IC à 95 %)	5,8 (-3,3; 14,9)	--
Valeur p	0,2248	--
RC, n (%)	0	2 (1,3 %)
RP, n (%)	126 (81,3 %)	115 (74,2 %)

IC = intervalle de confiance; RC = réponse complète; RCi = réponse complète avec reconstitution médullaire incomplète; RRI = rapport des risques instantanés; NA = non atteint; TRG = taux de réponse global; RP = réponse partielle; RPn = réponse partielle nodulaire.

^a Évaluation par un comité d'examen indépendant (CEI) selon les critères de 2008 de l'IWCLL (*International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia*) comprenant la clarification pour la lymphocytose liée au traitement (Cheson, 2012).

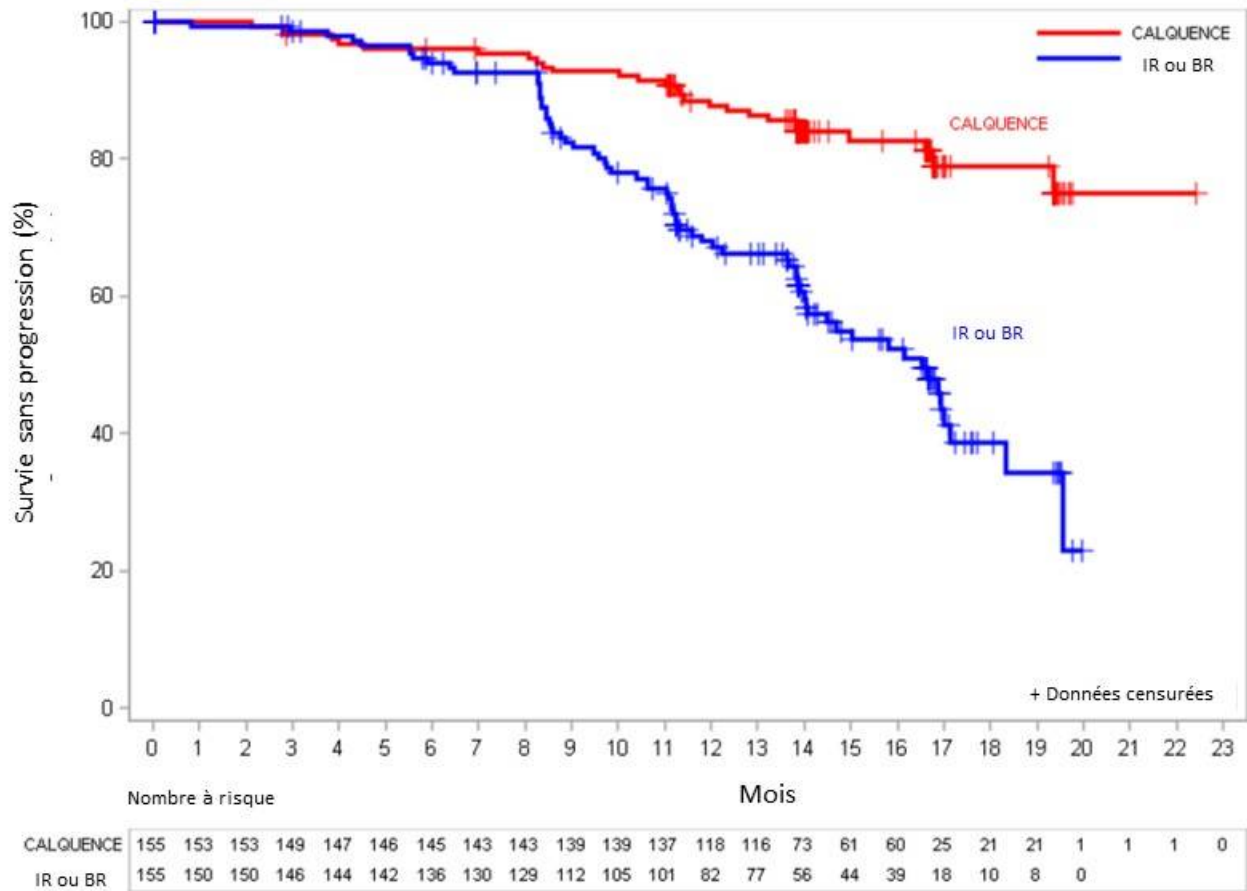
^b Estimation de Kaplan-Meier.

^c Fondé sur un modèle de Cox stratifié à risques proportionnels.

^d Selon l'évaluation du CEI.

^e TRG : (RC + RCi + RPn + RP); aucun patient n'a présenté une RCi ou une RPn.

Figure 2 Courbe de Kaplan-Meier de la SSP chez des patients atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur selon l'évaluation du CEI (étude ASCEND) (population en ITT)



Les bienfaits de CALQUENCE sur la SSP étaient similaires dans les sous-groupes suivants : < 65 et ≥ 65 ans, patients avec et sans délétion 17p, patients avec et sans délétion 11q, patients avec et sans mutation de TP53, patients avec IGHV muté ou non muté, patients avec et sans maladie avancée (stade 0 à II de Rai et stade III ou IV de Rai) et patients avec ou sans lymphadénopathie volumineuse (< 5 cm et ≥ 5cm).

Lymphome à cellules du manteau

L'analyse de l'efficacité chez les patients atteints de LCM ayant reçu au moins un traitement antérieur a été réalisée après un suivi médian de 26,3 mois et les résultats sont présentés sous forme résumée au [Tableau 17](#). Au moment de l'analyse, 39,5 % des patients participaient toujours à l'étude. Le TRG était de 80,6 %, l'intervalle médian avant la réponse documentée était de 1,9 mois et la DDR médiane, de 25,7 mois.

Tableau 17 Résultats de l'évaluation de l'efficacité de l'étude ACE-LY-004 (N = 124) Patients atteints d'un lymphome à cellules du manteau ayant reçu au moins un traitement antérieur

Critère d'évaluation de l'efficacité	Évaluation du chercheur ^a n (%) (IC à 95 % ^b)
Taux de réponse global (TRG)^c	
Taux de réponse global	100 (80,6 %) (72,6; 87,2)
Réponse complète	53 (42,7 %) (33,9; 51,9)
Réponse partielle	47 (37,9 %) (29,3; 47,1)
Maladie stable	11 (8,9 %) (4,5; 15,3)
Maladie évolutive	10 (8,1 %) (3,9; 14,3)
Durée de la réponse (DDR)	
Médiane (mois)	25,7 (17,5; NÉ)

IC = intervalle de confiance; NÉ = Non évaluable

^a Selon la classification du lymphome non hodgkinien de Lugano (Cheson *et al.* 2014, *J Clin Oncol*.32:3059-3068)

^b Intervalle de confiance binomial exact à 95 %.

^c Non évaluable : 3 sujets n'étaient pas évaluables parce que l'évaluation de leur maladie après le début de l'étude était inadéquate.

15 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Carcinogénicité

Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée avec l'acalabrutinib.

Génotoxicité/Mutagénicité

L'acalabrutinib s'est révélé non mutagène dans l'essai de mutation bactérienne inverse, dans un essai d'aberration chromosomique *in vitro* et dans le test *in vivo* du micronoyau dans la moelle osseuse chez la souris.

Toxicité de doses répétées

L'administration quotidienne d'acalabrutinib par voie orale pendant une période pouvant aller jusqu'à 6 mois chez le rat et 9 mois chez le chien a été tolérée à des degrés d'exposition qui dépassaient l'exposition thérapeutique humaine à la dose recommandée (2,5 fois l'exposition chez les rats et 8,2 fois l'exposition chez les chiens, selon l'ASC).

Le rein, le foie et le cœur se sont avérés les organes cibles des effets toxiques chez le rat et le chien. Chez le rat, des altérations du foie et du rein ont été constatées à des degrés d'exposition de 4,2 fois supérieurs à l'exposition clinique totale. Des effets toxiques plus graves, notamment des effets cardiaques, ont été observés dans les deux espèces à des degrés d'exposition $\geq 6,8$ fois l'exposition clinique totale. La réversibilité des effets hépatiques et rénaux a été démontrée dans les deux espèces, mais dans le cas des effets sur le cœur, la réversibilité n'a pu être évaluée étant donné qu'ils n'ont été observés qu'à des doses supérieures à la dose maximale tolérée (DMT).

Les espèces utilisées dans les études toxicologiques ont été exposées aux métabolites importants de l'acalabrutinib, entre autres au métabolite actif, l'ACP-5862.

Toxicologie de la reproduction

Aucun effet sur la fertilité n'a été observé chez les rats mâles et femelles à des expositions correspondant respectivement à 10 ou 9 fois l'exposition chez l'humain (ASC) à la dose recommandée.

Dans une étude portant à la fois sur la fertilité et le développement embryofœtal réalisée chez des rates, l'acalabrutinib a été administré par voie orale à des doses allant jusqu'à 200 mg/kg/jour, de 14 jours avant l'accouplement jusqu'au jour de gestation (JG) 17. Aucun effet sur le développement embryofœtal ou la survie n'a été observé. À la dose de 200 mg/kg/jour, chez les rates gravides, l'ASC était environ 9 fois l'ASC observée chez les patients à la dose recommandée de 100 mg 2 fois par jour. La présence de l'acalabrutinib et de son métabolite actif dans le plasma fœtal des rats a été confirmée.

Dans une étude embryofœtale réalisée chez des lapines gravides, l'acalabrutinib a été administré par voie orale à des doses allant jusqu'à 200 mg/kg/jour durant l'organogenèse (JG 6 à 18). L'acalabrutinib n'a eu aucun effet toxique chez les mères, et aucun signe de tératogénicité ni aucun effet sur le développement, la croissance ou la survie du fœtus à la dose de 50 mg/kg/jour (équivalent environ à l'exposition humaine [ASC] à la dose recommandée) n'ont été observés. Une diminution du poids fœtal et un retard d'ossification ont été observés à des degrés d'exposition associés à des effets toxiques chez la mère (dose \geq 100 mg/kg/jour) à une exposition 2,4 fois supérieure au degré d'exposition chez l'humain à la dose recommandée.

Dans le cadre d'une étude sur la reproduction chez le rat, où le médicament a été administré pendant la gestation, la parturition et la lactation, de la dystocie (mise bas prolongée/difficile) a été observée à des doses équivalentes à $>$ 2,3 fois l'exposition clinique à la dose de 100 mg deux fois par jour.

**VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE
DU MÉDICAMENT
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS**

Pr CALQUENCE®

capsules d'acalabrutinib

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **CALQUENCE** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Cette notice est un résumé et elle ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **CALQUENCE** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

- Ne prenez CALQUENCE que sous la surveillance d'un médecin qui sait comment utiliser les médicaments anticancéreux.
- **Une hémorragie (saignement grave)** peut se produire lorsque vous prenez CALQUENCE. Il peut s'agir d'un saignement abondant ou difficile à arrêter.

Pourquoi utilise-t-on CALQUENCE?

CALQUENCE est utilisé pour traiter :

- les patients atteints d'un type de cancer appelé leucémie lymphoïde chronique (LLC) n'ayant pas reçu de traitement antérieur pour leur maladie. Ces patients pourraient prendre CALQUENCE seul ou avec un médicament appelé obinutuzumab;
- les patients atteints de LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur pour leur maladie;
- les patients atteints d'un type de cancer appelé, lymphome à cellules du manteau (LCM). Il est seulement utilisé chez les patients ayant reçu au moins un autre traitement pour le LCM avant de recourir à CALQUENCE.

Comment CALQUENCE agit-il?

CALQUENCE bloque une protéine précise dans le corps qui aide les cellules cancéreuses à vivre et à croître. Cette protéine s'appelle «tyrosine kinase de Bruton». En bloquant cette protéine, CALQUENCE peut aider à tuer les cellules cancéreuses, à en réduire le nombre et à ralentir la progression du cancer.

Quels sont les ingrédients de CALQUENCE?

Ingrédient médicinal : acalabrutinib

Ingrédients non médicinaux : amidon (maïs) partiellement prégélatinisé, cellulose microcristalline, dioxyde de silicium colloïdal, dioxyde de titane, FD&C bleu n° 2 (indigotine/carmin d'indigo), gélatine, glycolate sodique d'amidon (type A), hydroxyde d'ammonium, laque, oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir, propylèneglycol et stéarate de magnésium.

Sous quelles formes pharmaceutiques se présente CALQUENCE?

Capsules à 100 mg

CALQUENCE ne doit pas être utilisé :

- si vous êtes allergique à l'acalabrutinib ou l'un des autres ingrédients de CALQUENCE.

Pour mieux éviter les effets secondaires et pour assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre CALQUENCE. Informez-le de toutes vos maladies ou de tous vos problèmes ou états de santé, notamment :

- si vous avez récemment subi une intervention chirurgicale ou si vous prévoyez en subir une. Votre professionnel de la santé peut arrêter le traitement par CALQUENCE pour toute intervention médicale, chirurgicale ou dentaire prévue;
- si vous avez des problèmes de saignement;
- si vous avez ou avez eu des problèmes de rythme cardiaque;
- si vous avez une infection;
- si vous avez ou avez eu des problèmes de foie, y compris une infection par le virus de l'hépatite B (VHB);
- si vous avez une grave maladie du foie ou des reins ou si vous recevez une dialyse;
- si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir. CALQUENCE peut être nocif pour votre bébé à naître. Évitez de devenir enceinte pendant que vous prenez CALQUENCE;
- si vous allaitez ou prévoyez allaiter. On ignore si CALQUENCE passe dans le lait maternel. N'allaites pas pendant le traitement par CALQUENCE et pendant les 2 semaines qui suivent votre dernière dose de CALQUENCE.

De nouveaux cancers sont apparus chez des personnes traitées par CALQUENCE, y compris des cancers de la peau ou touchant d'autres organes. Utilisez un écran solaire lorsque vous êtes exposé à la lumière du soleil.

Autres mises en garde

CALQUENCE n'est pas destiné à être utilisé chez des patients de moins de 18 ans.

Conduite et utilisation de machines : Avant d'effectuer des tâches pouvant nécessiter une attention particulière, attendez de savoir comment vous réagissez à CALQUENCE. Si votre vision est trouble, si vous êtes fatigué ou si vous ressentez des étourdissements, ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outils ou de machines.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments/drogues, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses graves

Avant de commencer à prendre un nouveau médicament, parlez-en au médecin qui vous a prescrit CALQUENCE. Vous ne devez pas prendre CALQUENCE avec certains médicaments. Le fait de prendre CALQUENCE en même temps que ces médicaments pourrait augmenter la quantité de CALQUENCE dans votre sang. Votre médecin peut décider si vous pouvez prendre le nouveau médicament sans danger pendant que vous prenez CALQUENCE.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec CALQUENCE :

- Antibiotiques utilisés pour traiter les infections bactériennes (clarithromycine, érythromycine, rifampicine).
- Médicaments contre les infections fongiques (fluconazole, kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole).
- Médicaments contre l'infection par le VIH (indinavir, ritonavir).
- Médicaments utilisés pour traiter les faibles taux de sodium dans le sang (conivaptan).
- Médicaments utilisés pour traiter les infections par le virus de l'hépatite C (télaprévir).
- Médicaments utilisés pour prévenir les crises convulsives ou pour traiter l'épilepsie ou encore médicaments utilisés pour traiter une maladie douloureuse du visage appelée névralgie faciale (carbamazépine et phénytoïne).
- Médicaments utilisés pour traiter le reflux acide et les ulcères d'estomac (oméprazole).
- Médicaments utilisés pour diminuer l'acidité gastrique (carbonate de calcium, famotidine, ranitidine).
- Médicaments utilisés pour traiter le cancer, la polyarthrite rhumatoïde et le psoriasis (méthotrexate).
- Médicaments utilisés pour traiter les maladies cardiaques ou l'hypertension artérielle (diltiazem, vérapamil).
- Médicaments qui peuvent augmenter votre risque de saignement tels que :
 - aspirine et anti-inflammatoires tels que : ibuprofène ou naproxène.
 - anticoagulants tels que : warfarine, héparine ou autres médicaments utilisés pour traiter ou prévenir les caillots sanguins tels que : dabigatran, rivaroxaban et apixaban.
 - suppléments tels que : huile de poisson, vitamine E et graines de lin.
- Produit à base de plantes médicinales utilisé pour traiter la dépression (millepertuis).

Comment prendre CALQUENCE?

- Prenez ce médicament exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.
- Si vous prenez deux doses par jour, prenez-les à environ 12 heures d'intervalle.
- Prenez ce médicament à peu près à la même heure chaque jour.
- Prenez ce médicament avec ou sans aliments.
- Avalez les capsules entières avec de l'eau. Il NE FAUT PAS mâcher, dissoudre ou ouvrir les capsules.

Dose habituelle chez l'adulte : une capsule deux fois par jour. Ne réduisez pas et ne modifiez pas la dose de votre médicament et ne cessez pas de le prendre de votre propre chef.

Si vous devez prendre d'autres médicaments ou si vous ressentez certains effets secondaires, le médecin pourrait vous dire de réduire votre dose ou d'arrêter de prendre le médicament. Parfois, l'arrêt est temporaire.

Si vous devez prendre ce qui suit :

- **Des antiacides (par exemple le carbonate de calcium) :** Prenez-le soit 2 heures avant ou 2 heures après la prise de CALQUENCE.
- **Certains autres médicaments appelés réducteurs d'acide gastrique (par exemple la famotidine ou la ranitidine) :** Prenez CALQUENCE 2 heures avant le réducteur d'acide gastrique.

Surdose

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité de CALQUENCE, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre une dose de CALQUENCE, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Si vous avez dépassé de plus de trois heures le moment où vous avez l'habitude de prendre votre médicament, sautez la dose manquée et prenez votre dose suivante de CALQUENCE à l'heure prévue. Ne prenez pas une dose additionnelle pour compenser celle que vous avez oublié de prendre.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à CALQUENCE?

Ce ne sont pas là tous les effets secondaires que vous pourriez présenter en prenant CALQUENCE. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- présence de petites taches rouges ou violettes sur la peau, ecchymoses («bleus»)
- éruptions cutanées ou rougeur de la peau
- larmoiement
- vision trouble
- constipation
- diminution de l'appétit
- maux de tête
- étourdissements
- fatigue
- faiblesse
- chutes
- douleur abdominale, douleur articulaire, douleur musculaire, douleur dans les bras et les jambes, maux de dos
- fourmillements, douleur ou engourdissement dans les mains, les pieds ou les jambes
- enflure
- ulcères dans la bouche
- difficulté à s'endormir
- perte de mémoire

CALQUENCE peut entraîner des résultats anormaux aux analyses sanguines. Votre médecin pourrait faire des analyses sanguines avant et pendant le traitement par CALQUENCE. Il décidera quand effectuer des analyses sanguines et en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Infections (par des bactéries, des virus ou des champignons) : Toux, infection du nez (infection des sinus), irritation de la gorge, fatigue, perte d'appétit, fièvre, frissons et symptômes semblables à la grippe.		√	
Anémie (faible nombre de globules rouges dans le sang) : Essoufflement. Sensation de grande fatigue. Pâleur. Battements de cœur rapides. Perte d'énergie ou faiblesse.		√	
Neutropénie (faible nombre de globules blancs [neutrophiles] dans le sang) : Fièvre ou infection. Fatigue. Maux et douleurs. Symptômes semblables à la grippe.		√	
Thrombocytopénie (diminution du nombre de plaquettes dans le sang) : Ecchymoses («bleus») ou saignements qui durent plus longtemps que d'habitude si vous vous blessez. Fatigue et faiblesse.		√	
Nausées et vomissements : Graves, sensation de malaise. Graves, avoir mal au cœur ou vomir.	√		
Diarrhée : Nombre plus élevé de selles. Selles liquides. Douleurs ou crampes à l'estomac.	√		
Infection des voies urinaires : Douleur ou sensation de brûlure en urinant, sang dans l'urine ou urine trouble, urine nauséabonde.		√	
Nouveaux cancers de la peau et autres types de cancer.		√	
FRÉQUENT			
Hémorragie (problèmes de saignements graves) : Saignement abondant ou difficile à arrêter. Présence de sang dans les selles ou l'urine. Mal de tête de longue durée. Étourdissements ou confusion. Saignement de nez. Toux sanguinolente. Ecchymoses («bleus») plus fréquentes.		√	
Pneumonie, bronchite (infection des poumons) : Toux avec ou sans mucus. Fièvre, frissons. Essoufflement qui peut ne se		√	

produire que lorsque vous montez des escaliers. Respiration difficile et douloureuse.			
Arythmie (troubles du rythme cardiaque) : Battements de cœur rapides, inconfortables ou irréguliers. Palpitations ou douleur dans la poitrine. Étourdissements ou confusion.		√	
Hypotension (basse tension artérielle) : Étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère.		√	
Syndrome de lyse tumorale (mort soudaine et rapide des cellules cancéreuses en raison du traitement) : Nausées, vomissements, diminution de la fréquence du besoin d'uriner, battements de cœur irréguliers, confusion, délire, convulsions.		√	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire inconfortant qui n'est pas mentionné ici, ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation

Conservez CALQUENCE à température ambiante entre 15 et 30 °C dans le flacon d'origine.

Gardez hors de la vue et de la portée des enfants.

Pour en savoir plus sur CALQUENCE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada (www.canada.ca/fr/sante-canada.html), sur le site du fabricant (www.astrazeneca.ca) ou encore en composant le 1-800-461-3787.
- Ces Renseignements destinés aux patients présentent l'information la plus à jour au moment de l'impression. La version la plus récente est disponible à www.astrazeneca.ca.

Cette notice a été préparée par AstraZeneca Canada Inc., Mississauga (Ontario) L4Y 1M4.

CALQUENCE® est une marque déposée d'AstraZeneca AB, utilisée sous licence par AstraZeneca Canada Inc.

© AstraZeneca Canada Inc. 2019

Dernière révision : 28 novembre 2019