




MÉCANISME D'ACTION ET INDICATIONS AMM ¹

- Thérapeutique ciblée : **agent antinéoplasique**, analogue de l'adénine dont le métabolite actif inhibe la synthèse de l'ADN via l'inhibition de l'ADN polymérase et de la ribonucléotide réductase.
- Indication(s) : traitement des patients atteints de **leucémie lymphoïde chronique (LLC)** à cellules B, chez les patients ayant des réserves médullaires suffisantes.
→ traitement en **première ligne** initié chez les patients en stade avancé de la maladie, Raï stade III/IV (Binet stade C) ou Raï stade I/II (Binet stade A/B), lorsque le patient présente des symptômes associés à la maladie ou une maladie en progression.

PRÉSENTATION ET CARACTÉRISTIQUES ¹

- Comprimé, rose saumon dosé à **10 mg**, portant l'inscription « LN » dans un hexagone sur une face .
- Flacon de 15 ou 20 comprimés.
- Conservation à température ambiante, ne pas déconditionner dans un pilulier

PRESCRIPTION ET DISPENSATION ²

- Prescription **hospitalière** (liste I) réservée aux spécialistes en oncologie médicale, médecine interne ou en hématologie.
- Surveillance particulière pendant le traitement
- Dispensation en pharmacies de ville 

Posologie usuelle recommandée : 40 mg/m² (de surface corporelle)/jour, pendant 5 jours consécutifs tous les 28 jours. Doit être administré jusqu'à l'obtention d'une réponse optimale (rémission complète ou partielle, en général après 6 semaines). (voir § 4.2 RCP- tableaux du nombre de comprimés à utiliser en fonction de la surface corporelle). Adaptations de doses possibles de 30mg/m²/jour (PNN 0,5-1G/L et plaquettes 50-100 G/L) à 20 mg/m²/jour (PNN < 0,5 G/L et plaquettes < 50G/L) en fonction de la tolérance (§ 4.2 RCP).

- IR :**
- si 30 ml/min < ClCr < 70 ml/min : réduction de dose à 50%
 - si ClCr < 30 ml/min : contre-indication
- IH :** à prendre avec précaution (pas de données disponibles)

Modalités de prise : 1 prise/jour
à heure fixe, pendant ou en dehors d'un repas
Comprimé à avaler en entier, sans être écrasé

- En cas d'oubli ou de vomissement:** ne pas prendre la dose manquée ou de nouvelle dose et ne pas doubler la prise suivante. Poursuivre le traitement à l'heure et à la dose habituelles de la prise suivante. Le noter dans le carnet de suivi⁴.

SURVEILLANCES SPÉCIFIQUES ^{1,3}

◆ NFS, plaquettes	◆	Surveillance hebdomadaire tout le long du traitement (risque de myélosuppression et d'aplasie médullaire)
◆ Fonction rénale	◆	Surveillance régulière
◆ Affections auto-immunes	◆	Surveillance étroite de la survenue de signes d'hémolyse.
◆ Dermatologique	◆	Risque d'aggravation ou de poussée de lésions dermatologiques cancéreuses préexistantes, ou encore d'apparition de nouvelles lésions dermatologiques cancéreuses pendant ou après le traitement.
◆ Syndrome de lyse tumorale	◆	Surveillance biologique indispensable chez les patients avec une importante masse tumorale. Traitement préventif au cours des 2 premières cures : hyperhydratation, hypouricémiants
◆ Patients âgées de 75 ans et plus	◆	Surveillance étroite pendant le traitement (données limitées dans cette population)
◆ Contraception	◆	Hommes et femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après la dernière prise.
◆ Grossesse/allaitement	◆	Traitement contre-indiqué pendant la grossesse ; interrompre l'allaitement pendant le traitement
◆ Intolérance ou allergie	◆	Traitement non recommandé si maladie rare héréditaire telle qu'une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse
Contre-indication	Vaccins vivants atténués	⚠ Risque de maladie vaccinale généralisée. Contre – indication également pendant les 6 mois à 1 an suivant l'arrêt du traitement
Association déconseillée	Pentostatine	⚠ Majoration du risque de toxicité pulmonaire pouvant être fatale
	Olaparib	⚠ Risque de majoration de l'effet myélosuppresseur du cytotoxique
	Phénytoïne, fosphenytoïne	⚠ Risque de survenue de convulsions ou perte d'efficacité du cytotoxique
	Inhibiteurs du captage de l'adénosine (ex: dipyridamole)	⚠ ↘ Efficacité du fludarabine
Précaution d'emploi	Cytarabine	⚠ ↗ C° et de l'exposition intracellulaire du métabolite actif de la cytarabine dans les cellules leucémiques
	Antivitamines K	⚠ Risque thrombotique et hémorragique
A prendre en compte	Résines chélatrices (colestyramine, sévélamer...), antiacides gastriques, topiques gastro-intestinaux	⚠ ↘ Absorption intestinale de l'acétate d'abiratéron (inefficacité) ; Respecter un intervalle minimum de 2h entre les prises
	Immunosuppresseurs <i>Ciclosporine, évérolimus, tacrolimus...</i>	⚠ Immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération
	Flucytosine	⚠ Risque de majoration de la toxicité hématologique
	Laxatifs (macrogol)	⚠ ↘ Absorption intestinale du fludarabine (inefficacité) → Respecter un intervalle minimum de 2h entre les prises
	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) 1,5

Toxicité	Conduite à tenir
Gastro-intestinale	
Nausées, vomissements, perte d'appétit	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement antiémétique (forme lyoc ou suppositoire) ± réhydratation selon sévérité (voir fiche d'aide à la prise en charge des nausées et vomissements ⁴). Avis spécialiste pour adaptation du traitement ou suspension si <u>grade ≥ 2</u> (≥ 3-5 vomissements/j, ↘ des prises alimentaires sans perte significative de poids, déshydratation ou malnutrition). Si il s'agit d'un problème clinique persistant voir avec le spécialiste en oncologie pour passage à la forme IV.
Diarrhée	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). 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 adaptation du traitement ou suspension si <u>grade ≥ 2</u> (augmentation de nombre de 4 à 6 selles ou plus/jr par rapport à l'état habituel) + surveillance (NFS, fièvre).
Stomatites	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 ⁴). Avis spécialiste pour adaptation du traitement ou suspension si <u>grade ≥ 2</u> (douleur, énanthème diffus, ulcération confluyente, alimentation liquide)
Neurologique	
Neuropathies périphériques	Surveillance adaptée. Traitement symptomatique par antalgique ± antiépileptique ± antidépresseur. Avis spécialiste pour adaptation du traitement ou suspension si <u>grade ≥ 2</u> (douleur modérée ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne)
Infections et infestations	
Infections/infections opportunistes/pneumonies	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.
Affections vasculaires	
Hémorragie, ecchymoses	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Surveillances clinique et biologique. Avis médical en cas de saignement important. Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> (50 G/L < Plaquettes < 75 G/L)
Troubles généraux	
Œdèmes périphériques	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). En cas de prise de poids rapide et inattendue, la mise en place d'un traitement symptomatique peut être nécessaire (diurétiques). Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> (écart maximal > 10 à 30 % en volume ou en circonférence entre les membres ; comblement franc d'une partie anatomique ; comblement des plis cutanés ; modification franche du contour anatomique habituel ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne)



Voir la « fiche Patient » correspondante pour les conseils spécifiques à donner aux patients
D'autres EI peuvent survenir : fièvre, fatigue, faiblesse, troubles oculaires, toux, anorexie, éruptions cutanées ...
(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 27/04/2022) : 1 - [RCP](#) ; 2 - [RSP ANSM](#) ; 3 – Dossier du CNHIM Juillet-Août 2020 ; 4 - [Thésaurus IM de l'ANSM 10/2020](#) ; 5 - 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