



## MÉCANISME D'ACTION ET INDICATIONS AAP Post AMM <sup>1</sup>

ITK  
Bruton



- Thérapeutique ciblée : **inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton** (BTK), molécule impliquée dans les voies de signalisation du récepteur antigénique des lymphocytes B (BCR) et du récepteur des cytokines
- Indication : 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

## PRÉSENTATION ET CARACTÉRISTIQUES <sup>1</sup>



• Gélule dosée à **100 mg**, corps jaune et coiffe bleue, portant l'inscription « ACA 100 mg »

- Conservation à température ambiante, ne pas déconditionner dans un pilulier.

## PRESCRIPTION ET DISPENSATION <sup>2</sup>

- 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 pharmacie hospitalière (rétrocession) **(H)**

Posologie usuelle recommandée : **200 mg/jour**, soit 1 gélule de 100 mg matin et soir, en continu.  
Poursuite du traitement jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.

Adaptations possibles (voir § 4.2 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 **heure fixe, à 12h d'intervalle,**  
**pendant ou en dehors des repas**

Gélules à avaler entières, sans les ouvrir, mâcher ou mordre

- **En cas d'oubli d'une prise de moins de 3 heures** → prendre la dose manquée et poursuivre le traitement habituellement. Le noter dans le carnet de suivi<sup>4</sup>.
- **En cas d'oubli d'une prise de plus de 3 heures** → ne pas prendre la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle, sans la doubler. Le noter dans le carnet de suivi<sup>4</sup>.
- **En cas de vomissement** : ne pas prendre de nouvelle dose, poursuivre le traitement à l'heure et à la dose habituelles de la prise suivante. Le noter dans le carnet de suivi<sup>4</sup>.

POSOLOGIE & MODALITÉS DE PRISE <sup>1</sup>

## SURVEILLANCES SPÉCIFIQUES <sup>1</sup>

◆ 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.
◆ 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	◆ Hommes et 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 deux jours après la dernière prise.



Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse
Association déconseillée	<b>Inducteurs puissants du CYP3A</b> <i>Carbamazépine, phénytoïne, rifampicine</i> <i>Millepertuis</i>	↘ Concentration (C°) plasmatique d'acalabrutinib ( <b>inefficacité</b> )
	<b>Inhibiteurs puissants des CYP3A et P-gp</b> <i>Clarithromycine, kétoconazole, ritonavir</i> <i>Pamplemousse</i>	↗ C° d'acalabrutinib ( <b>toxicité</b> ). Si utilisation de l'inhibiteur nécessaire à court-terme (ex : anti-infectieux pendant 7 jours), interrompre acalabrutinib.
	<b>IPP</b>	↘ Biodisponibilité d'acalabrutinib (absorption pH-dépendante ; <b>inefficacité</b> ) Longue durée d'action des IPP → préférer l'utilisation des antiacides et des anti-H2 pour diminuer l'acidité gastrique.
Précaution d'emploi	<b>Antiacides gastriques</b> <i>Carbonate de calcium</i> <b>Antisécrétoires anti-H2</b> <i>Famotidine</i>	↘ Absorption intestinale d'acalabrutinib ( <b>inefficacité</b> ) <b>Antiacides</b> : espacer la prise des deux médicaments d'au moins 2h <b>Anti-H2</b> : prendre acalabrutinib 2h avant (ou 10h après) la prise de l'anti-H2
	<b>Substrats des CYP3A à MTE</b> <i>Ciclosporine, ergotamine, pimozide</i> <b>Substrats du CYP1A2</b> <i>Théophylline, caféine</i>	↗ C° substrats du CYP3A ( <b>toxicité</b> ) → prudence si co-administration ↘ C° substrats du CYP1A2 ( <b>inefficacité</b> ) → prudence si co-administration
	<b>Substrats de la BCRP à MTE</b> <i>Méthotrexate</i> <b>Substrats de la MATE1</b> <i>Metformine</i>	↗ C° substrats de BCRP et MATE1 ( <b>toxicité</b> ) <b>Substrats de la BCRP à MTE</b> administrés par voie orale : prise au moins 6h avant ou après l'acalabrutinib <b>Substrats de la MATE1</b> : surveillance de la tolérance
	<b>Antithrombotiques</b>	Surveillance de signes d'hémorragie si utilisation concomitante médicalement nécessaire. Warfarine et autres AVK ne doivent pas être coadministrés avec l'acalabrutinib (molécules exclues des essais cliniques).
A prendre en compte	<b>Phytothérapie, tisanes, huiles essentielles</b>	A évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles (ex : <a href="#">HEDRINE</a> )

BCRP protéine de résistance du cancer du sein, IPP inhibiteurs de pompes à protons, P-gp glycoprotéine-P, MTE marge thérapeutique étroite, MATE multidrug and toxic compound extrusion



**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
<b>Dermatologique</b>	
Rash	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Antalgiques ± antihistaminiques ± émoullissants ± dermocorticoïdes ± traitement des surinfections selon la sévérité <sup>4</sup> . Avis spécialiste pour adaptation/suspension du traitement selon sévérité (§ 4.2 du RCP).
<b>Gastro-intestinale</b>	
Constipation	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement symptomatique ± anti-infectieux selon étiologie. Avis spécialiste pour adaptation du traitement ou suspension si <b>grade ≥ 3 (constipation interférant avec les activités élémentaires la vie quotidienne)</b> + surveillance (NFS, fièvre).
Diarrhée, douleurs abdominales	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Réhydratation et traitement symptomatique selon sévérité ± anti-infectieux selon étiologie <sup>4</sup> . Avis spécialiste pour adaptation du traitement ou suspension si <b>grade ≥ 3 (augmentation de plus de 7 selles/jour par rapport à l'état habituel)</b> .
Nausées, vomissements	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement antiémétique et réhydratation selon sévérité (voir fiche gestion des EI <sup>4</sup> ). Avis spécialiste pour adaptation du traitement ou suspension si <b>grade ≥ 3 (≥ 6 vomissements/j, nécessitant une sonde de nutrition entérale, une nutrition parentérale totale ou une hospitalisation)</b> .
<b>Hématologique</b>	
Anémie, neutropénie, thrombopénie	Surveillances biologique et clinique adaptées (voir page 1). Avis spécialiste pour suspension si neutropénie <b>grade ≥ 4 (PNN &lt; 0,5 G/L)</b> de plus de 7 jours, thrombopénie <b>grade 3 (Plaquettes &lt; 50 G/L)</b> avec saignements ou thrombopénie <b>grade 4 (Plaquettes &lt; 25 G/L)</b> . <b>Anémie</b> : surveillances biologique et clinique. Informer le patient sur les symptômes évocateurs (fatigue, pâleur, essoufflement, hématomes...).
<b>Infections</b>	
Infection des voies aériennes supérieures, sinusite	Mesures de réduction du risque de contamination (voir fiche patient). Informer le patient que tout symptôme évocateur d'infection (fièvre, frissons, toux, maux de gorge, brûlures urinaires) nécessite une information sans délai auprès du médecin. Avis spécialiste pour adaptation ou suspension si <b>grade ≥ 3 (nécessitant un traitement antibiotique, antifongique ou antiviral IV ; voir § 4.2 du RCP)</b> .
<b>Musculo-squelettique</b>	
Arthralgie, myalgie	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement symptomatique par paracétamol. Supplémentation possible par calcium, magnésium et vitamine B6. Avis spécialiste pour adaptation du traitement ou suspension si <b>grade ≥ 3 (douleur sévère ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne)</b>
<b>Vasculaire</b>	
Hématomes, hémorragies ; épistaxis	Risque hémorragique augmenté si co-administration d'un anti-thrombotique. Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Surveillances clinique et biologique. Saignement important : avis médical pour prise en charge de l'hémorragie + avis spécialiste pour adaptation du traitement (voir § 4.2 du RCP).



D'autres EI peuvent survenir : céphalées, fibrillation auriculaire, 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**

Pour plus d'information, se reporter aux sources suivantes (consultées le 01/09/2021) : 1 - [RCP](#) ; 2 - [RSP ANSM](#) ; 3 - [Thésaurus IM de l'ANSM 10/2020](#) ; 4 - Fiches « Aide à la prise en charge des EI chimio-induits » et carnet de suivi disponibles sur [www.omeditbretagne.fr](#) ou [www.omedit-paysdelaloire.fr](#)