



MÉCANISME D'ACTION ET INDICATIONS AMM¹

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 ¹

PRESCRIPTION ET DISPENSATION ²

- 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 & MODALITÉS DE PRISE ¹

- 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 suivi⁴.
- **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 suivi⁴.

SURVEILLANCES SPÉCIFIQUES ¹

◆ NFS	Surveillance hebdomadaire en début de traitement puis régulièrement en fonction de la tolérance et de la réponse observée <ul style="list-style-type: none"> - LMC : <i>si leucocytes (GB) < 2,5 G/L ou plaquettes < 100 G/L</i>, interruption du traitement et reprise du traitement si numération normale - TE : ajustement de la dose pour maintenir <i>plaquettes < 600 G/L et GB > 4 G/L</i> - PP : ajustement de la dose pour maintenir <i>hématocrite < 45% et plaquettes < 400 G/L</i>
◆ Fonction rénale	Surveillance régulière de la créatininémie, uricémie, uricémie et de la diurèse. 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...).
◆ 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 et jusqu'à 6 mois après la dernière prise pour les femmes et 3 mois pour les hommes.
◆ Grossesse/Allaitement	Traitement contre-indiqué pendant la grossesse ; interrompre l'allaitement pendant le traitement.
◆ Intolérance ou allergie	Traitement déconseillé en cas d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou de syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse
Contre-indication	Vaccin antiamarile (<i>fièvre jaune</i>)	⚠ Pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après son arrêt. Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle.
Association déconseillée	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
Précaution d'emploi	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
A prendre en compte	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 : 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 de la peau et du tissu sous-cutané	
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 ⁴ . Avis spécialiste si 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)
Affections du système nerveux	
Céphalées, fatigue	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Céphalées : traitement symptomatique avec antalgiques de palier I ou II. Avis spécialiste si grade ≥ 2 (douleur modérée ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne ; voir § 4.2 du RCP) . Fatigue : surveillances biologique et clinique. Avis spécialiste si grade ≥ 2 (fatigue ne cédant pas avec le repos ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne ; voir § 4.2 du RCP) .
Neuropathies périphériques	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Surveillance adaptée. Traitement symptomatique par antalgique ± antiépileptique ± antidépresseur. Avis spécialiste si grade ≥ 2 (douleur modérée ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne ; voir § 4.2 du RCP) .
Affections gastro-intestinales	
Effets digestifs : constipation, diarrhées, nausées, vomissements, perte d'appétit	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). En cas de constipation : traitement symptomatique (laxatifs ± probiotiques en prévention des récives). Surveillance du transit. Avis spécialiste si 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) . En cas de diarrhée : 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 si grade ≥ 2 (+ 4 à 6 selles/j par rapport à l'état habituel ; voir § 4.2 du RCP) + surveillance (NFS, fièvre) . En cas de nausées/vomissements : traitement antiémétique ± réhydratation selon sévérité (voir fiche d'aide à la prise en charge des nausées et vomissements ⁴). Avis spécialiste si grade ≥ 2 (≥ 3-5 vomissements/j, ↘ des prises alimentaires sans perte significative de poids, déshydratation ou malnutrition ; voir § 4.2 du RCP)
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 ⁴). Avis spécialiste si grade ≥ 2 (douleur, érythème, ulcération non confluyente, alimentation solide ; voir § 4.2 du RCP)
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Anémie, leucopénie, thrombopénie	Surveillances biologique et clinique adaptées (voir page 1). Avis spécialiste si GB < 2,5 G/L ou plaquettes < 100 G/L (LMC), plaquettes > 600 G/L et GB < 4 G/L (TE) ou hémocrite > 45% et plaquettes > 400 G/L (PP) (voir § 4.2 du RCP)



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 ou www.omedit-paysdelaloire.fr