

**ANNEXE I**  
**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Calquence 100 mg, gélules

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque gélule contient 100 mg d'acalabrutinib.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Gélule.

Gélule de taille 1 (20 mm) dotée d'un corps jaune et d'une coiffe bleue, portant l'inscription « ACA 100 mg » à l'encre noire.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Calquence, en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités.

Calquence, en monothérapie, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement par ce médicament doit être initié et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux.

#### Posologie

La dose recommandée est de 100 mg d'acalabrutinib deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 200 mg). Voir le Résumé des caractéristiques du produit de l'obinutuzumab pour les informations relatives à la posologie recommandée de ce médicament.

L'intervalle entre deux prises est d'environ 12 heures.

Le traitement par Calquence doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

## Ajustements posologiques

### *Effets indésirables*

Les modifications posologiques recommandées suite à des effets indésirables de grade  $\geq 3$  survenus lors de la prise de Calquence, sont présentées dans le Tableau 1.

**Tableau 1. Ajustements posologiques recommandés en cas d'effets indésirables\***

<b>Effet indésirable</b>	<b>Survenue de l'effet indésirable</b>	<b>Modification posologique</b> (Dose de départ =100 mg environ toutes les 12 heures)
Thrombopénie de grade 3 associée à des saignements, Thrombopénie de grade 4 Ou Neutropénie de grade 4 durant plus de 7 jours  Toxicités non hématologiques de grade 3 ou plus	Première et deuxième fois	Interrompre Calquence Une fois la toxicité revenue au grade 1 ou au niveau initial, Calquence peut être repris à 100 mg environ toutes les 12 heures
	Troisième fois	Interrompre Calquence Une fois la toxicité revenue au grade 1 ou au niveau initial, Calquence peut être repris à une fréquence réduite de 100 mg une fois par jour
	Quatrième fois	Arrêter Calquence

\*Gradation des effets indésirables établie d'après la version 4.03 de la classification NCI CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*).

### *Interactions*

Les recommandations concernant l'utilisation de Calquence avec des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP3A et des médicaments diminuant l'acidité gastrique sont présentées dans le Tableau 2 (voir rubrique 4.5).

**Tableau 2. Utilisation avec des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP3A et des médicaments diminuant l'acidité gastrique**

	<b>Médicament co-administré</b>	<b>Utilisation recommandée de Calquence</b>
<b>Inhibiteurs du CYP3A</b>	Inhibiteur puissant du CYP3A	Éviter l'utilisation concomitante.  Si ces inhibiteurs doivent être utilisés à court terme (comme des anti-infectieux sur une durée maximale de sept jours), interrompre Calquence.
	Inhibiteur modéré du CYP3A	Pas d'ajustement posologique. Surveiller attentivement les patients à la recherche d'éventuels effets indésirables en cas de prise d'inhibiteurs modérés du CYP3A.
	Inhibiteur faible du	Pas d'ajustement posologique.

	CYP3A	
<b>Inducteurs du CYP3A</b>	Inducteur puissant du CYP3A	Éviter l'utilisation concomitante.
<b>Médicaments diminuant l'acidité gastrique</b>	Inhibiteurs de la pompe à protons	Éviter l'utilisation concomitante.
	Antagonistes des récepteurs H2	Prendre Calquence 2 heures avant (ou 10 heures après) la prise d'un antagoniste des récepteurs H2.
	Antiacides	Les prises des deux médicaments doivent être espacées d'au moins 2 heures.

### Oubli de dose

Si l'oubli de la dose de Calquence remonte à plus de 3 heures, le patient doit être informé de prendre la dose suivante à l'heure habituelle. Le patient ne doit pas doubler la dose de Calquence pour compenser la dose oubliée.

### Populations particulières

#### *Sujets âgés*

Aucun ajustement posologique n'est requis pour les patients âgés ( $\geq 65$  ans) (voir rubrique 5.2).

#### *Insuffisance rénale*

Aucune étude clinique spécifique n'a été conduite chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Des patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée ont été traités dans les études cliniques avec Calquence. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine supérieure à 30 mL/min). L'hydratation doit être maintenue et les taux de créatinine sériques surveillés périodiquement. Calquence ne doit être administré à des patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine  $< 30$  mL/min) que si le bénéfice l'emporte sur le risque et les patients doivent être surveillés attentivement à la recherche d'éventuels signes de toxicité. Il n'existe pas de données chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou dialysés (voir rubrique 5.2).

#### *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh A, Child-Pugh B, ou bilirubine totale comprise entre 1,5 et 3 fois la limite supérieure de la normale [LSN] avec ou sans élévation d'ASAT). Cependant, les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée doivent être surveillés attentivement à la recherche d'éventuels signes de toxicité. Il n'est pas recommandé d'utiliser Calquence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C ou bilirubine totale  $> 3$  fois LSN avec ou sans élévation d'ASAT) (voir rubrique 5.2).

#### *Maladie cardiaque sévère*

Les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire sévère ont été exclus des études cliniques sur Calquence.

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Calquence chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

### Mode d'administration

Calquence est destiné à être utilisé par voie orale. Les gélules doivent être avalées entières avec de l'eau à peu près à la même heure chaque jour, avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2). Les gélules ne doivent pas être mâchées, dissoutes ou ouvertes, car cela pourrait affecter l'absorption du médicament dans l'organisme.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Hémorragies

Des événements hémorragiques majeurs, y compris des hémorragies au niveau du système nerveux central et au niveau gastro-intestinal, certaines d'évolution fatale, sont survenus chez des patients atteints de cancers hématologiques et traités par Calquence en monothérapie et en association avec l'obinutuzumab. Ces événements se sont produits chez des patients avec et sans thrombopénie. Dans l'ensemble, les événements hémorragiques étaient des événements moins sévères, notamment des hématomes et des pétéchies (voir rubrique 4.8).

Le mécanisme des événements hémorragiques n'est pas bien compris.

Les patients recevant des antithrombotiques peuvent présenter un risque accru d'hémorragie. Utiliser les antithrombotiques avec précaution et envisager une surveillance supplémentaire à la recherche de signes d'hémorragie si une utilisation concomitante est médicalement nécessaire. La warfarine ou d'autres antagonistes de la vitamine K ne doivent pas être administrés en même temps que Calquence.

Évaluer le rapport bénéfice/risque d'une suspension de Calquence pendant au moins 3 jours avant et après une intervention chirurgicale.

#### Infections

Des infections (bactériennes, virales ou fongiques) graves, y compris des événements fatals, sont survenues chez des patients atteints de cancers hématologiques et traités par Calquence en monothérapie et en association avec l'obinutuzumab. Ces infections se sont principalement produites en l'absence de neutropénie de grade 3 ou 4, une infection neutropénique ayant été rapportée chez 1,9 % des patients. Des cas d'infections dues à une réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) et du virus varicelle-zona (VZV), d'aspergillose et de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) sont survenus (voir rubrique 4.8).

#### *Réactivation virale*

Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) ont été rapportés chez des patients recevant Calquence. Le statut vis-à-vis du VHB doit être établi avant de commencer le traitement par Calquence. En cas de sérologie positive pour l'hépatite B, un hépatologue doit être consulté avant le début du traitement et le patient doit être surveillé et pris en charge conformément à la pratique médicale en vigueur afin de prévenir une réactivation de l'hépatite B.

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), y compris des cas d'évolution fatale, ont été rapportés après l'utilisation de Calquence dans le contexte d'un traitement immunosuppresseur antérieur ou concomitant. Les prescripteurs doivent envisager la LEMP comme diagnostic différentiel en cas d'apparition ou d'aggravation de signes ou de symptômes neurologiques, cognitifs ou comportementaux. Si une LEMP est suspectée, les évaluations diagnostiques appropriées doivent être réalisées et le traitement par Calquence doit être suspendu jusqu'à l'exclusion du diagnostic de LEMP. En cas de doute, il convient d'envisager d'adresser le patient à un neurologue et de prendre les mesures diagnostiques appropriées, à savoir notamment une IRM de préférence avec administration d'un produit de contraste, une analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR) à la recherche d'ADN du virus JC et de nouvelles évaluations neurologiques.

Envisager une prophylaxie conformément à la pratique habituelle chez les patients qui présentent un risque accru d'infections opportunistes. Surveiller les patients à la recherche de signes et de symptômes d'infection et traiter lorsque cela est médicalement approprié.

### Cytopénies

Des cytopénies de grade 3 ou 4 apparues sous traitement, y compris des cas de neutropénie, d'anémie et de thrombopénie, sont survenues chez des patients atteints de cancers hématologiques et traités par Calquence en monothérapie et en association avec l'obinutuzumab. Surveiller la numération de la formule sanguine lorsque cela est médicalement indiqué (voir rubrique 4.8).

### Seconds cancers primitifs

Des seconds cancers primitifs, y compris des cancers cutanés et non cutanés, sont survenus chez des patients atteints de cancers hématologiques et traités par Calquence en monothérapie et en association avec l'obinutuzumab. Des cancers cutanés ont été fréquemment rapportés. Surveiller les patients à la recherche de cancers cutanés et leur conseiller de se protéger du soleil (voir rubriques 4.8 et 5.3).

### Fibrillation auriculaire

Des cas de fibrillation auriculaire/flutter sont survenus chez des patients atteints de cancers hématologiques et traités par Calquence en monothérapie et en association avec l'obinutuzumab. Surveiller les patients à la recherche de symptômes (p. ex. palpitations, étourdissements, syncope, douleurs thoraciques, dyspnée) de fibrillation auriculaire et de flutter et réaliser un ECG lorsque cela est médicalement indiqué (voir rubriques 4.5 et 4.2). Chez les patients qui développent une fibrillation auriculaire sous traitement par Calquence, une évaluation approfondie du risque de maladie thrombo-embolique doit être réalisée. Chez les patients qui présentent un risque élevé de maladie thrombo-embolique, un traitement étroitement contrôlé par anticoagulants et des options thérapeutiques alternatives à Calquence doivent être envisagés.

### Autres médicaments

La co-administration d'inhibiteurs puissants du CYP3A avec Calquence peut entraîner une augmentation de l'exposition à l'acalabrutinib et donc un risque accru de toxicité. Réciproquement, la co-administration d'inducteurs du CYP3A peut entraîner une diminution de l'exposition à l'acalabrutinib et donc un risque de manque d'efficacité. L'utilisation concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A doit être évitée. Si ces inhibiteurs sont utilisés à court terme (comme les anti-infectieux pris pendant sept jours au maximum), le traitement par Calquence doit être interrompu. Les patients doivent être surveillés attentivement à la recherche d'éventuels signes de toxicité si un inhibiteur modéré du CYP3A est utilisé (voir rubriques 4.2 et 4.5). L'utilisation concomitante avec des inducteurs puissants de CYP3A4 doit être évitée en raison du risque de manque d'efficacité.

#### Calquence contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

L'acalabrutinib et son métabolite actif sont principalement métabolisés par l'enzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4), et ces deux substances sont des substrats de la P-glycoprotéine (P-gp) et de la protéine de résistance du cancer du sein (*breast cancer resistance protein*, BCRP).

#### Substances actives pouvant augmenter les concentrations plasmatiques d'acalabrutinib

##### *Inhibiteurs du CYP3A/de la P-gp*

La co-administration avec un inhibiteur puissant du CYP3A/de la P-gp (200 mg d'itraconazole une fois par jour pendant 5 jours) a multiplié la  $C_{max}$  et l'aire sous la courbe (ASC) de l'acalabrutinib respectivement par 3,9 et 5,0 chez des sujets sains (N = 17).

L'utilisation concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A/ de la P-gp doit être évitée. Si les inhibiteurs puissants du CYP3A/de la P-gp (p. ex. kétoconazole, conivaptan, clarithromycine, indinavir, itraconazole, ritonavir, télaprévir, posaconazole, voriconazole) doivent être utilisés à court terme, le traitement avec Calquence doit être interrompu (voir rubrique 4.2).

#### Substances actives pouvant diminuer les concentrations plasmatiques d'acalabrutinib

##### *Inducteurs du CYP3A*

La co-administration avec un inducteur puissant du CYP3A (600 mg de rifampicine une fois par jour pendant 9 jours) a diminué la  $C_{max}$  et l'ASC de l'acalabrutinib respectivement de 68 % et 77 % chez des sujets sains (N = 24).

L'utilisation concomitante avec des inducteurs puissants de l'activité du CYP3A (p. ex. phénytoïne, rifampicine, carbamazépine) doit être évitée. Un traitement concomitant avec le millepertuis qui pourrait diminuer de manière imprévisible les concentrations plasmatiques d'acalabrutinib, doit être évité.

##### *Médicaments diminuant l'acidité gastrique*

La solubilité de l'acalabrutinib diminue avec l'augmentation du pH. La co-administration de l'acalabrutinib avec un antiacide (1 g de carbonate de calcium) a diminué l'ASC de l'acalabrutinib de

53 % chez des sujets sains. La co-administration avec 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 médicament diminuant l'acidité gastrique est nécessaire, envisager l'utilisation d'un antiacide (p. ex. carbonate de calcium) ou d'un antagoniste des récepteurs H2 (p. ex. ranitidine ou famotidine). Pour une utilisation avec des antiacides, les prises des deux médicaments doivent être espacées d'au moins 2 heures (voir rubrique 4.2). Pour une utilisation avec des antagonistes des récepteurs H2, Calquence doit être pris 2 heures avant (ou 10 heures après) la prise de l'antagoniste des récepteurs H2.

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 et par conséquent leur utilisation concomitante doit être évitée (voir rubrique 4.2).

#### Substances actives dont les concentrations plasmatiques peuvent être altérées par Calquence

##### *Substrats du CYP3A*

D'après les données *in vitro*, il ne peut pas être exclu que l'acalabrutinib soit un inhibiteur du CYP3A4 au niveau intestinal et qu'il puisse augmenter l'exposition aux substrats du CYP3A4 sensibles au métabolisme intestinal par le CYP3A. Il convient de faire preuve de prudence en cas de co-administration d'acalabrutinib avec des substrats du CYP3A4 à marge thérapeutique étroite administrés par voie orale (p. ex., ciclosporine, ergotamine, pimozide).

##### *Effet de l'acalabrutinib sur les substrats du CYP1A2*

Les études *in vitro* indiquent que l'acalabrutinib induit le CYP1A2. La co-administration d'acalabrutinib avec des substrats du CYP1A2 (p. ex. théophylline, caféine) peut diminuer l'exposition à ces substances.

##### *Effets de l'acalabrutinib et de son métabolite actif, l'ACP-5862, sur les systèmes de transport médicamenteux*

L'acalabrutinib peut augmenter l'exposition aux substrats de la BCRP co-administrés (p. ex. méthotrexate) par inhibition de la BCRP intestinale (voir rubrique 5.2). Pour minimiser le risque d'interaction au niveau du tractus gastro-intestinal (GI), les substrats de la BCRP administrés par voie orale et à marge thérapeutique étroite tels que le méthotrexate doivent être pris au moins 6 heures avant ou après l'acalabrutinib.

L'ACP-5862 peut augmenter l'exposition aux substrats de la MATE1 co-administrés (p. ex. metformine) par inhibition de la MATE1 (voir rubrique 5.2). Les patients prenant des médicaments concomitants dont l'élimination dépend de la MATE1 (p. ex. metformine) doivent être surveillés à la recherche de signes de modification de la tolérance en raison d'une exposition accrue au médicament concomitant pendant le traitement par Calquence.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Femmes en âge de procréer

Il doit être conseillé aux femmes en âge de procréer de ne pas tomber enceinte pendant le traitement par Calquence.



## Grossesse

Il n'existe pas ou peu de données sur l'utilisation de l'acalabrutinib chez les femmes enceintes. Selon les résultats d'études sur les animaux, il pourrait y avoir un risque pour le fœtus en cas d'exposition à l'acalabrutinib pendant la grossesse. Une dystocie (travail difficile ou prolongé) a été observée chez le rat et l'administration à des lapines gravides a été associée à une réduction de la croissance fœtale (voir section 5.3).

Calquence ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si l'état clinique de la femme nécessite un traitement à l'acalabrutinib.

## Allaitement

On ne sait pas si l'acalabrutinib est excrété dans le lait maternel. Il n'existe pas de données sur l'effet de l'acalabrutinib sur l'enfant allaité ou sur la production de lait. L'acalabrutinib et son métabolite actif étaient présents dans le lait de rates allaitantes. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Il est conseillé aux mères de ne pas allaiter pendant le traitement par Calquence et pendant 2 jours après la dernière dose.

## Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'effet de Calquence sur la fertilité humaine. Dans une étude non clinique conduite sur l'acalabrutinib chez des rats mâles et femelles, aucun effet indésirable n'a été observé sur les paramètres de la fertilité (voir rubrique 5.3).

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Calquence n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, pendant le traitement par acalabrutinib, de la fatigue et des étourdissements ont été rapportés et il doit être conseillé aux patients qui présentent ces symptômes de ne pas conduire de véhicules et de ne pas utiliser de machines jusqu'à la disparition des symptômes.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de tolérance

Sur les 1 040 patients traités par Calquence en monothérapie, les effets indésirables de tout grade les plus fréquemment rapportés ( $\geq 20$  %) étaient les suivants : infection (66,7 %), céphalées (37,8 %), diarrhée (36,7 %), hématomes (34,1 %), douleurs musculo-squelettiques (33,1 %), nausées (21,7 %), fatigue (21,3 %), toux (21 %) et rash (20,3 %). Les effets indésirables de grade  $\geq 3$  les plus fréquemment rapportés ( $\geq 5$  %) étaient les suivants : infection (17,6 %), leucopénie (14,3 %) neutropénie (14,2 %) et anémie (7,8 %).

Sur les 223 patients traités par Calquence en association, les effets indésirables de tout grade les plus fréquemment rapportés ( $\geq 20$  %) étaient les suivants : infection (74 %), douleurs musculo-squelettiques (44,8 %), diarrhée (43,9 %), céphalées (43 %), leucopénie (31,8 %), neutropénie (31,8 %), toux (30,5 %), fatigue (30,5 %), arthralgie (26,9 %), nausées (26,9 %), étourdissements (23,8 %) et constipation (20,2 %). Les effets indésirables de grade  $\geq 3$  les plus fréquemment rapportés ( $\geq 5$  %) étaient les suivants : leucopénie (30 %), neutropénie (30 %), infection (21,5 %), thrombopénie (9 %) et anémie (5,8 %).

## Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été identifiés dans les études cliniques conduites chez des patients recevant Calquence pour le traitement de cancers hématologiques. La durée médiane du traitement par Calquence dans la totalité de la population incluse était de 26,2 mois.

Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes (SOC) MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par fréquence, les effets indésirables les plus fréquents figurant en premier. De plus, la catégorie de fréquence correspondant à chaque effet indésirable est définie de la manière suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

**Tableau 3. Effets indésirables\* des patients atteints de cancers hématologiques et traités par acalabrutinib en monothérapie (n = 1 040)**

SOC MedDRA	Terme MedDRA	Fréquence globale (tous grades CTCAE)	Fréquence des événements de grade CTCAE $\geq 3^\dagger$
<b>Infections et infestations</b>	Infection des voies aériennes supérieures	Très fréquent (22 %)	0,8 %
	Sinusite	Très fréquent (10,7 %)	0,3 %
	Pneumopathie	Fréquent (8,7 %)	5,1 %
	Infection des voies urinaires	Fréquent (8,5 %)	1,5 %
	Rhinopharyngite	Fréquent (7,4 %)	0 %
	Bronchite	Fréquent (7,6 %)	0,3 %
	Infections à herpesvirus <sup>†</sup>	Fréquent (5,9 %)	0,7 %
	Infections à Aspergillus <sup>†</sup>	Peu fréquent (0,5 %)	0,4 %
	Réactivation de l'hépatite B	Peu fréquent (0,1 %)	0,1 %
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées</b>	Second cancer primitif <sup>†</sup>	Très fréquent (12,2 %)	4,1 %
	Cancer cutané non mélanocytaire <sup>†</sup>	Fréquent (6,6 %)	0,5 %
	SCP sauf cancer cutané non mélanocytaire <sup>†</sup>	Fréquent (6,5 %)	3,8 %
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	Neutropénie <sup>†</sup>	Très fréquent (15,7 %)	14,2 %
	Anémie <sup>†</sup>	Très fréquent (13,8 %)	7,8 %
	Thrombopénie <sup>†</sup>	Fréquent (8,9 %)	4,8 %
	Lymphocytose	Peu fréquent (0,3 %)	0,2 %

<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Syndrome de lyse tumorale <sup>‡</sup>	Peu fréquent (0,5 %)	0,4 %
<b>Affections du système nerveux</b>	Céphalées	Très fréquent (37,8 %)	1,1 %
	Étourdissements	Très fréquent (13,4 %)	0,2 %
<b>Affections cardiaques</b>	Fibrillation auriculaire/flutter <sup>†</sup>	Fréquent (4,4 %)	1,3 %
<b>Affections vasculaires</b>	Hématomes <sup>†</sup>	Très fréquent (34,1 %)	0 %
	Contusion	Très fréquent (21,7 %)	0 %
	Pétéchies	Très fréquent (10,7 %)	0 %
	Ecchymoses	Fréquent (6,3 %)	0 %
	Hémorragie <sup>†</sup>	Très fréquent (12,6 %)	1,8 %
	Hémorragie gastro-intestinale	Fréquent (2,3 %)	0,6 %
	Hémorragie intracrânienne	Fréquent (1 %)	0,5 %
	Épistaxis	Fréquent (7 %)	0,3 %
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Diarrhée	Très fréquent (36,7 %)	2,6 %
	Nausées	Très fréquent (21,7 %)	1,2 %
	Constipation	Très fréquent (14,5 %)	0,1 %
	Vomissements	Très fréquent (13,3 %)	0,9 %
	Douleurs abdominales <sup>†</sup>	Très fréquent (12,5 %)	1 %
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Rash <sup>†</sup>	Très fréquent (20,3 %)	0,6 %
<b>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>	Douleurs musculo-squelettiques <sup>†</sup>	Très fréquent (33,1 %)	1,5 %
	Arthralgie	Très fréquent (19,1 %)	0,7 %
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Fatigue	Très fréquent (21,3 %)	1,7 %
	Asthénie	Fréquent (5,3 %)	0,8 %
<b>Investigations<sup>¶</sup></b> (Conclusions basées sur les résultats des tests)	Diminution de l'hémoglobine <sup>§</sup>	Très fréquent (42,6 %)	10,1 %
	Diminution du nombre absolu de neutrophiles <sup>§</sup>	Très fréquent (41,8 %)	20,7 %
	Diminution des plaquettes <sup>§</sup>	Très fréquent (31,1 %)	6,9 %

<sup>¶</sup>D'après la version 4.03 de la classification NCI CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*).

<sup>†</sup>Inclut de multiples termes d'effet indésirable.

‡Un cas de syndrome de lyse tumorale induit par le médicament a été observé dans le bras acalabrutinib dans l'étude ASCEND.

§Représente l'incidence des anomalies biologiques, pas celle des événements indésirables rapportés.

¶Présenté sous forme de valeurs de grade CTCAE.

**Tableau 4. Effets indésirables\* des patients atteints de cancers hématologiques et traités par acalabrutinib en association (n = 223)**

SOC MedDRA	Terme MedDRA	Fréquence globale (tous grades CTCAE)	Fréquence des événements de grade CTCAE $\geq 3^{\dagger}$
<b>Infections et infestations</b>	Infection des voies aériennes supérieures	Très fréquent (31,4 %)	1,8 %
	Sinusite	Très fréquent (15,2 %)	0,4 %
	Rhinopharyngite	Très fréquent (13,5 %)	0,4 %
	Infection des voies urinaires	Très fréquent (13 %)	0,9 %
	Pneumopathie	Très fréquent (10,8 %)	5,4 %
	Bronchite	Fréquent (9,9 %)	0 %
	Infections à herpesvirus <sup>†</sup>	Fréquent (6,7 %)	1,3 %
	Leucoencéphalopathie multifocale progressive	Peu fréquent (0,4 %)	0,4 %
	Réactivation de l'hépatite B	Peu fréquent (0,9 %)	0,1 %
	Infections à Aspergillus <sup>†</sup>	Très rare (0 %)	0 %
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées</b>	Second cancer primitif <sup>†</sup>	Très fréquent (13 %)	4,0 %
	Cancer cutané non mélanocytaire <sup>†</sup>	Fréquent (7,6 %)	0,4 %
	SCP sauf cancer cutané non mélanocytaire <sup>†</sup>	Fréquent (6,3 %)	3,6 %
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	Neutropénie <sup>†</sup>	Très fréquent (31,8 %)	30 %
	Thrombopénie <sup>†</sup>	Très fréquent (13,9 %)	9 %
	Anémie <sup>†</sup>	Très fréquent (11,7 %)	5,8 %
	Lymphocytose	Peu fréquent (0,4 %)	0,4 %
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Syndrome de lyse tumorale <sup>‡</sup>	Peu fréquent (1,8 %)	1,3 %
<b>Affections du système nerveux</b>	Céphalées	Très fréquent (43 %)	0,9 %
	Étourdissements	Très fréquent (23,8 %)	0 %
<b>Affections cardiaques</b>	Fibrillation auriculaire/flutter <sup>†</sup>	Fréquent (3,1 %)	0,9 %

<b>Affections vasculaires</b>	Hématomes <sup>†</sup>	Très fréquent (38,6 %)	0 %
	Contusion	Très fréquent (27,4 %)	0 %
	Pétéchies	Très fréquent (11,2 %)	0 %
	Ecchymoses	Fréquent (3,1 %)	0 %
	Hémorragie <sup>†</sup>	Très fréquent (17,5 %)	1,3 %
	Hémorragie gastro-intestinale	Fréquent (3,6 %)	0,9 %
	Hémorragie intracrânienne	Peu fréquent (0,9 %)	0 %
	Épistaxis	Fréquent (8,5 %)	0 %
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Diarrhée	Très fréquent (43,9 %)	4,5 %
	Nausées	Très fréquent (26,9 %)	0 %
	Constipation	Très fréquent (20,2 %)	0 %
	Vomissements	Très fréquent (19,3 %)	0,9 %
	Douleurs abdominales <sup>†</sup>	Très fréquent (14,8 %)	1,3 %
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Rash <sup>†</sup>	Très fréquent (30,9 %)	1,8 %
<b>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>	Douleurs musculo-squelettiques <sup>†</sup>	Très fréquent (44,8 %)	2,2 %
	Arthralgie	Très fréquent (26,9 %)	1,3 %
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Fatigue	Très fréquent (30,5 %)	1,8 %
	Asthénie	Fréquent (7,6 %)	0,4 %
<b>Investigations<sup>¶</sup></b> (Conclusions basées sur les résultats des tests)	Diminution du nombre absolu de neutrophiles <sup>§</sup>	Très fréquent (57,4 %)	35 %
	Diminution des plaquettes <sup>§</sup>	Très fréquent (46,2 %)	10,8 %
	Diminution de l'hémoglobine <sup>§</sup>	Très fréquent (43,9 %)	9 %

\* D'après la version 4.03 de la classification NCI CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*).

<sup>†</sup>Inclut de multiples termes d'effet indésirable.

<sup>‡</sup>Un cas de syndrome de lyse tumorale induit par le médicament a été observé dans le bras acalabrutinib dans l'étude ASCEND.

<sup>§</sup>Représente l'incidence des anomalies biologiques, pas celle des événements indésirables rapportés.

<sup>¶</sup>Présenté sous forme de valeurs de grade CTCAE.

### Description d'effets indésirables particuliers

#### *Arrêts de traitement et réductions de dose en raison d'effets indésirables*

Sur les 1 040 patients traités par Calquence en monothérapie, des arrêts de traitement en raison d'effets indésirables ont été rapportés chez 9,3 % des patients. Il s'agissait principalement de cas de pneumopathie, de thrombopénie et de diarrhée. Des réductions de dose en raison d'effets indésirables ont été rapportées

chez 4,2 % des patients. Il s'agissait principalement de cas de réactivation de l'hépatite B, de sepsis et de diarrhée.

Sur les 223 patients traités par Calquence en association, des arrêts de traitement en raison d'effets indésirables ont été rapportés chez 10,8 % des patients. Il s'agissait principalement de cas de pneumopathie, de thrombopénie et de diarrhée. Des réductions de dose en raison d'effets indésirables ont été rapportées chez 6,7 % des patients. Il s'agissait principalement de cas de neutropénie, de diarrhée et de vomissements.

### *Sujets âgés*

Sur les 1 040 patients des études cliniques sur Calquence en monothérapie, 41 % étaient âgés de plus de 65 ans et de moins de 75 ans et 22 % avaient 75 ans ou plus. Aucune différence cliniquement pertinente au niveau de la tolérance ou de l'efficacité n'a été observée entre les patients âgés de  $\geq 65$  ans et les plus jeunes.

Sur les 223 patients des études cliniques sur Calquence en association avec l'obinutuzumab, 47 % étaient âgés de plus de 65 ans et de moins de 75 ans et 26 % avaient 75 ans ou plus. Aucune différence cliniquement pertinente au niveau de la tolérance ou de l'efficacité n'a été observée entre les patients âgés de  $\geq 65$  ans et les plus jeunes.

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

## **4.9 Surdosage**

Il n'existe aucun traitement spécifique en cas de surdosage en acalabrutinib et les symptômes du surdosage n'ont pas été établis. En cas de surdosage, les patients doivent être surveillés attentivement à la recherche de signes ou de symptômes d'effets indésirables et un traitement symptomatique approprié doit être mis en place.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques, inhibiteurs des protéines kinases, Code ATC : L01XE51.

### Mécanisme d'action

L'acalabrutinib est un inhibiteur sélectif de la tyrosine kinase de Bruton (BTK). La BTK est une molécule de signalisation des voies des récepteurs antigéniques des cellules B (BCR) 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, au transport et au chimiotactisme de ces cellules.

L'acalabrutinib et son métabolite actif, l'ACP-5862, forment une liaison covalente avec un résidu cystéine au niveau du site actif de la BTK, entraînant ainsi l'inactivation irréversible de la BTK avec des interactions hors cible minimales.

### Effets pharmacodynamiques

Chez des patients atteints d'hémopathies malignes B et ayant reçu de l'acalabrutinib à raison de 100 mg deux fois par jour, une occupation médiane à l'état d'équilibre de la BTK de  $\geq 95$  % dans le sang périphérique a été maintenue sur 12 heures, entraînant l'inactivation de la BTK pendant l'intégralité de l'intervalle recommandé entre deux prises.

### Électrophysiologie cardiaque

L'effet de l'acalabrutinib sur l'intervalle QTc a été évalué chez 46 sujets sains, de sexe masculin et féminin, dans le cadre d'une étude spécifique de l'intervalle QT randomisée en double aveugle, contrôlée *versus* placebo et témoin positif. À une dose supratherapeutique correspondant à 4 fois la dose maximale recommandée, Calquence n'a pas allongé l'intervalle QT/QTc dans une mesure cliniquement pertinente (soit pas de façon  $\geq 10$  ms) (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.3).

### Efficacité et sécurité cliniques

#### *Patients atteints d'une LLC non précédemment traités*

La tolérance et l'efficacité de Calquence dans la LLC non précédemment traitée ont été évaluées dans une étude de phase III randomisée, multicentrique, en ouvert (ELEVATE-TN) chez 535 patients. Les patients ont reçu l'association Calquence plus obinutuzumab, Calquence en monothérapie, ou l'association obinutuzumab plus chlorambucil. Des patients âgés de 65 ans ou plus ou entre 18 et 65 ans avec des maladies coexistantes ont été inclus dans l'étude ELEVATE-TN, et 27,9 % des patients avaient une clairance de la créatinine (ClCr)  $< 60$  mL/min. Parmi les patients âgés de  $< 65$  ans, 16,1 % avaient un score CIRS-G médian de 8. Dans cette étude, les patients pouvaient recevoir des antithrombotiques. Les patients qui nécessitaient une anticoagulation par warfarine ou antivitamines K équivalents ont été exclus.

Les patients ont été randomisés selon un ratio 1 : 1 : 1 dans 3 bras afin de recevoir :

- L'association Calquence plus obinutuzumab (Calquence+G) : 100 mg de Calquence ont été administrés deux fois par jour à partir du Jour 1 du Cycle 1 jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. L'obinutuzumab a été administré à partir du Jour 1 du Cycle 2 pendant un maximum de 6 cycles de traitement. 1 000 mg d'obinutuzumab ont été administrés les Jours 1 et 2 (100 mg le Jour 1 et 900 mg le Jour 2), 8 et 15 du Cycle 2 puis 1 000 mg ont été administrés le Jour 1 des Cycles 3 à 7. Chaque cycle durait 28 jours.
- Calquence en monothérapie : 100 mg de Calquence ont été administrés deux fois par jour jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.
- L'association obinutuzumab plus chlorambucil (GC1b) : l'obinutuzumab et le chlorambucil ont été administrés pendant un maximum de 6 cycles de traitement. 1 000 mg d'obinutuzumab ont été administrés les Jours 1 et 2 (100 mg le Jour 1 et 900 mg le Jour 2), 8 et 15 du Cycle 1 puis 1 000 mg ont été administrés 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.

Les patients ont été stratifiés selon le statut mutationnel pour la délétion 17p (présence *versus* absence), l'indice de performance ECOG (0 ou 1 *versus* 2) et la région géographique (Amérique du Nord et Europe occidentale *versus* Autre). Après une progression confirmée de la maladie, 45 patients randomisés dans le

bras GClb sont passés à Calquence en monothérapie. Le Tableau 5 résume les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion de la population de l'étude.

**Tableau 5. Caractéristiques à l'inclusion des patients atteints d'une LLC non précédemment traités (étude ELEVATE-TN)**

Caractéristique	Calquence plus obinutuzumab N = 179	Calquence en monothérapie N = 179	Obinutuzumab plus chlorambucil N = 177
Âge, années ; médiane (min-max)	70 (41-88)	70 (44-87)	71 (46-91)
Hommes ; %	62	62	59,9
Caucasiens ; %	91,6	95	93,2
Indice de performance ECOG 0-1 ; %	94,4	92,2	94,4
Temps médian écoulé depuis le diagnostic (mois)	30,5	24,4	30,7
Masse tumorale volumineuse avec ganglions $\geq 5$ cm ; %	25,7	38	31,1
Catégorie cytogénétique/FISH ; %			
Délétion 17p	9,5	8,9	9
Délétion 11q	17,3	17,3	18,6
Mutation de TP53	11,7	10,6	11,9
IGHV non muté	57,5	66,5	65,5
Caryotype complexe ( $\geq 3$ anomalies)	16,2	17,3	18,1
Stade Rai ; %			
0	1,7	0	0,6
I	30,2	26,8	28,2
II	20,1	24,6	27,1
III	26,8	27,9	22,6
IV	21,2	20,7	21,5

Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression (SSP) dans le bras Calquence+G *versus* le bras GClb évaluée par un comité de revue indépendant (*Independent Review Committee, IRC*) d'après les critères IWCLL (*International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia*) 2008 avec incorporation de la clarification pour la lymphocytose liée au traitement (Cheson 2012). Avec un suivi médian de 28,3 mois, la SSP évaluée par un IRC montrait une réduction statistiquement significative de 90 % du risque de progression de la maladie ou de décès pour les patients atteints d'une LLC non précédemment traités dans le bras Calquence+G *versus* le bras GClb. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le Tableau 6. Les courbes de Kaplan-Meier pour la SSP sont présentées sur la Figure 1.

**Tableau 6. Résultats d'efficacité d'après les évaluations de l'IRC chez les patients atteints d'une LLC (étude ELEVATE-TN)**

	Calquence plus obinutuzumab N = 179	Calquence en monothérapie N = 179	Obinutuzumab plus chlorambucil N = 177
<b>Survie sans progression*</b>			
Nombre d'événements (%)	14 (7,8)	26 (14,5)	93 (52,5)
PM, n (%)	9 (5)	20 (11,2)	82 (46,3)



Événements de décès (%)	5 (2,8)	6 (3,4)	11 (6,2)
Médiane (IC 95 %), mois	NA	NA (34,2 ; NA)	22,6 (20,2 ; 27,6)
HR <sup>†</sup> (IC 95 %)	0,10 (0,06 ; 0,17)	0,20 (0,13 ; 0,30)	-
Valeur de p	<0,0001	<0,0001	-
Estimation à 24 mois, % (IC 95 %)	92,7 (87,4 ; 95,8)	87,3 (80,9 ; 91,7)	46,7 (38,5 ; 54,6)
<b>Survie globale<sup>a</sup></b>			
Événements de décès (%)	9 (5)	11 (6,1)	17 (9,6)
HR (IC 95 %) <sup>†</sup>	0,47 (0 21 ; 1,06)	0,60 (0 28 ; 1,27)	-
<b>Meilleur taux de réponse globale* (RC + RCi + RPn + RP)</b>			
TRG, n (%)	168 (93,9)	153 (85,5)	139 (78,5)
(IC 95 %)	(89,3 ; 96,5)	(79,6 ; 89,9)	(71,9 ; 83,9)
Valeur de p	<0,0001	0,0763	-
RC, n (%)	23 (12,8)	1 (0,6)	8 (4,5)
RCi, n (%)	1 (0,6)	0	0
RPn, n (%)	1 (0,6)	2 (1,1)	3 (1,7)
RP, n (%)	143 (79,9)	150 (83,8)	128 (72,3)

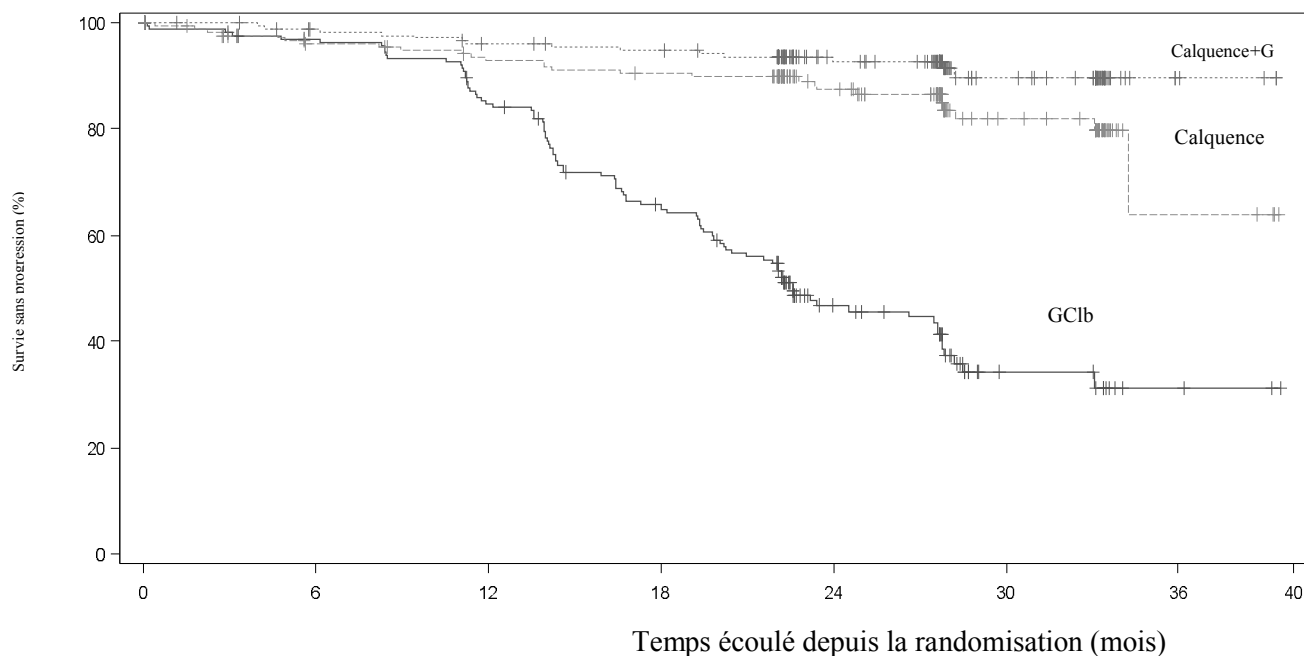
IC = intervalle de confiance ; HR = *hazard ratio* ; NA = non atteinte ; RC = réponse complète ; RCi = réponse complète avec récupération incomplète de la numération sanguine ; RPn = réponse partielle nodulaire ; RP = réponse partielle

\*D'après l'évaluation de l'IRC

<sup>†</sup>D'après un modèle à risques proportionnels de Cox stratifié

<sup>a</sup> La médiane de SG n'a été atteinte dans aucun des bras.

**Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier de la SSP évaluée par un IRC chez les patients atteints d'une LLC (Population ITT) (étude ELEVATE-TN)**



Nombre de patients à risque														
Mois	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
Calquence	179	166	161	157	153	150	148	147	103	94	43	40	4	3
Calquence+G	179	176	170	168	163	160	159	155	109	104	46	41	4	2
GClb	177	162	157	151	136	113	102	86	46	41	13	13	3	2

Les résultats de SSP pour Calquence avec ou sans obinutuzumab étaient constants dans les différents sous-groupes, y compris pour les caractéristiques à haut risque. Dans la population de patients atteints d'une LLC à haut risque (délétion 17p, délétion 11q, mutation de TP53 ou IGHV non muté), les HR pour la SSP de Calquence avec ou sans obinutuzumab *versus* l'association obinutuzumab plus chlorambucil étaient de 0,08 (IC 95 % [0,04 ; 0,15]) et 0,13 (IC 95 % [0,08 ; 0,21]), respectivement.

**Tableau 7. Analyse en sous-groupes de la SSP (étude ELEVATE-TN)**

	Calquence en monothérapie			Calquence+G		
	N	<i>Hazard Ratio</i>	IC 95 %	N	<i>Hazard Ratio</i>	IC 95 %
Tous les patients	179	0,20	(0,13 ; 0,30)	179	0,10	(0,06 ; 0,17)
Del 17p						
Oui	19	0,20	(0,06 ; 0,64)	21	0,13	(0,04 ; 0,46)
Non	160	0,20	(0,12 ; 0,31)	158	0,09	(0,05 ; 0,17)
Mutation de TP53						
Oui	19	0,15	(0,05 ; 0,46)	21	0,04	(0,01 ; 0,22)
Non	160	0,20	(0,12 ; 0,32)	158	0,11	(0,06 ; 0,20)
Del 17p et/ou mutation de TP53						
Oui	23	0,10	(0 03 ; 0,34)	25	(0 03 ; 0,34)	(0 09 ; 0,48)
Non	156	0,10	(0 05 ; 0,18)	154	(0 05 ; 0,18)	(0 21 ; 0,61)
Mutation d'IGHV						
Muté	58	0,69	(0,31 ; 1,56)	74	0,15	(0,04 ; 0,52)
Non muté	119	0,11	(0,07 ; 0,19)	103	0,08	(0,04 ; 0,16)
Del 11q						
Oui	31	0,07	(0,02 ; 0,22)	31	0,09	(0,03 ; 0,26)
Non	148	0,26	(0,16 ; 0,41)	148	0,10	(0,05 ; 0,20)
Caryotype complexe						
Oui	31	0,10	(0,03 ; 0,33)	29	0,09	(0,03 ; 0,29)
Non	117	0,27	(0,16 ; 0,46)	126	0,11	(0,05 ; 0,21)

*Patients atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur*

La tolérance et l'efficacité de Calquence dans la LLC en rechute ou réfractaire ont été évaluées dans une étude de phase III randomisée, multicentrique, en ouvert (ASCEND) chez 310 patients ayant reçu au moins un traitement antérieur, hors inhibiteurs de BCL-2 ou inhibiteurs du récepteur des cellules B. Les patients ont reçu soit Calquence en monothérapie soit, au choix de l'investigateur, l'association idélalisib plus rituximab ou l'association bendamustine plus rituximab. Dans cette étude, les patients pouvaient recevoir des antithrombotiques. Les patients qui nécessitaient une anticoagulation par warfarine ou antivitamines K équivalents ont été exclus.

Les patients ont été randomisés selon un ratio 1 : 1 afin de recevoir :

- Calquence à raison de 100 mg deux fois par jour jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable, ou
- Au choix de l'investigateur :
  - Idélalisib à raison de 150 mg deux fois par jour en association avec le rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> en IV le Jour 1 du premier cycle, puis 500 mg/m<sup>2</sup> en IV toutes les 2 semaines pour 4 doses, puis toutes les 4 semaines pour 3 doses pour un total de 8 perfusions
  - La bendamustine à raison de 70 mg/m<sup>2</sup> (Jours 1 et 2 de chaque cycle de 28 jours) en association avec le rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>/500 mg/m<sup>2</sup>) le Jour 1 de chaque cycle de 28 jours pendant un maximum de 6 cycles

Les patients ont été stratifiés selon le statut mutationnel pour la délétion 17p (présence *versus* absence), l'indice de performance ECOG (0 ou 1 *versus* 2) et le nombre de traitements antérieurs (1 à 3 *versus* ≥ 4). Après une progression confirmée de la maladie, 35 patients randomisés pour recevoir, au choix de l'investigateur, l'association idélalisib plus rituximab ou l'association bendamustine plus rituximab sont passés à Calquence. Le Tableau 8 résume les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion de la population de l'étude.

**Tableau 8. Caractéristiques à l'inclusion des patients atteints d'une LLC (étude ASCEND)**

<b>Caractéristique</b>	<b>Calquence en monothérapie N = 155</b>	<b>Au choix de l'investigateur, idélalisib + rituximab ou bendamustine + rituximab N = 155</b>
Âge, années ; médiane (min-max)	68 (32-89)	67 (34-90)
Hommes ; %	69,7	64,5
Caucasiens ; %	93,5	91,0
Indice de performance ECOG ; %		
0	37,4	35,5
1	50,3	51,0
2	12,3	13,5
Temps médian écoulé depuis le diagnostic (mois)	85,3	79,0
Masse tumorale volumineuse avec ganglions ≥ 5 cm ; %	49,0	48,4
Nombre médian de traitements antérieurs pour la LLC (min-max)	1 (1-8)	2 (1-10)
Nombre de traitements antérieurs pour la LLC ; %		

1	52,9	43,2
2	25,8	29,7
3	11,0	15,5
≥ 4	10,3	11,6
<b>Catégorie cytogénétique/FISH ; %</b>		
Délétion 17p	18,1	13,5
Délétion 11q	25,2	28,4
Mutation de TP53	25,2	21,9
IGHV non muté	76,1	80,6
Caryotype complexe (≥ 3 anomalies)	32,3	29,7
<b>Stade Rai ; %</b>		
0	1,3	2,6
I	25,2	20,6
II	31,6	34,8
III	13,5	11,6
IV	28,4	29,7

Le critère d'évaluation principal était la SSP évaluée par un IRC d'après les critères IWCLL 2008 avec incorporation de la clarification pour la lymphocytose liée au traitement (Cheson 2012). Avec un suivi médian de 16,1 mois, la SSP indiquait une réduction statistiquement significative de 69 % du risque de décès ou de progression pour les patients du bras Calquence. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le Tableau 9. La courbe de Kaplan-Meier pour la SSP est présentée sur la Figure 2.

**Tableau 9. Résultats d'efficacité d'après les évaluations de l'IRC chez les patients atteints d'une LLC (étude ASCEND)**

	<b>Calquence en monothérapie N = 155</b>	<b>Au choix de l'investigateur, idélalisib + rituximab ou bendamustine + rituximab N = 155</b>
<b>Survie sans progression</b>		
Nombre d'événements (%)	27 (17,4)	68 (43,9)
PM, n (%)	19 (12,3)	59 (38,1)
Événements de décès (%)	8 (5,2)	9 (5,8)
Médiane (IC 95 %), mois	NA	16,5 (14,0 ; 17,1)
HR <sup>†</sup> (IC 95 %)	0,31 (0,20 ; 0,49)	
Valeur de p	< 0,0001	
Estimation à 15 mois, % (IC 95 %)	82,6 (75,0 ; 88,1)	54,9 (45,4 ; 63,5)
<b>Survie globale<sup>a</sup></b>		
Événements de décès (%)	15 (9,7)	18 (11,6)
HR (IC 95 %) <sup>†</sup>	0,84 (0,42 ; 1,66)	-
<b>Meilleur taux de réponse globale* (RC + RCi + RPn + RP)**</b>		
TRG, n (%) (IC 95 %)	126 (81,3) (74,4 ; 86,6)	117 (75,5) (68,1 ; 81,6)
Valeur de p	0,2248	-
RC, n (%)	0	2 (1,3)
RP, n (%)	126 (81,3)	115 (74,2)
<b>Durée de la réponse (DR)</b>		
Médiane (IC 95 %), mois	NA	13,6 (11,9 ; NA)

IC = intervalle de confiance ; HR = *hazard ratio* ; NA = non atteinte ; RC = réponse complète ; RCi = réponse complète avec récupération incomplète de la numération sanguine ; RPn = réponse partielle nodulaire ; RP = réponse partielle ; PM = progression de la maladie

\*D'après l'évaluation de l'IRC

<sup>a</sup> La médiane de SG n'a été atteinte dans aucun des bras. P < 0,6089 pour la SG.

\*\*La RCi et la RPn ont des valeurs de 0.

<sup>†</sup>D'après un modèle à risques proportionnels de Cox stratifié

Avec des données à long terme, le suivi médian était de 22,1 mois pour Calquence et de 21,9 mois pour le traitement par IR/BR. La SSP médiane n'a pas été atteinte pour Calquence et était de 16,8 mois pour l'IR/BR. Le hazard ratio de la SSP évaluée par l'INV de Calquence par rapport au traitement par IR/BR était de 0,27 [IC 95 %, 0,18 à 0,40], représentant une réduction de 73 % du risque de décès ou de progression pour les patients du bras Calquence. Les résultats d'efficacité par évaluation des investigateurs (INV) sont présentés dans le Tableau 10.

**Tableau 10. Résultats du suivi de l'efficacité à long terme selon les évaluations de l'INV chez les patients atteints de LLC (ASCEND)**

	<b>Calquence en monothérapie N = 155</b>	<b>Au choix de l'investigateur, idélalisib + rituximab ou bendamustine + rituximab N = 155</b>
<b>Survie sans progression</b>		
Nombre d'événements (%)	35 (22,6)	90 (58,1)
PM, n (%)	23 (14,8)	79 (51)
Événements de décès (%)	12 (7,7)	11 (7,1)
Médiane (IC 95 %), mois	NA	16,8 (14,1 ; 22,4)
HR <sup>†</sup> (IC 95 %)	0,27 (0,18, 0,40)	
Estimation à 21 mois, % (IC 95 %)	79,1 (71,5 ; 84,8)	45,3 (36,9 ; 53,4)
<b>Survie globale<sup>a</sup></b>		
Événements de décès (%)	21 (13,5)	26 (16,8)
HR (IC 95 %) <sup>†</sup>	0,78 (0,44 ; 1,40)	-
<b>Meilleur taux de réponse globale* (RC + RCi + RPn + RP)**</b>		
TRG, n (%) (IC 95 %)	124 (80) (73 ; 85,5)	130 (83,9) (77,3, 88,8)
Valeur de p	0,3516	-
RC, n (%)	5 (3,2)	6 (3,9)
RP, n (%)	114 (73,5)	122 (78,7)
<b>Durée de la réponse (DR)</b>		
Médiane (IC 95 %), mois	NA	18 (11,9 ; 19,8)

IC = intervalle de confiance ; HR = *hazard ratio* ; NA = non atteinte ; RC = réponse complète ; RCi = réponse complète avec récupération incomplète de la numération sanguine ; RPn = réponse partielle nodulaire ; RP = réponse partielle ; PM = progression de la maladie

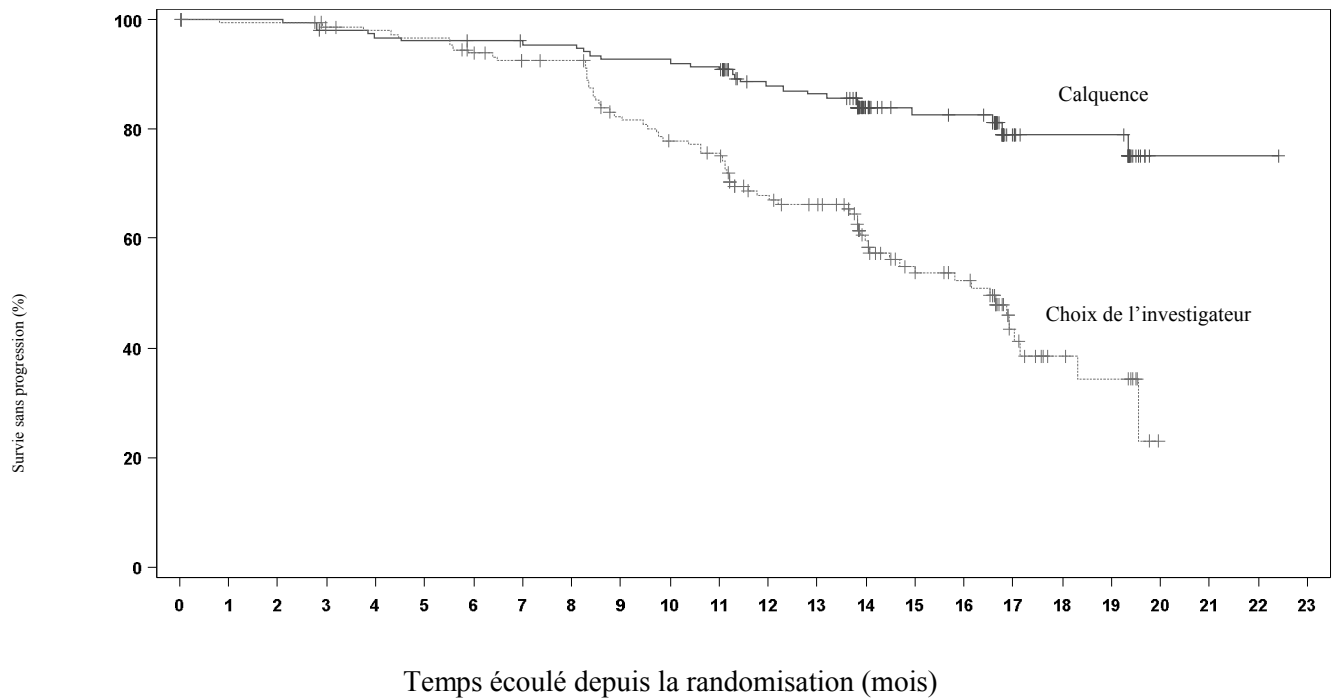
\*D'après l'évaluation de l'INV

<sup>a</sup> La médiane de SG n'a été atteinte dans aucun des bras. P < 0,4094 pour la SG.

\*\*La RCi et la RPn ont des valeurs de 2 et 5.

<sup>†</sup>D'après un modèle à risques proportionnels de Cox stratifié

**Figure 2. Courbe de Kaplan-Meier de la SSP évaluée par un IRC chez les patients atteints d'une LLC (Population ITT) (étude ASCEND)**



Mois	Nombre de patients à risque																							
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Calquence	155	153	153	149	147	146	145	143	143	139	139	137	118	116	73	61	60	25	21	21	1	1	1	0
Choix de l'investigateur	155	150	150	146	144	142	136	130	129	112	105	101	82	77	56	44	39	18	10	8	0			

Les résultats de SSP pour Calquence étaient constants dans les différents sous-groupes, y compris pour les caractéristiques à haut risque. Dans la population de patients atteints d'une LLC à haut risque (délétion 17p, délétion 11q, mutation de TP53 et IGHV non muté), le HR pour la SSP était de 0,25 (IC 95 % [0,16 ; 0,38]).

**Tableau 11. Analyse en sous-groupes de la SSP (étude ASCEND)**

	Calquence en monothérapie		
	N	Hazard Ratio	IC 95 %
Tous les patients	155	0,27	(0,18 ; 0,40)
Del 17p			
Oui	28	0,18	(0,07 ; 0,43)
Non	127	0,30	(0,19 ; 0,47)
Mutation de TP53			
Oui	39	0,17	(0,08 ; 0,37)
Non	113	0,33	(0,21 ; 0,52)
Del 17p ou mutation de TP53			
Oui	45	0,16	(0,08 ; 0,34)
Non	108	0,34	(0,22 ; 0,55)
Mutation d'IGHV			
Muté	33	0,30	(0,12 ; 0,76)
Non muté	118	0,28	(0,18 ; 0,43)

Del 11q			
Oui	39	0,35	(0,16 ; 0,75)
Non	116	0,26	(0,16 ; 0,41)
Caryotype complexe			
Oui	50	0,28	(0,15 ; 0,53)
Non	97	0,25	(0,15 ; 0,44)

## Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Calquence dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la LLC (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique (PK) de l'acalabrutinib et de son métabolite actif, l'ACP-5862, a été étudiée chez des sujets sains et chez des patients atteints d'hémopathies malignes B. La PK de l'acalabrutinib est proportionnelle à la dose, et l'acalabrutinib ainsi que l'ACP-5862 présentent une PK presque linéaire sur un intervalle de doses de 75 à 250 mg. La modélisation PK de population suggère que la PK de l'acalabrutinib et de l'ACP-5862 est similaire chez les patients atteints de différentes hémopathies malignes B. À la dose recommandée de 100 mg deux fois par jour chez des patients atteints d'hémopathies malignes B (y compris LLC), les moyennes géométriques de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps quotidienne ( $ASC_{24h}$ ) et de la concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) à l'état d'équilibre pour l'acalabrutinib étaient de 1 679 ng•h/mL et 438 ng/mL, respectivement, et pour l'ACP-5862, ces valeurs étaient de 4 166 ng•h/mL et 446 ng/mL, respectivement.

### Absorption

Le temps nécessaire pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales ( $T_{max}$ ) était de 0,5-1,5 heure pour l'acalabrutinib, et de 1,0 heure pour l'ACP-5862. La biodisponibilité absolue de Calquence était de 25 %.

### Effet de la nourriture sur l'acalabrutinib

Chez des sujets sains, l'administration d'une dose unique de 75 mg d'acalabrutinib avec 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 affecté l'ASC moyenne par rapport à l'administration à jeun. La  $C_{max}$  résultante a diminué de 69 % et le  $T_{max}$  a été allongé de 1 à 2 heures.

### Distribution

La liaison réversible aux protéines plasmatiques humaines était de 97,5 % pour l'acalabrutinib et de 98,6 % pour l'ACP-5862. *In vitro*, le ratio moyen sang/plasma était de 0,8 pour l'acalabrutinib et de 0,7 pour l'ACP-5862. Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre ( $V_{ee}$ ) était d'environ 34 L pour l'acalabrutinib.

### Biotransformation/métabolisme

*In vitro*, l'acalabrutinib est principalement métabolisé par les enzymes CYP3A, et dans une moindre mesure par conjugaison au glutathion et hydrolyse de la fonction amide. L'ACP-5862 est le principal métabolite mis en évidence dans le plasma, celui-ci ayant ensuite été principalement métabolisé par

oxydation médiée par le CYP3A, 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 environ 50 % moins puissant que l'acalabrutinib en termes d'inhibition de la BTK.

Les études *in vitro* indiquent que l'acalabrutinib n'inhibe pas le CYP1A2, le CYP2B6, le CYP2C8, le CYP2C9, le CYP2C19, le CYP2D6, l'UGT1A1 ni l'UGT2B7 aux concentrations cliniquement pertinentes et qu'il ne devrait pas affecter la clairance des substrats de ces CYP.

Les études *in vitro* indiquent que l'ACP-5862 n'inhibe pas le CYP1A2, le CYP2B6, le CYP2C8, le CYP2C9, le CYP2C19, le CYP2D6, le CYP3A4/5, l'UGT1A1 ni l'UGT2B7 aux concentrations cliniquement pertinentes et qu'il ne devrait pas affecter la clairance des substrats de ces CYP.

### Interactions avec les protéines de transport

Les études *in vitro* indiquent que l'acalabrutinib et l'ACP-5862 sont des substrats de la P-gp et de la BCRP. La co-administration avec des inhibiteurs de la BCRP est cependant peu susceptible d'entraîner des interactions médicamenteuses cliniquement pertinentes. La co-administration avec un inhibiteur de l'OATP1B1/1B3 (600 mg de rifampicine en dose unique) a multiplié la  $C_{max}$  et l'ASC de l'acalabrutinib respectivement par 1,2 et 1,4 (N = 24, sujets sains), ce qui n'est pas cliniquement pertinent.

L'acalabrutinib et l'ACP-5862 n'inhibent pas la P-gp, l'OAT1, l'OAT3, l'OCT2, l'OATP1B1, l'OATP1B3 et la MATE2-K aux concentrations cliniquement pertinentes. L'acalabrutinib peut inhiber la BCRP intestinale, tandis que l'ACP-5862 peut inhiber la MATE1 aux concentrations cliniquement pertinentes (voir rubrique 4.5). L'acalabrutinib n'inhibe pas la MATE1, tandis que l'ACP-5862 n'inhibe pas la BCRP aux concentrations cliniquement pertinentes.

### Élimination

Après une dose unique par voie orale de 100 mg d'acalabrutinib, la demi-vie d'élimination terminale ( $t_{1/2}$ ) de l'acalabrutinib était de 1 à 2 heures. La  $t_{1/2}$  du métabolite actif, l'ACP-5862, était d'environ 7 heures.

La clairance orale apparente (CL/F) moyenne était de 134 L/h pour l'acalabrutinib et de 22 L/h pour l'ACP-5862 chez les patients atteints d'hémopathies malignes B.

Après l'administration d'une dose unique de 100 mg d'acalabrutinib radiomarqué au [ $^{14}$ C] chez des sujets sains, 84 % de la dose a été retrouvée dans les fèces et 12 % dans les urines, moins de 2 % de la dose ayant été excrétée sous forme inchangée.

### Populations particulières

D'après une analyse PK de population, l'âge (> 18 ans), le sexe, l'origine ethnique (Caucasiens, Afro-Américains) et le poids corporel n'ont pas eu d'effets cliniquement significatifs sur la PK de l'acalabrutinib et de son métabolite actif, l'ACP-5862.

#### *Population pédiatrique*

Aucune étude pharmacocinétique n'a été conduite avec Calquence chez les patients de moins de 18 ans.

#### *Insuffisance rénale*



L'élimination rénale de l'acalabrutinib est minime. Aucune étude pharmacocinétique n'a été conduite chez des patients atteints d'insuffisance rénale.

D'après une analyse PK de population, aucune différence cliniquement pertinente n'a été observée au niveau de la PK chez 408 sujets atteints d'insuffisance rénale légère (DFGe compris entre 60 et 89 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> d'après l'équation MDRD), 109 sujets atteints d'insuffisance rénale modérée (DFGe compris entre 30 et 59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) *versus* 192 sujets présentant une fonction rénale normale (DFGe supérieur ou égal à 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). La pharmacocinétique de l'acalabrutinib n'a pas été caractérisée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFGe inférieur à 29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou d'insuffisance rénale nécessitant une dialyse. Les patients présentant des taux de créatinine correspondant à plus de 2,5 fois la LSN de l'établissement n'ont pas été inclus dans les études cliniques (voir rubrique 4.2).

### *Insuffisance hépatique*

L'acalabrutinib est métabolisé dans le foie. Dans des études spécifiques de l'insuffisance hépatique (IH), par rapport aux sujets présentant une fonction hépatique normale (n = 6), l'exposition (ASC) à l'acalabrutinib a été multipliée par 1,9 ; 1,5 et 5,3 chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère (n = 6) (Child-Pugh A), modérée (n = 6) (Child-Pugh B) et sévère (n = 8) (Child-Pugh C), respectivement. Les sujets du groupe IH modérée n'ont cependant pas été significativement affectés au niveau des marqueurs de la capacité d'élimination des médicaments, donc l'effet de l'insuffisance hépatique modérée a probablement été sous-estimé dans cette étude. D'après une analyse PK de population, aucune différence cliniquement pertinente n'a été observée entre les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère (n = 79) ou modérée (n = 6) (bilirubine totale comprise entre 1,5 et 3 fois la LSN avec ou sans élévation d'ASAT) et les sujets présentant une fonction hépatique normale (n = 613) (taux de bilirubine totale et d'ASAT inférieurs à la LSN) (voir rubrique 4.2).

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

### Carcinogénicité

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

### Génotoxicité/mutagénicité/phototoxicité

L'acalabrutinib s'est révélé non mutagène dans un test de mutation réverse sur bactéries, un test d'aberrations chromosomiques *in vitro* et un test *in vivo* du micronoyau dans la moelle osseuse chez la souris.

L'acalabrutinib s'est révélé avoir un potentiel phototoxique dans un test *in vitro* de phototoxicité utilisant la lignée cellulaire 3T3 (voir rubrique 4.4).

### Toxicité en administration répétée

Chez le rat, des anomalies microscopiques d'intensité minime à légère ont été observées au niveau du pancréas (hémorragie/pigment/inflammation/fibrose au niveau des îlots) à tous les niveaux de dose. Des anomalies non indésirables d'intensité minime à légère ont été observées au niveau des reins (basophilie tubulaire, régénération tubulaire et inflammation) dans des études d'une durée allant jusqu'à 6 mois, avec une dose sans effet toxique observable (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) de 30 mg/kg/jour chez le rat. Les expositions moyennes (ASC) à la NOAEL chez les rats mâles et femelles correspondent respectivement à 0,6 et 1 fois l'exposition clinique à la dose recommandée de 100 mg deux fois par jour.

La plus faible dose entraînant un effet toxique observable (*Lowest Observed Adverse Effect Level*, LOAEL) à laquelle des anomalies rénales (dégénérescence tubulaire modérée) et hépatiques (nécrose hépatocytaire individuelle) réversibles ont été observées dans l'étude de toxicité chronique conduite chez le rat était de 100 mg/kg/jour et a donné une marge d'exposition correspondant à 4,2 fois l'exposition clinique à la dose recommandée de 100 mg deux fois par jour. Dans des études d'une durée de 9 mois conduites chez le chien, la NOAEL était de 10 mg/kg/jour, soit une exposition correspondant à 3 fois l'ASC clinique à la dose recommandée. Une dégénérescence tubulaire rénale minimale, de légères diminutions du poids splénique et des diminutions transitoires minimales à légères de la masse érythrocytaire ainsi que des augmentations des taux d'ALAT et de PAL ont été observées à 30 mg/kg/jour (9 fois l'ASC clinique) chez le chien. Des toxicités cardiaques chez le rat (hémorragie, inflammation et nécrose au niveau du myocarde) et chez le chien (inflammation périvasculaire/vasculaire) ont été observées uniquement chez les animaux morts pendant les études à des doses supérieures à la dose maximale tolérée (*maximum tolerated dose*, MTD). Les expositions chez les rats et les chiens présentant des anomalies cardiaques correspondaient respectivement à au moins 6,8 fois et 25 fois l'ASC clinique. La réversibilité des anomalies cardiaques n'a pas pu être évaluée car ces anomalies ont uniquement été observées aux doses supérieures à la MTD.

### Toxicité sur la reproduction

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

Aucun effet n'a été observé sur le développement embryo-fœtal et la survie chez les rates gravides à des expositions correspondant à environ 9 fois l'ASC observée chez les patients à la dose recommandée de 100 mg deux fois par jour. Dans deux études de la reproduction conduite chez le rat, une dystocie (mise bas prolongée/difficile) a été observée à des expositions correspondant à > 2,3 fois l'exposition clinique à 100 mg deux fois par jour. La présence de l'acalabrutinib et de son métabolite actif a été confirmée dans le plasma fœtal des rats. L'acalabrutinib et son métabolite actif étaient présents dans le lait de rates allaitantes.

Dans une étude embryo-fœtale conduite chez des lapines gravides, une diminution du poids des fœtus et un retard d'ossification ont été observés aux niveaux d'exposition ayant produit une toxicité maternelle, correspondant à 2,4 fois l'ASC chez l'être humain à la dose recommandée.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Contenu de la gélule

Cellulose microcristalline  
Silice colloïdale anhydre  
Amidon de maïs partiellement pré-gélatinisé  
Stéarate de magnésium (E470b)  
Carboxyméthylamidon sodique

#### Enveloppe de la gélule

Gélatine  
Dioxyde de titane (E171)

Oxyde de fer jaune (E172)  
Carmin d'indigo (E132)

Encre d'impression

Gomme-laque  
Oxyde de fer noir (E172)  
Propylène glycol (E1520)  
Hydroxyde d'ammonium

**6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

**6.3 Durée de conservation**

3 ans.

**6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

**6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes en aluminium/aluminium avec symboles du soleil/de la lune, contenant 6 ou 8 gélules. Boîtes de 56 ou 60 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

**6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suède

**8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/20/1479/001  
EU/1/20/1479/002

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

AstraZeneca AB  
Gärtnavägen  
SE-151 85 Södertälje  
Suède

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Calquence 100 mg gélules  
acalabrutinib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient 100 mg d'acalabrutinib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Gélules  
56 gélules  
60 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale

Avaler la gélule entière.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suède

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/20/1479/001 56 gélules  
EU/1/20/1479/002 60 gélules

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

calquence

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**PLAQUETTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

CALQUENCE 100 mg gélules  
acalabrutinib

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

AstraZeneca

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

Symbole Soleil/Lune

**B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

### Calquence 100 mg gélules acalabrutinib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

#### **Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?:**

1. Qu'est-ce que Calquence et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Calquence
3. Comment prendre Calquence
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Calquence
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Calquence et dans quels cas est-il utilisé**

##### **Qu'est-ce que Calquence**

Calquence est un médicament utilisé pour traiter le cancer.

- Calquence contient la substance active « acalabrutinib ».
- Il appartient à une classe de médicaments appelée « inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) ».

##### **Dans quels cas Calquence est-il utilisé**

Calquence est utilisé pour traiter les adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC).

La LLC est un cancer qui touche des globules blancs appelés « lymphocytes B » (ou « cellules B »). Ces cellules font partie du système immunitaire (défenses de l'organisme).

##### **Comment agit Calquence**

Calquence agit en bloquant la BTK, une protéine présente dans l'organisme et qui aide ces cellules cancéreuses à se développer et à survivre. En bloquant la BTK, Calquence aide à détruire les cellules cancéreuses et à en réduire le nombre, ce qui permet de ralentir l'aggravation de la maladie.

Si vous avez des questions concernant la manière dont Calquence agit ou la raison pour laquelle ce médicament vous a été prescrit, adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

## 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Calquence

### Ne prenez jamais Calquence

- si vous êtes allergique à l'acalabrutinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

En cas de doute, adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère avant de prendre Calquence.

### Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère avant de prendre Calquence si vous :

- Avez eu des bleus ou des saignements inhabituels ou prenez des médicaments qui augmentent le risque de saignement (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »).
- Avez une infection (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »).
- Avez récemment subi une intervention chirurgicale ou devez en subir une. Votre médecin pourra arrêter le traitement par Calquence avant et après une intervention médicale, chirurgicale ou dentaire.
- Avez eu une hépatite B (infection du foie), car Calquence pourrait réactiver l'hépatite B. Votre médecin recherchera des signes de réapparition de cette infection (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »).
- Avez ou avez eu des battements cardiaques irréguliers (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »).

Consultez votre médecin si vous observez une nouvelle lésion ou une modification de l'aspect de la peau, car vous présentez un risque élevé de cancer cutané. (voir rubrique 4). Utilisez une protection solaire et faites régulièrement des examens de la peau.

Votre médecin vérifiera le nombre de vos cellules sanguines si nécessaire pendant le traitement.

### Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament à des enfants ou des adolescents de moins de 18 ans car il n'a pas été étudié dans cette catégorie d'âge.

### Autres médicaments et Calquence

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, particulièrement si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- Antibiotiques utilisés pour les infections bactériennes, tels que la clarithromycine
- Médicaments utilisés pour les infections dues à des champignons, tels que le posaconazole, l'itraconazole et le voriconazole
- Le kétoconazole, un médicament utilisé pour le syndrome de Cushing (une maladie dans laquelle l'organisme produit une quantité trop importante d'une hormone appelée cortisol)
- Médicaments utilisés pour les infections par le VIH, tels que l'indinavir et le ritonavir
- Médicaments utilisés pour l'hépatite C, tels que le télaprévir
- La rifampicine, un antibiotique utilisé pour les infections bactériennes (tuberculose)
- L'ergotamine, un médicament utilisé pour les migraines
- Le conivaptan, un médicament utilisé pour l'hyponatrémie

- La metformine, un médicament utilisé pour l'hyperglycémie
- La ciclosporine, un médicament utilisé pour prévenir les rejets d'organe
- Médicaments utilisés pour les convulsions ou l'épilepsie, tels que la carbamazépine et la phénytoïne
- Le pimozide, un médicament utilisé pour le syndrome de Gilles de la Tourette (une maladie qui provoque des vocalisations et des mouvements incontrôlés)
- Le millepertuis, un médicament à base de plantes utilisé pour la dépression
- La théophylline, un médicament utilisé pour la respiration sifflante, l'essoufflement et l'oppression thoracique
- Médicaments utilisés pour diminuer l'acidité gastrique :
  - Antiacides, tels que le carbonate de calcium
    - Prenez Calquence 2 heures avant ou 2 heures après ces médicaments
  - Antihistaminiques H2, tels que la ranitidine et la famotidine
    - Prenez Calquence 2 heures avant ou 10 heures après ces médicaments
  - Inhibiteurs de la pompe protons, tels que l'oméprazole
    - Évitez de prendre ces médicaments avec votre traitement par Calquence
- Le méthotrexate, un médicament utilisé pour des maladies telles que la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis et la colite ulcéreuse, qui sont provoquées par un dysfonctionnement du système immunitaire.
  - Ce médicament doit être pris au moins 6 heures avant ou après Calquence.

### **Médicaments qui augmentent le risque de saignement**

Calquence peut vous faire saigner plus facilement. Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez d'autres médicaments qui augmentent le risque de saignement :

- Les antiagrégants plaquettaires (qui agissent contre la formation des caillots sanguins) comme l'acide acétylsalicylique et le clopidogrel
- Les anticoagulants (qui fluidifient le sang) comme la warfarine ou l'énoxaparine

### **Grossesse**

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Calquence si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse. En effet, Calquence pourrait nuire à votre enfant à naître.

### **Allaitement**

N'allaitez pas pendant le traitement par Calquence et pendant 2 jours après votre dernière dose de Calquence. On ne sait pas si Calquence passe dans le lait maternel.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Calquence ne devrait pas affecter votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, si vous ressentez des étourdissements, une faiblesse ou une fatigue pendant votre traitement par Calquence, vous ne devez pas conduire de véhicules ni utiliser de machines.

### **Calquence contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **3. Comment prendre Calquence**

Calquence ne vous sera prescrit que par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux. Veillez à toujours prendre Calquence en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin, de votre pharmacien ou de votre infirmier/ère en cas de doute.

### **Quelle quantité prendre**

- La dose habituelle est de 1 gélule (100 mg) deux fois par jour. Prenez les doses à environ 12 heures d'intervalle.

### **Comment prendre ce médicament**

- Avalez la gélule entière avec de l'eau à peu près à la même heure chaque jour.
- Ne mâchez pas, ne dissolvez pas et n'ouvrez pas les gélules car cela pourrait modifier la vitesse d'absorption du médicament dans l'organisme.
- Vous pouvez prendre Calquence au cours ou en dehors des repas.
- Pour savoir quand vous avez pris votre dernière gélule de Calquence, examinez la plaquette. Les symboles qui y figurent vous aideront à prendre votre dose au bon moment - un soleil pour la dose du matin et une lune pour la dose du soir.

### **Si vous avez pris plus de Calquence que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris plus de Calquence que vous n'auriez dû, consultez un médecin ou allez à l'hôpital le plus proche immédiatement. Prenez les gélules et cette notice avec vous.

### **Si vous oubliez de prendre une dose**

- Si moins de 3 heures se sont écoulées après l'heure habituelle de la prise de votre médicament, prenez la dose oubliée immédiatement. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.
- Si plus de 3 heures se sont écoulées depuis l'heure habituelle de la prise de votre médicament, sautez la dose oubliée. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.
- Ne prenez pas de dose double de Calquence pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

### **Cessez de prendre Calquence et consultez un médecin ou rendez-vous immédiatement au service des urgences le plus proche si vous présentez l'un des symptômes suivants :**

- Des saignements. Les symptômes peuvent être des selles noires ou contenant du sang, urines de couleur rose ou marron, saignements de nez, bleus, saignement inexpliqué, vomissements ou crachats de sang, étourdissements, faiblesse, confusion.
- Des infections. Les signes peuvent comprendre de la fièvre, des frissons, une sensation de faiblesse ou de confusion, de la toux, de l'essoufflement.  
[La pneumonie, un **effet indésirable très fréquent** (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) ou les infections à Aspergillus, un **effet indésirable peu fréquent** (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)].

### **Effets indésirables graves fréquents** (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- Fréquence cardiaque rapide, sensation de battements cardiaques manquants, pouls faible ou irrégulier, étourdissements, sensation d'être sur le point de s'évanouir, gêne thoracique ou essoufflement (signes de troubles du rythme cardiaque, désignés par les termes « fibrillation auriculaire » et « flutter »).



**Effets indésirables graves peu fréquents** (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- Fièvre, frissons, nausées, vomissements, confusion, essoufflement, convulsions, battements cardiaques irréguliers, urines foncées ou troubles, fatigue inhabituelle ou des douleurs musculaires ou articulaires. Il peut s'agir de symptômes du syndrome de lyse tumorale (SLT) - une maladie causée par la dégradation rapide des cellules cancéreuses.

**Autres effets indésirables :**

**Effets indésirables très fréquents** (peuvent toucher plus de 1 personne sur 10) :

- douleurs musculaires ou articulaires
- céphalées
- éruption cutanée
- sentiment de fatigue (fatigue), de faiblesse ou de manque d'énergie
- mal à l'estomac (nausées), vomissements, douleurs d'estomac, constipation (selles peu fréquentes ou difficiles à évacuer), diarrhée (selles fréquentes ou molles)
- diminution du nombre de globules rouges, diminution du nombre de neutrophiles (un type de globules blancs) ou diminution du nombre de cellules qui aident à la coagulation du sang (plaquettes).
- étourdissements
- céphalées, pression au niveau des yeux, du nez ou des joues (sinusite)
- mal de gorge et nez qui coule (rhinopharyngite)
- infection des voies aériennes supérieures
- infection urinaire (douleur ou sensation de brûlure lors du passage de l'urine)
- nouveaux cancers, y compris des cancers de la peau, peuvent apparaître au cours du traitement par Calquence (voir rubrique 2 « Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Calquence ? »)

**Effets indésirables fréquents** (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- bronchite (ne nécessitant pas d'action immédiate)
- herpès

**Effets indésirables peu fréquents** (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :

- perte de mémoire, troubles de la pensée, difficultés à marcher ou perte de la vue - il peut s'agir de signes d'une infection cérébrale grave (leucoencéphalopathie multifocale progressive ou LEMP)
- fièvre, frissons, faiblesse, confusion, vomissements et coloration jaune de la peau ou du blanc de l'œil (jaunisse) - il pourrait s'agir de signes de réactivation de l'hépatite B (une infection du foie).
- la lymphocytose (une quantité de lymphocytes, un type de globules blancs, plus élevée que la normale dans le sang).

**Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

**5. Comment conserver Calquence**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette et la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Calquence**

La substance active est l'acalabrutinib. Chaque gélule contient 100 mg d'acalabrutinib.

Les autres composants sont :

- Contenu de la gélule : cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, amidon de maïs partiellement pré-gélatinisé, stéarate de magnésium (E470b) et carboxyméthylamidon sodique (voir rubrique 2 « Calquence contient du sodium »).
- Enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172) et carmin d'indigo (E132).
- Encre d'impression : gomme-laque, oxyde de fer noir (E172), propylène glycol (E1520) et hydroxyde d'ammonium.

### **Comment se présente Calquence et contenu de l'emballage extérieur**

Calquence est une gélule dotée d'un corps jaune et d'une coiffe bleue, de 20 mm, portant l'inscription « ACA 100 mg » en noir.

Calquence est fourni en plaquettes en aluminium contenant 6 ou 8 gélules. Chaque boîte contient 56 ou 60 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suède

### **Fabricant**

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-151 85 Södertälje  
Suède

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

### **België/Belgique/Belgien**

AstraZeneca S.A./N.V.  
Tel: +32 2 370 48 11

### **Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел: +359 24455000

**Česká republika**

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.  
Tel: +420 222 807 111

**Danmark**

AstraZeneca A/S  
Tlf: +45 43 66 64 62

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 41 03 7080

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

**España**

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.  
Tel: +34 91 301 91 00

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

AstraZeneca d.o.o.  
Tel: +385 1 4628 000

**Ireland**

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland)  
DAC  
Tel: +353 1609 7100

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

AstraZeneca S.p.A.  
Tel: +39 02 9801 1

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Luxembourg/Luxemburg**

AstraZeneca S.A./N.V.  
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel: +36 1 883 6500

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 245 73 00

**Portugal**

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 21 434 61 00

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

AstraZeneca AB, o.z.  
Tel: +421 2 5737 7777

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**United Kingdom**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>