



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

Antimétabolite



- Cytotoxique : **inhibition de la synthèse d'ADN** entraînant une inhibition successive de la **granulopoïèse**, de la **thrombocytopoïèse** et de l'**érythropoïèse**
- Indications : traitement des patients atteints de
  - **leucémies myéloïdes chroniques** (LMC) résistantes
  - **thrombocytémie essentielle** (TE) avec un fort risque de complications thromboemboliques
  - **polyglobulie primitive** (PP) (polycythemia vera)

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

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

- Gélule dosée à **500 mg**, de couleur rose et verte, avec l'inscription « BMS 303 »
- Boîte de 20 gélules en plaquettes thermoformées
- Conservation à température ambiante
- Ne pas déconditionner dans un pilulier

- Prescription **non restreinte** (liste I).
- Surveillance particulière pendant le traitement
- Dispensation en pharmacies de ville



Posologie usuelle recommandée : basée sur le poids réel ou idéal en prenant en considération le poids le plus faible :

- LMC : **20 à 30 mg/kg/jour**, 1 prise/jour
- TE : **15 mg/kg/jour**, 1 prise/jour
- PP : **15 à 20 mg/kg/jour**, 1 prise/jour

Adaptations possibles (voir § 4.4 RCP) : ajustement de doses (en fonction de la NFS, sujets âgés, utilisation d'autres agents myélosuppresseurs) ou interruption du traitement (granulopénie < 1G/L, thrombopénie < 100 G/L)

- IR **légère, modérée ou sévère** : diminution de la posologie, surveillance des paramètres hématologiques

- IH **légère, modérée ou sévère** : aucun ajustement posologique, surveillance des paramètres hématologiques

Modalités de prise : 1 prise/jour

**à heure fixe, pendant ou en dehors des repas**

Gélule à avaler entière ou dispersion du contenu de la gélule dans un verre d'eau et ingestion immédiate

- 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<sup>4</sup>.
- En cas de vomissement : ne pas prendre de nouvelle dose. Poursuivre le traitement à l'heure habituelle, sans la doubler. Le noter dans le carnet de suivi<sup>4</sup>.

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

◆ NFS	<p>Surveillance hebdomadaire en début de traitement puis régulièrement en fonction de la tolérance et de la réponse observée</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>LMC</b> : <i>si leucocytes (GB) &lt; 2,5 G/L ou plaquettes &lt; 100 G/L</i>, interruption du traitement et reprise du traitement si numération normale</li> <li>- <b>TE</b> : ajustement de la dose pour maintenir <i>plaquettes &lt; 600 G/L et GB &gt; 4 G/L</i></li> <li>- <b>PP</b> : ajustement de la dose pour maintenir <i>hématocrite &lt; 45% et plaquettes &lt; 400 G/L</i></li> </ul>
◆ Fonction rénale	<p>Surveillance régulière de la créatininémie, uricémie, uricémie et de la diurèse.</p> <p>Prévention du syndrome de lyse tumorale et contrôle en cours de traitement (informer le patient de boire en abondance, alcalinisation des urines, prescription d'un hypouricémiant...).</p>
◆ Dermatologique	<p>Cancer cutané rapporté : dépistage des malignités secondaires pendant les visites de routine.</p> <p>Recommander au patient une exposition solaire limitée, une photoprotection ainsi qu'une inspection de sa peau pendant et après arrêt du traitement.</p>
◆ Contraception	<p>Hommes et femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après la dernière prise pour les femmes et 3 mois pour les hommes.</p>
◆ Grossesse/Allaitement	<p>Traitement contre-indiqué pendant la grossesse ; interrompre l'allaitement pendant le traitement.</p>
◆ Intolérance ou allergie	<p>Traitement déconseillé en cas d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou de syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose</p>

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse
<b>Contre-indication</b>	Vaccin antiamarile ( <i>fièvre jaune</i> )	⚠ Pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après son arrêt. Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle.
<b>Association déconseillée</b>	Vaccins vivants atténués autres que vaccin antiamarile	⚠ Pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après son arrêt. Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle, majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).
	<i>Phénytoïne et fosphénytoïne</i>	⚠ Risque de survenue de convulsions par ↘ de l'absorption digestive de phénytoïne par le cytotoxique, ou bien risque de majoration de la toxicité ou de perte d'efficacité du cytotoxique par ↗ de son métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne
	<i>Olaparib</i>	⚠ Risque de majoration de l'effet myélosuppresseur du cytotoxique
<b>Précaution d'emploi</b>	Autres thérapeutiques myélosuppresseives ou radiothérapie	↗ du risque de dépression médullaire ou d'autres effets indésirables → Utilisation prudente chez les patients ayant reçu une chimiothérapie ou une radiothérapie antérieure. Tenir compte de l'effet radiosensibilisant de l'hydroxycarbamide en cas de radiothérapie.
	Antivitamines K	↗ du risque thrombotique et hémorragique → Contrôle plus fréquent de l'INR
<b>A prendre en compte</b>	Immunosuppresseurs	⚠ Immunodépression excessive avec risque de syndrome lymphoprolifératif
	<i>Flucytosine</i>	⚠ Risque de majoration de toxicité hématologique
	Phytothérapie, tisanes, huiles essentielles	⚠ A évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles (ex : <a href="#">HEDRINE</a> )



**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>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Alopécie	Conseils de prévention (voir fiche patient).
Eruption cutanée	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Traitement par antihistaminique par voie orale ± dermocorticoïde ± produit émoullit ± traitement des surinfections selon la sévérité <sup>4</sup> . Avis spécialiste si <b>grade ≥ 2 (macules/papules couvrant 10 – 30 % de la surface corporelle, avec ou sans symptômes associés ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne ; voir § 4.2 du RCP)</b>
<b>Affections du système nerveux</b>	
Céphalées, fatigue	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). <b>Céphalées</b> : traitement symptomatique avec antalgiques de palier I ou II. Avis spécialiste si <b>grade ≥ 2 (douleur modérée ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne ; voir § 4.2 du RCP)</b> . <b>Fatigue</b> : surveillances biologique et clinique. Avis spécialiste si <b>grade ≥ 2 (fatigue ne cédant pas avec le repos ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne ; voir § 4.2 du RCP)</b> .
Neuropathies périphériques	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Surveillance adaptée. Traitement symptomatique par antalgique ± antiépileptique ± antidépresseur. Avis spécialiste si <b>grade ≥ 2 (douleur modérée ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne ; voir § 4.2 du RCP)</b> .
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Effets digestifs : constipation, diarrhées, nausées, vomissements, perte d'appétit	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). <b>En cas de constipation</b> : traitement symptomatique (laxatifs ± probiotiques en prévention des récives). Surveillance du transit. Avis spécialiste si <b>grade ≥ 2 (symptômes persistants avec utilisation régulière de laxatifs ou de lavements ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne ; voir § 4.2 du RCP)</b> . <b>En cas de diarrhée</b> : réhydratation et traitement symptomatique selon sévérité (antidiarrhéique ± probiotiques) ± anti-infectieux selon étiologie (voir fiche d'aide à la prise en charge de la diarrhée <sup>4</sup> ). Avis spécialiste si <b>grade ≥ 2 (+ 4 à 6 selles/j par rapport à l'état habituel ; voir § 4.2 du RCP) + surveillance (NFS, fièvre)</b> . <b>En cas de nausées/vomissements</b> : traitement antiémétique ± réhydratation selon sévérité (voir fiche d'aide à la prise en charge des nausées et vomissements <sup>4</sup> ). Avis spécialiste si <b>grade ≥ 2 (≥ 3-5 vomissements/j, ↘ des prises alimentaires sans perte significative de poids, déshydratation ou malnutrition ; voir § 4.2 du RCP)</b>
Stomatite, mucite	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement antalgique, bains de bouche (solution pure de bicarbonate de sodium 1,4% en gargarisme) ± anti-infectieux selon gravité (voir fiche d'aide à la prise en charge des mucites <sup>4</sup> ). Avis spécialiste si <b>grade ≥ 2 (douleur, érythème, ulcération non confluyente, alimentation solide ; voir § 4.2 du RCP)</b>
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Anémie, leucopénie, thrombopénie	Surveillances biologique et clinique adaptées (voir page 1). Avis spécialiste si <b>GB &lt; 2,5 G/L ou plaquettes &lt; 100 G/L (LMC), plaquettes &gt; 600 G/L et GB &lt; 4 G/L (TE) ou hémocrite &gt; 45% et plaquettes &gt; 400 G/L (PP) (voir § 4.2 du RCP)</b>



**D'autres EI peuvent survenir : cancer cutané, convulsions, dysurie, hallucination, hépatotoxicité (cholestase, hépatite), oligospermie ou azospermie, pancréatite... (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 04/01/2024) : 1 - [RCP](#) ; 2 - [RSP ANSM](#) ; 3 - [Thésaurus IM de l'ANSM 08/2023](#) ; 4 - Fiches « Aide à la prise en charge des EI chimio-induits » et carnet de suivi disponibles sur [www.omeditbretagne.fr](http://www.omeditbretagne.fr) ou [www.omedit-paysdelaloire.fr](http://www.omedit-paysdelaloire.fr)