Altrétamine HEXASTAT®

Fiche Professionnels de santé
V3, juillet 2023

Agent alkylant

Mécanisme d'action et indications AMM [1]

• **Agent alkylant**, action cytotoxique après activation par métabolisation hépatique : liaisons covalentes à l'ADN des métabolites actifs.

• Indications : traitement, en monothérapie ou en association, en 2ème ligne :
- du cancer de l'ovaire
- du cancer bronchique à petites cellules




Présentation et caractéristiques [1]

- **Gélules** violettes dosées à 100 mg
- Boites de 25, 30 ou 100 gélules sous plaquettes thermoformées

• Conservation à température ambiante, ne pas déconditionner dans un pilulier

Prescription et dispensation [2]

- Prescription hospitalière (Liste I) réservée aux spécialistes et services d'oncologie médicale ou de cancérologie.
- Surveillance particulière pendant le traitement
- Dispensation uniquement en pharmacies hospitalières (rétrocession)

H

Posologie & modalités de prise[1]

Posologie usuelle recommandée :

- **En monothérapie :** dose habituelle de **260 mg/m²/jour** pendant **14 à 21 jours consécutifs ; à répéter tous les 28 jours.**
- **En cas d'association** : adaptation de la dose en fonction de l'association, habituellement **150 mg/m²/j** pendant **8 à 14 jours consécutifs ; à répéter tous les 28 jours.**

Poursuite du traitement jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.
Adaptations possibles en fonction de l'indication, de l'état du malade, des toxicités et des renseignements fournis par la surveillance hématologique et clinique.

• Elimination rénale importante : absence de données

• Métabolisation hépatique importante : absence de données

Dose totale quotidienne répartie en 2 à 3 prises /j, à heures fixes, après les repas

En cas d'oubli : 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[4].

Surveillances spécifiques[1]

NFS	Systématiquement avant chaque début de cycle pour rechercher une éventuelle atteinte de la fonction hématopoïétique de la moelle osseuse ;
Fonctions neurologiques	Bilan neurologique régulier
Fonction hépatique (PAL) Fonction rénale	Dosages réguliers
INR	Contrôle plus fréquent des INR si association avec un AVK
Intolérance ou allergie	Traitement contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou d'un déficit en lactase; en cas d'intolérance au gluten.
Contraception	Hommes et femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et durant les 3 mois qui suivent la dernière prise.
Grossesse/Allaitement	Traitement contre-indiqué pendant la grossesse ; interrompre l'allaitement pendant le traitement .

©OMEDIT Bretagne, Normandie et Pays de la Loire

PRINCIPALES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES [1, 3]

Voie métabolique principale : cytochromes P450

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse
Contre-indication	**Phénytoïne et Fosphénytoïne à visée prophylactique**	↘ de l'absorption digestive de la (fos)phénytoïne : risque de convulsions (**toxicité**). ↗ de la toxicité de l'altrétamine par augmentation du métabolisme hépatique (**toxicité**).
	Vaccin vivants atténués (vaccin antiamarile)	Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle jusqu'à 6 mois après l'arrêt de l'altrétamine (**toxicité**). Utilisation d'un vaccin inactivé si existant (voir calendrier vaccinal).
Association déconseillée	**Pyridoxine (vitamine B6)**	↘ de l'efficacité de l'altrétamine (**inefficacité**).
	Olaparib	Risque ↗ effet myélosuppresseur du cytotoxique (**toxicité**).
Précaution d'emploi	**Phénytoïne et Fosphénytoïne, en cas de traitement antérieur à la chimiothérapie**	↘ absorption digestive de la (fos)phénytoïne : risque de convulsions (**toxicité**). Associer une benzodiazépine anticonvulsivante.
	Antivitamines K	↗ risque thrombotique et hémorragique au cours des affections tumorale + possible interaction AVK - altrétamine (**toxicité**).
A prendre en compte	**Immunosuppresseurs** *(ciclosporine, tacrolimus…)*	↗ Immunodépression avec risque de lymphoprolifération (**toxicité**).
	Flucytosine	Risque ↗ toxicité hématologique (**toxicité**).
	Phytothérapie, tisanes, huiles essentielles	A évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles (ex : HEDRINE).

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 gastro-intestinales	
Nausées, vomissements, perte d'appétit	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement antiémétique et réhydratation selon la sévérité (voir fiche d'aide à la prise en charge des nausées et vomissements[4]). Avis spécialistes si grade ≥ 2 (***> 3 à 5 vomissements/j, ↘apports alimentaires, déshydratation ou malnutrition***).
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Anémie, leucopénie, thrombopénie	Surveillances biologique et clinique adaptées (voir page 1). Réversibles en 1 à 2 semaines : avis spécialiste pour un éventuel report du prochain cycle. Retarder le traitement jusqu'à normalisation si ***PNN < 1,5 G/L*** et/ou ***plaquettes entre 75 et 100 G/L.***
Affections neurologiques	
Neuropathies périphériques, paresthésies	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Surveillance adaptée. Traitement symptomatique par antalgique ± antiépileptique ± antidépresseur.
Affections dermatologiques	
Rash, prurit, lésions eczémateuses	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Traitement antiprurigineux à usage local (dermocorticoïde) ± antihistaminique par voie orale.
Infections et infestations	
Infections	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.
Troubles généraux	
Fatigue	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Surveillances biologique et clinique.

D'autres EI peuvent survenir : diarrhées, augmentation des PAL, augmentation de la créatininémie, alopécie, aménorrhée, azoospermie… (liste non exhaustive, voir RCP)
Pensez à déclarer tout effet indésirable à votre CRPV et/ou à les contacter en cas de question.

Pour plus d'information, se reporter aux sources suivantes (consultées le 10/07/2023) : 1 - RCP ; 2 - RSP ANSM ; 3 - Thésaurus IM de l'ANSM 05/2021 ; 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