

Fiche d'information – Acalabrutinib

(a ca la bru ti nib)

Nom générique : Acalabrutinib
Nom commercial : Calquence® de AstraZeneca

Type de médicament : L'acalabrutinib est un traitement ciblé. Un traitement ciblé est le résultat d'années de recherches menées pour comprendre la différence entre des cellules cancéreuses et des cellules normales. Les traitements ciblés permettent d'attaquer les cellules cancéreuses tout en limitant au maximum les dommages aux cellules normales, ce qui entraîne moins d'effets secondaires. Chaque type de traitement ciblé agit un peu différemment des autres, mais ils entravent tous la capacité des cellules cancéreuses à se développer, se diviser, se réparer et/ou communiquer avec d'autres cellules.

Traitement ciblé, l'acalabrutinib permet d'inhiber la tyrosine kinase de Bruton (BTK, Bruton's Tyrosine Kinase). La BTK est une protéine contenue dans la cellule qui peut être surexprimée dans les cellules B malignes. L'acalabrutinib, inhibiteur spécifique de BTK, bloque la voie de signalisation BCR et induit de ce fait une baisse de la croissance et de la survie des cellules B malignes.

Maladies que l'on peut traiter avec l'acalabrutinib :

L'acalabrutinib est actuellement homologué pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et du lymphome à petits lymphocytes (LPL) par la FDA (Food and Drug Administration) aux États-Unis, la TGA (Therapeutic Goods Administration) en Australie et Santé Canada. Aux États-Unis, l'acalabrutinib est également approuvé pour être utilisé dans le cadre d'un lymphome du manteau précédemment traité. L'homologation de l'acalabrutinib pour le traitement de la LLC et du LPL a été basée sur des études démontrant que ce médicament utilisé en monothérapie (et en thérapie combinée avec l'obinutuzumab chez les patients souffrant d'une LLC non traitée précédemment) permet d'améliorer significativement la tolérabilité et la survie sans progression par rapport aux schémas thérapeutiques standard appliqués à ces maladies.

Sans approbation spécifique de la FDA pour le traitement de la MW, l'acalabrutinib prescrit pour les patients atteints d'une MW est administré « hors indication », ce qui signifie qu'il est prescrit pour une indication non approuvée ou pour un groupe d'âge, un dosage ou un mode d'administration non approuvés. La prescription de médicaments pour des indications non officiellement approuvées est fréquente en médecine et s'applique notamment à la plupart des autres médicaments utilisés dans le traitement de la MW, à l'exception de l'ibrutinib et des combinaisons ibrutinib/rituximab. Un vaste essai de phase 2 multicentrique à bras unique (agent unique) impliquant 19 établissements universitaires en Europe et 8 aux États-Unis a prouvé que l'acalabrutinib était actif en monothérapie avec un profil de sécurité gérable chez des patients non traités précédemment ou ayant présenté une MW récidivante/réfractaire. D'autres études sont nécessaires pour établir son efficacité par rapport aux traitements standard et rechercher si les résultats peuvent être améliorés avec des traitements combinés.

Modalités d'administration de l'acalabrutinib :

Aux États-Unis, l'acalabrutinib est disponible dans des pharmacies spécialisées. La posologie dans le traitement de la MW est d'une gélule de 100 mg à prendre par voie orale deux fois par jour, à 12 heures

Fiche d'information – Acalabrutinib

d'intervalle, aux mêmes heures chaque jour, en continu jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à ce qu'une toxicité non acceptable soit démontrée. La gélule doit être avalée entière (sans être écrasée, ouverte, croquée ni dissoute) avec au moins 250 ml d'eau. Elle peut être prise avec des aliments ou l'estomac vide. L'acalabrutinib doit être pris strictement selon la prescription. Si une dose a été oubliée par le patient, elle doit être prise dès qu'il s'en rend compte, sauf si plus de trois heures se sont écoulées depuis l'horaire de prise habituel, auquel cas la dose omise doit être sautée et la dose suivante prise à l'heure habituelle programmée. En conséquence, aucune dose supplémentaire ne doit être prise pour compenser la dose omise, et la dose ne doit pas être modifiée ni la prise du médicament arrêtée, sauf indication contraire d'un prestataire de santé.

Effets secondaires associés à l'acalabrutinib :

L'acalabrutinib étant un inhibiteur de BTK de seconde génération, il est plus sélectif de BTK que l'ibrutinib, avec une inhibition non visée moindre, et par conséquent, semble entraîner moins d'effets secondaires. Cependant, une étude de suivi plus longue est nécessaire pour permettre de le confirmer.

Les effets secondaires les plus fréquents (survenant dans plus de 30 % des cas) chez les patients sous acalabrutinib sont des maux de tête et des diarrhées. Les effets secondaires les moins fréquents (entre 10 et 29 % des cas) sont une numération sanguine basse, une anémie (faible nombre de globules rouges en circulation), une neutropénie (faible nombre de neutrophiles en circulation, les neutrophiles étant un type de globules blancs), une thrombocytopénie (faible nombre de plaquettes, nécessaires à la coagulation du sang), une fatigue, des ecchymoses, des nausées, des éruptions cutanées, une constipation, des douleurs abdominales (douleurs d'estomac), des vomissements, une infection des voies respiratoires supérieures (p. ex., le rhume commun), des douleurs musculaires et l'apparition de saignements (plus importants que des ecchymoses) tels que des hémorragies. Les effets secondaires gastro-intestinaux (diarrhées, nausées et vomissements), lorsqu'ils se produisent, sont généralement légers.

L'un des effets secondaires de l'acalabrutinib, moins fréquent, mais potentiellement grave, est la fibrillation et le flutter auriculaires. Ce risque peut être accru chez les patients présentant des facteurs de risque cardiaque, une hypertension (pression artérielle élevée), des arythmies antérieures (rythme irrégulier ou anormal des battements cardiaques) ou une infection aiguë. Il convient de surveiller régulièrement chez les patients sous acalabrutinib l'apparition de tout symptôme d'arythmie (palpitations, vertiges, dyspnée) ainsi que les infections graves, les saignements/hémorragies et la numération sanguine basse, et de les traiter de façon appropriée.

L'acalabrutinib peut rendre la peau plus sensible à la lumière du soleil et augmenter le risque de cancer de la peau. Il est donc nécessaire pour un patient sous traitement par acalabrutinib de limiter la durée d'exposition au soleil, d'utiliser un écran solaire et de porter un chapeau et des vêtements qui recouvrent la plus grande surface de peau possible.

Les effets secondaires très rares, qui surviennent chez moins de 10 % des patients, ne sont pas cités ici. Il n'existe aucune relation entre la présence et/ou la gravité des effets secondaires et l'efficacité du médicament. Les effets secondaires associés à l'acalabrutinib peuvent être tout à fait gérables. Néanmoins, tout effet secondaire doit toujours être rapporté à un prestataire de santé. La plupart des patients ne subissent pas tous les effets secondaires cités. Le moment de l'apparition des effets

Fiche d'information – Acalabrutinib

secondaires, leur durée et leur gravité sont souvent prévisibles. Ils sont quasiment toujours réversibles et disparaissent une fois le traitement terminé.

La FDA recommande aux professionnels de santé de préciser aux hommes et aux femmes en âge de procréer qu'ils doivent utiliser un moyen de contraception efficace durant le traitement et pendant au moins un mois après l'arrêt du médicament (s'il est demandé d'interrompre le traitement en raison de la progression de la maladie ou d'effets secondaires non gérables). Les femmes enceintes ou qui allaitent ne doivent pas prendre d'acalabrutinib, car ce médicament peut être nocif pour le fœtus et l'on ignore s'il est présent dans le lait maternel.

Quand contacter votre médecin ou votre prestataire de santé ?

Contactez votre médecin ou votre prestataire de santé immédiatement, de jour comme de nuit, si vous ressentez l'un des symptômes suivants : fièvre supérieure ou égale à 38 °C (100,4 °F) ou frissons (tous deux signes d'une éventuelle infection), essoufflement ou troubles respiratoires, toux ou saignement qui ne s'arrête pas.

Les symptômes indiqués ci-après nécessitent également l'intervention d'un professionnel de santé, mais ne sont pas considérés comme des cas d'urgence. Contactez votre médecin ou votre prestataire de santé dans les 24 heures après avoir remarqué l'un des symptômes suivants : diarrhée fréquente (4 à 6 épisodes sur une durée de 24 heures), selles noires ou foncées ou sang dans les selles, maux de tête qui durent, confusion, modification de l'élocution, nausées qui affectent la capacité à manger et non soulagées par la médication prescrite, vomissements plus de 4 à 5 fois sur une durée de 24 heures, incapacité à manger ou à boire pendant 24 heures, signes de déshydratation (fatigue, soif, sécheresse buccale, urines foncées et en faible quantité, vertiges), jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urines foncées ou marron (couleur de thé), douleurs du côté droit de l'estomac, propension aux saignements ou aux ecchymoses (plus que d'ordinaire), toute modification sur la peau ou les ongles (éruptions cutanées, démangeaisons, sécheresse sévère, formation d'ampoules, infection des ongles, inflammation des lèvres), toux avec ou sans expectoration de mucus, aphtes, douleurs ou brûlures à la miction et extrême fatigue (incapacité à faire des activités auto-thérapeutiques).

Si vous constatez des symptômes inhabituels, informez-en toujours votre prestataire de santé.

Quelques conseils à suivre lors de l'auto-administration de l'acalabrutinib :

Ne buvez pas de jus de pamplemousse, ne mangez pas de pamplemousse, d'oranges amères (souvent utilisées dans la marmelade) ni de carambole lorsque vous prenez de l'acalabrutinib. Ces produits peuvent favoriser l'augmentation de la quantité d'acalabrutinib dans votre sang. Les remèdes à base d'échinacées, plantes fréquemment utilisées, peuvent diminuer les effets thérapeutiques de l'acalabrutinib.

Les agents réducteurs de l'acide gastrique peuvent diminuer la quantité d'acalabrutinib dans votre sang, ce qui peut réduire l'activité du médicament. Évitez l'utilisation simultanée d'inhibiteurs de la pompe à protons, tels que le dexlansoprazole, l'ésomeprazole, le lansoprazole, l'oméprazole, le pantoprazole ou le rabéprazole lorsque vous prenez de l'acalabrutinib. Prenez l'acalabrutinib deux heures avant la prise de médicaments qui réduisent l'acidité, appelés antagonistes des récepteurs H2 (p. ex., la famotidine ou

Fiche d'information – Acalabrutinib

la ranitidine). Espacez la prise d'acalabrutinib et la prise d'antiacides (p. ex., le carbonate de calcium) d'au moins deux heures, avant et après.

L'acalabrutinib peut accroître le risque de saignements chez les patients qui prennent des anticoagulants, dont l'aspirine. Toute opération chirurgicale ou intervention dentaire programmée doit être discutée avec un prestataire de santé. Selon le risque de saignements, il peut être nécessaire d'interrompre l'acalabrutinib pendant une courte durée (entre 3 et 7 jours) avant et après l'intervention.

L'acalabrutinib peut diminuer l'efficacité des vaccins inactivés (non vivants). Lorsque vous prenez de l'acalabrutinib, l'administration d'une immunisation ou d'une vaccination ne doit pas se faire sans l'approbation d'un prestataire de santé. Procédez à tous les vaccins nécessaires au moins deux semaines avant de démarrer le médicament. En cas de vaccination durant la thérapie, il convient de faire un rappel au moins trois mois après l'arrêt de l'acalabrutinib. Évitez l'utilisation de vaccins contenant des organismes vivants avec les traitements immunosuppresseurs tels que l'acalabrutinib. Avant de démarrer la prise d'acalabrutinib, prévenez votre prestataire de santé si vous êtes ou avez été infecté(e) par le virus de l'hépatite B (VHB), car des infections graves peuvent se produire durant le traitement.

Restez bien hydraté(e) et, sauf indication contraire, buvez au moins 2 à 3 litres de liquide par jour.

Lavez-vous les mains souvent et après chaque prise d'une dose d'acalabrutinib.

Il existe un risque accru d'infection. Évitez par conséquent les lieux trop fréquentés ou les personnes enrhumées. Si vous avez de la fièvre ou tout autre signe d'une infection, parlez-en immédiatement à votre prestataire de santé.

Veillez à bien indiquer à votre médecin et à votre pharmacien tous les autres médicaments que vous prenez (qu'ils soient délivrés avec ou sans ordonnance ; y compris les vitamines, les remèdes à base de plantes médicinales, etc.) et en particulier les anticoagulants et autres médicaments ayant un effet sur l'agrégation plaquettaire.

Pour minimiser les saignements, utilisez un rasoir électrique et une brosse à dents souple.

Évitez les sports de contact ou les activités susceptibles d'entraîner des blessures.

Pour vous aider à traiter/éviter les aphtes susceptibles d'apparaître quand vous prenez de l'acalabrutinib, utilisez une brosse à dents souple et rincez-vous la bouche trois fois par jour avec 250 ml d'eau contenant 1 cuillère à café de bicarbonate de sodium.

Si vous avez des nausées, demandez à votre prestataire de santé de vous prescrire un médicament anti-nauséeux et mangez peu mais fréquemment pour minimiser ce phénomène. Normalement, pendant le traitement par acalabrutinib, la consommation de boissons alcoolisées doit être aussi réduite que possible, voire proscrite. Parlez-en avec un prestataire de santé.

Fiche d'information – Acalabrutinib

Consommez des aliments qui aident à réduire les diarrhées :

- Buvez beaucoup de liquides clairs (8 à 10 verres par jour). Exemples : Gatorade®, bouillon, Jello®, eau, etc.
- Mangez fréquemment et en petites quantités des aliments mous avec peu de goût et pauvres en fibres. Exemples : bananes, riz, nouilles, pain blanc, poulet sans peau, dinde ou poisson blanc doux au goût.
- Évitez :
 - Les aliments gras ou frits.
 - Les fruits et légumes crus.
 - Les épices fortes.
 - Les pains et céréales à grains entiers, les fruits à coque et le maïs soufflé.
 - Les aliments et boissons qui provoquent des gaz (haricots, choux, boissons gazeuses).
 - Les produits, compléments alimentaires et alcools contenant du lactose.
 - Limitez les aliments et boissons contenant de la caféine et les boissons extrêmement chaudes ou froides.

En cas de diarrhées, votre médecin peut vous prescrire et/ou vous recommander des médicaments anti-diarrhéiques comme le lopéramide.

Évitez de vous exposer au soleil. Mettez de la crème solaire SPF 30 (ou plus) et portez des vêtements protecteurs.

S'il est toujours important de beaucoup se reposer et d'avoir une bonne alimentation, cela l'est encore davantage sous traitement par acalabrutinib.

Indiquez à tous les prestataires de santé qui s'occupent de vous, notamment, les médecins, infirmiers, pharmaciens, dentistes, que vous êtes sous acalabrutinib. Si vous présentez des effets secondaires ou des symptômes pendant le traitement par acalabrutinib, informez-en votre prestataire de santé. Il peut vous prescrire des médicaments et/ou vous faire des suggestions permettant de gérer efficacement les problèmes.

Le présent document ne recense pas l'ensemble des interactions médicamenteuses possibles.

Surveillance et analyses pendant le traitement par acalabrutinib :

Pour surveiller les effets secondaires et contrôler votre réponse au traitement, votre médecin vous fera faire des bilans réguliers tout au long de votre traitement par acalabrutinib. Des analyses de sang seront réalisées régulièrement pour surveiller votre numération-formule sanguine (NFS) ainsi que le fonctionnement d'autres organes (comme votre foie et vos reins).

REMARQUE : les informations figurant dans la présente Fiche d'information sont à vocation utilitaire et pédagogique, mais elles ne constituent pas une approbation de l'IWMF et ne sont pas destinées à remplacer les conseils d'un professionnel de santé. L'IWMF recommande vivement de discuter avec les professionnels de santé des problèmes médicaux spécifiques, des effets secondaires et des traitements.

Fiche d'information – Acalabrutinib

L'IWMF remercie le Dr Jorge J. Castillo, du Dana Farber Cancer Institute, pour sa relecture de cette fiche d'information.

D'après le site Internet de Chemocare, www.chemocare.com, parrainé par la Cleveland Clinic et le site Internet de Lexicomp© www.wolterskluwercdi.com/lexicomp-online/