



MÉCANISME D'ACTION ET INDICATIONS AMM ¹

- Thérapie ciblée : **inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK)**, molécule de signalisation des voies des récepteurs antigéniques des lymphocytes B (BCR) et des récepteurs de cytokines
- Indications : traitement des patients adultes atteints d'une **leucémie lymphoïde chronique (LLC)**
 - en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab chez des patients non précédemment traités
 - en monothérapie pour des patients ayant reçu au moins un traitement antérieur

ITK
Bruton



PRÉSENTATION ET CARACTÉRISTIQUES ¹

- Comprimé pelliculé dosé à **100 mg**, orange, ovale, biconvexe, portant l'inscription « ACA 100 » sur une face et lisse sur l'autre
- Boîte de 60 comprimés, sous plaquettes
- Conservation à température ambiante
- Ne pas déconditionner dans un pilulier.

PRESCRIPTION ET DISPENSATION ²

- Prescription **hospitalière** (liste I) réservée aux spécialistes et services d'hématologie et aux médecins compétents en maladie du sang
- Surveillance particulière pendant le traitement
- Dispensation en pharmacies de ville 

Posologie recommandée : **200 mg/jour en 2 doses séparées**, soit 100 mg/prise, 2 prises/jour ; en continu
Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.

Adaptations possibles (voir § 4.2 du RCP) :



- IR **légère ou modérée** : aucun ajustement posologique
- IR **sévère** : administration selon rapport bénéfice/risque (surveillance étroite d'éventuels signes de toxicité)



- IH **légère ou modérée** : aucun ajustement posologique (surveillance étroite d'éventuels signes de toxicité)
- IH **sévère** : administration non recommandée

Modalités de prise : 2 prises/jour, à **12h d'intervalle**
à **heure fixe, pendant ou en dehors des repas**

Comprimés à avaler entier ; ne pas mâcher, écraser, dissoudre ou diviser.

- En cas d'oubli d'une prise de moins de 3h** : prendre la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle. Le noter dans le carnet de suivi⁴.
- En cas d'oubli d'une prise de plus de 3h** : ne pas prendre la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle, sans la doubler. Le noter dans le carnet de suivi⁴.
- En cas de vomissement** : ne pas prendre de nouvelle dose. Poursuivre le traitement à l'heure habituelle, sans le doubler. Le noter dans le carnet de suivi⁴.

SURVEILLANCES SPÉCIFIQUES ¹

◆ NFS	◆ Surveillance régulière et selon clinique.
◆ Fonction rénale	◆ Surveillance périodique
◆ Fonction cardiaque	Surveillance clinique : recherche de symptômes de fibrillation auriculaire et de flutter (palpitations, étourdissements, syncope, douleurs thoraciques, dyspnée). Réalisation d'un ECG si médicalement indiqué. En cas de fibrillation auriculaire développée sous traitement par acalabrutinib, une évaluation approfondie du risque de maladie thromboembolique doit être réalisée.
◆ Dermatologique	Cancer cutané rapporté : dépistage des malignités secondaires pendant les visites de routine. Recommander au patient une exposition solaire limitée, une photoprotection ainsi qu'une inspection de sa peau pendant et après arrêt du traitement.
◆ Contraception	◆ Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.
◆ Grossesse/Allaitement	◆ Traitement contre-indiqué pendant la grossesse ; interrompre l'allaitement pendant le traitement et jusqu'à 2 jours après la dernière prise.

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse
Contre-indication	Vaccins vivants atténués	⚠ Toxicité hématologique de l'alabrutinib ; avis spécialiste
	Inducteurs puissants du CYP3A <i>Millepertuis</i>	⚠ Concentration (C°) plasmatique d'acalabrutinib (inefficacité)
Association déconseillée	Inducteurs puissants du CYP3A <i>Carbamazépine, phénytoïne, rifampicine</i>	⚠ C° plasmatique d'acalabrutinib (inefficacité)
	Inhibiteurs puissants des CYP3A et P-gp <i>Amiodarone, ciclosporine, clarithromycine, kétoconazole, pamplemousse, ritonavir, vérapamil</i>	⚠ C° d'acalabrutinib (toxicité). Si co-administration nécessaire à court terme (ex : anti-infectieux pendant 7 jours), interrompre acalabrutinib. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire si co-administration avec des inhibiteurs modérés du CYP3A (surveiller d'éventuels effets indésirables).
	Substrats des CYP3A à MTE <i>Ciclosporine, ergotamine, pimozide</i>	⚠ C° substrats du CYP3A (toxicité) → prudence si co-administration
Précaution d'emploi	Substrats du CYP1A2 <i>Caféine, théophylline</i>	⚠ C° substrats du CYP1A2 (inefficacité)
	Substrats de la BCRP à MTE <i>Méthotrexate</i>	⚠ C° substrats de BCRP et MATE1 (toxicité)
	Substrats de la MATE1 <i>Metformine</i>	Substrats de la BCRP administrés per os à MTE : prise au moins 6h avant ou après l'acalabrutinib
	Antithrombotiques	Substrats de la MATE1 : surveillance de la tolérance Surveillance de signes d'hémorragie si l'utilisation concomitante est médicalement nécessaire. Warfarine et autres AVK ne doivent pas être coadministrés avec l'acalabrutinib (molécules exclues des essais cliniques)
A prendre en compte	Phytothérapie, tisanes, huiles essentielles	⚠ A évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles (ex : HEDRINE)

BCRP : protéine de résistance du cancer du sein ; MATE : multidrug and toxic compound extrusion ; MTE : marge thérapeutique étroite ; P-gp : glycoprotéine-P

 **Interactions à évaluer en considérant la liste complète des traitements associés, y compris en automédication**
D'autres interactions peuvent exister (liste non exhaustive) - Contactez votre OMEDIT ou votre [CRPV](#) en cas de question

GESTION DES PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES (EI) 1,4

Toxicité	Prévention et conduite à tenir
Affections du système nerveux	
Céphalées	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement symptomatique avec antalgiques de palier I ou II. Avis spécialiste pour interruption du traitement si <u>grade 3</u> (douleur sévère ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne).
Affections gastro-intestinales	
Constipation, diarrhée, nausées, vomissements, douleurs abdominales	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). En cas de constipation : traitement symptomatique (laxatifs ± probiotiques en prévention des récidives). Surveillance du transit. Avis spécialiste pour interruption du traitement si <u>grade ≥ 3</u> (douleur sévère ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne). En cas de diarrhée : réhydratation et traitement symptomatique selon sévérité (antidiarrhéique ± probiotiques) ± anti-infectieux selon étiologie (voir fiche d'aide à la prise en charge de la diarrhée ⁴). Avis spécialiste pour interruption du traitement si <u>grade ≥ 3</u> (augmentation de 7 selles ou plus/j par rapport à l'état habituel) + surveillance (NFS, fièvre). En cas de nausées/vomissements : traitement antiémétique ± réhydratation selon sévérité (voir fiche d'aide à la prise en charge des nausées et vomissements ⁴). Avis spécialiste pour interruption du traitement si <u>grade ≥ 3</u> (≥ 6 vomissements/j, nécessitant une sonde de nutrition entérale, une nutrition parentérale totale ou une hospitalisation).
Affections hématologiques	
Anémie, neutropénie, thrombopénie	Surveillances biologique et clinique adaptées (voir page 1 et fiche patient). Avis spécialiste pour interruption du traitement si neutropénie grade ≥ 4 (PNN < 0,5 G/L) de plus de 7 jours, thrombopénie grade 3 (Plaquettes < 50 G/L) avec saignements ou thrombopénie grade 4 (Plaquettes < 25 G/L) .
Affections musculosquelettiques	
Arthralgie, myalgie	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement symptomatique selon sévérité (usage local ± par voie orale). En cas de courbatures, masser la zone douloureuse avec une crème antalgique chauffante ; possibilité d'associer un antalgique par voie orale. En cas de contractures/crampes, masser la zone douloureuse avec une crème myorelaxante ; possibilité d'associer un décontractant musculaire par voie orale. Avis spécialiste pour interruption du traitement si <u>grade ≥ 3</u> (douleur sévère ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne)
Affections vasculaires	
Epistaxis	Conseils hygiéniques. Avis spécialiste ● en cas d'écoulement persistant au-delà de 15 min de compression des narines ou en cas d'altération de l'état général (pâleur, tachycardie, sueurs, hypotension) ● et pour interruption du traitement.
Hémorragie, ecchymoses	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Surveillances clinique et biologique. Avis spécialiste en cas de saignement important.
Infections	
Voies aériennes supérieures, sinusite	Sensibiliser le patient sur les mesures de réduction du risque de contamination (voir fiche patient). L'informer que tout symptôme évocateur d'infection (fièvre, frissons, toux, maux de gorge, brûlures urinaires) nécessite une information sans délai auprès du médecin.

D'autres EI peuvent survenir : étourdissements, fibrillation auriculaire, hypertension, syndrome de lyse tumorale... (liste non exhaustive, voir RCP).

 **Pensez à déclarer tout effet indésirable à votre [CRPV](#) et/ou à les contacter en cas de question.**
Voir la « fiche Patient » correspondante pour les conseils spécifiques à donner aux patients