



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

Agent alkylant



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

Traitement, en monothérapie ou en association, en 2<sup>ème</sup> ligne :

- du cancer de l'ovaire
- du cancer bronchique à petites cellules

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

- **Gélules** violettes dosées à 100 mg
- Boîtes de 25, 30 ou 100 gélules
- Contient du lactose (contre-indication en cas d'intolérance)
- Conservation à température ambiante, ne pas déconditionner dans un pilulier

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

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




Posologie usuelle recommandée :

- **En monothérapie** : dose habituelle de **260 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>/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.







 Pas d'adaptation à la fonction rénale ou hépatique.

**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 oubliée, prendre la prise suivante à l'heure habituelle et le noter dans le carnet de suivi <sup>5</sup>

En cas de vomissement => ne pas prendre de nouvelle dose, prendre la prise suivante à l'heure habituelle, le noter dans le carnet de suivi <sup>5</sup>

## SURVEILLANCES <sup>1, 3, 4</sup>


- ◆ NFS  Systématiquement avant chaque cure pour rechercher une éventuelle atteinte de la fonction hématopoïétique de la moelle osseuse ; Retarder le traitement jusqu'à normalisation si **PNN < 1,5 G/L** et/ou **plaquettes entre 75 et 100 G/L**.
- ◆ Fonctions neurologiques  Bilan neurologique régulier
- ◆ Fonction hépatique (PAL)  Régulièrement
- ◆ Fonction rénale 
- ◆ INR  Contrôle plus fréquent des INR si association avec un AVK
- ◆ Grossesse et allaitement  Contre-indication => test de grossesse avant traitement ; Contraception efficace (hommes et femmes en âge de procréer).

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse
<b>Contre-indication</b>	<b>Phénytoïne et Fosphénytoïne à visée prophylactique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↘ de l'absorption digestive de la (fos)phénytoïne : risque de convulsions (<b>toxicité</b>).</li> <li>↗ de la toxicité de l'altrétamine par augmentation du métabolisme hépatique (<b>toxicité</b>).</li> </ul>
	<b>Vaccin vivants atténués</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle jusqu'à 6 mois après l'arrêt de l'altrétamine (<b>toxicité</b>).</li> <li>Utilisation d'un vaccin inactivé si existant (voir calendrier vaccinal).</li> </ul>
<b>Association déconseillée</b>	<b>Pyridoxine (vitamine B6)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↘ de l'efficacité de l'altrétamine (<b>inefficacité</b>).</li> </ul>
	<b>Olaparib</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Risque ↗ effet myélosuppresseur du cytotoxique (<b>toxicité</b>).</li> </ul>
<b>Précaution d'emploi</b>	<b>Phénytoïne et Fosphénytoïne, en cas de traitement antérieur à la chimiothérapie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↘ absorption digestive de la (fos)phénytoïne : risque de convulsions (<b>toxicité</b>). Associer une benzodiazépine anticonvulsivante.</li> </ul>
	<b>Antivitamines K</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↗ risque thrombotique et hémorragique au cours des affections tumorale + possible interaction AVK - altrétamine (<b>toxicité</b>).</li> </ul>
<b>A prendre en compte</b>	<b>Immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus...)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↗ Immunodépression avec risque de lymphoprolifération (<b>toxicité</b>).</li> </ul>
	<b>Flucytosine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Risque ↗ toxicité hématologique (<b>toxicité</b>).</li> </ul>
	<b>Phytothérapie, tisanes, huiles essentielles</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles (exemple : base Hedrine).</li> </ul>

 **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, 5**

Toxicité	Prévention et conduite à tenir
<b>Gastro-intestinale</b>	
Nausées, vomissements, perte d'appétit	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement antiémétique et réhydratation selon la sévérité (voir fiche gestion des EI 4). <b>Grade ≥ 2 (&gt; 3 à 5 vomissements/j, ↘ apports alimentaires, déshydratation ou malnutrition)</b> : avis spécialiste pour adaptation ou arrêt.
<b>Hématologique</b>	
Anémie, leucopénie, thrombopénie	Surveillance adaptée (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 <b>PNN &lt; 1,5 G/L</b> et/ou <b>plaquettes entre 75 et 100 G/L</b> .
<b>Neurologique</b>	
Troubles neurologiques, neuropathies périphériques	Surveillance adaptée (voir page 1). Fréquents si utilisation prolongée mais réversibles : arrêt possible pendant 15 jours et reprise à posologie réduite sur avis spécialiste. Éviter la pyridoxine pour diminuer la neurotoxicité (voir interactions). Prudence en cas de conduite de véhicule.
<b>Générale</b>	
Fatigue	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Prudence recommandée en cas de conduite de véhicules.

 **D'autres EI peuvent survenir : diarrhées, augmentation des PAL, augmentation de la créatininémie, rash, prurit, alopecie, 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.**

**Voir la « fiche patient » correspondante pour les conseils spécifiques à donner aux patients**

Pour plus d'information, se reporter aux sources suivantes (consultées le 29/01/2021) : 1 - [RCP](#) ; 2 - [RSP ANSM](#) ; 3 - [Thésaurus IM de l'ANSM 10/ 2020](#) ; 4 - [CRPV Nantes](#) ; 5 - 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)