



MÉCANISME D'ACTION ET INDICATIONS AMM ¹

Agent
alkylant

- Cytotoxique : **agent alkylant bifonctionnel** lié à l'inhibition de plusieurs étapes de la synthèse des acides nucléiques ainsi qu'à l'inhibition de la réparation des cassures de brin dans les chaînes d'ADN
- Indications : traitement palliatif ou d'appoint, utilisé en monothérapie ou en association avec une radiothérapie et/ou la chirurgie dans le cadre d'une polychimiothérapie, pour des **tumeurs cérébrales** (primitives ou métastatiques), **cancer bronchique à petites cellules**, **maladie de Hodgkin** (résistante à la chimiothérapie combinée conventionnelle), **mélanome malin** (métastatique), **lymphome non hodgkinien**

PRÉSENTATION ET CARACTÉRISTIQUES ¹



- Gélule bleue dosée à **40 mg**
- Flacon de 5 gélules
- Conservation à température ambiante
- Ne pas déconditionner dans un pilulier
- Port de gants lors de la manipulation et lavage des mains après manipulation (voir § 4.4 du RCP)

PRESCRIPTION ET DISPENSATION ²

- **Prescription hospitalière** (liste I) réservée aux spécialistes et services d'oncologie médicale, de cancérologie, d'hématologie ou de maladie du sang
- Surveillance particulière pendant le traitement
- Dispensation en pharmacies hospitalières (rétrocession)



POSITIVITÉ & MODALITÉS DE PRISE ¹

Posologie usuelle recommandée : **120 à 130 mg/m² toutes les 6 à 8 semaines** (ou une dose fractionnée répartie sur 3 jours, par exemple 40 mg/m²/jour) ; traitement discontinu.

La dose ne doit pas dépasser 130 mg/m² et la dose cumulée maximale de 1 000 mg/m² ne doit pas être dépassée

Adaptations possibles (voir § 4.2 du RCP) : Chez les patients avec une insuffisance médullaire, réduction de dose à 100 mg/m² toutes les 6 semaines chez les patients. Réduction de la posologie en cas de traitement entraînant une dépression médullaire, en présence d'une leucopénie (GB < 3 G/L) ou d'une thrombopénie (plaquettes < 75 G/L).



- IR **légère, modérée** ou **sévère** : utiliser avec prudence (sécurité et efficacité non établies)



- IH **légère, modérée** ou **sévère** : utiliser avec prudence (sécurité et efficacité non établies)

Modalités de prise : 1 prise toutes les 6 à 8 semaines à **heure fixe, de préférence au coucher ou 3 h après un repas**

- **En cas d'oubli** : prendre la dose manquée dès que possible. Poursuivre le traitement à l'heure et à la dose habituelles du protocole (ne pas doubler la dose). 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 le doubler. Le noter dans le carnet de suivi⁴.

SURVEILLANCES SPÉCIFIQUES ¹

◆ NFS	⇒ Surveillance biologique à intervalles rapprochés pendant le traitement (de préférence toutes les semaines pendant au moins 6 semaines après une dose) en raison de la toxicité hématologique retardée et cumulative.
◆ Fonctions hépatique et rénale	⇒ Surveillance biologique périodique.
◆ Fonction pulmonaire	⇒ Explorations fonctionnelles respiratoires fréquemment pendant le traitement (risque de toxicité pulmonaire dose dépendante).
◆ Contraception/Fertilité	⇒ Hommes et femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et durant les 6 mois qui suivent la dernière prise. Ils doivent également être informés du risque d'atteinte des gamètes et des moyens de les préserver avant le début du traitement (voir § 4.4 RCP).
◆ 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	Vaccins vivants atténués	↔ Pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après son arrêt
Association déconseillée	Phénytoïne, fosphénytoïne	↔ Risque de convulsions par ↓ de l'absorption digestive des antiépileptiques ou risque toxicité/inefficacité de la lomustine par ↑ de son métabolisme
	Cimétidine (≥ 800 mg/j)	↔ Toxicité médullaire accrue (inhibition du métabolisme de la lomustine)
	Olaparib	↔ Risque de majoration de l'effet myélosuppresseur de la lomustine
Précaution d'emploi	Antiacides gastriques, résines chélatrices (colestyramine, sévélamer...), topiques gastro-intestinaux	↔ ↓ Absorption intestinale de la lomustine (inefficacité) → Respecter un intervalle minimum de 2h entre les prises
	Anti-vitamines K (warfarine...)	↔ Augmentation du risque thrombotique et hémorragique au cours des affections tumorales ± interaction → Contrôle plus fréquent de l'INR
A prendre en compte	Immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus...)	↔ Immunodépression excessive avec risque de syndrome lymphoprolifératif
	Flucytosine	↔ Risque de majoration de la 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	Conduite à tenir
Affections gastro-intestinales	
Effets digestifs : diarrhée, nausées, vomissements, perte d'appétit	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). 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 <u>grade ≥ 2</u> (augmentation de 4 à 6 selles/j par rapport à l'état habituel) + 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 <u>grade ≥ 2</u> (≥ 3-5 vomissements/j, ↓ des prises alimentaires sans perte significative de poids, déshydratation ou malnutrition).
Stomatite	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 <u>grade ≥ 2</u> (douleur, énanthème, ulcération non confluyente, alimentation solide).
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Anémie, leucopénie, neutropénie, thrombopénie	Surveillance biologique et clinique adaptées (voir page 1 et fiche patient). Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> (Hb < 10 g/dL, GB < 3 G/L, PNN < 1,5 G/L, plaquettes < 75 G/L)



D'autres EI peuvent survenir : atteinte rénale, fibrose pulmonaire, infertilité irréversible, signes neurologiques (apathie, confusion, désorientation...), troubles de la fonction hépatique... (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