



Fiche d'aide à la délivrance de chimiothérapie destinée aux professionnels de santé

PROCARBAZINE - NATULAN®

Présentation

Classification médicamenteuse	Dosage	Photographies
Médicament cytotoxique : alkylant dérivé de la méthylhydrazine	50 mg	

Indications AMM

Chez l'adulte :

- **Lymphome Hodgkinien**
- **Lymphome malin non Hodgkinien**, formes ganglionnaires et viscérales
- **Cancer du poumon à petites cellules**
- **Tumeurs cérébrales**

principalement en association à d'autres médicaments antinéoplasiques

En pédiatrie : lymphome Hodgkinien chez les enfants de 2 à 18 ans en association à d'autres médicaments antinéoplasiques.

D'autres indications hors AMM peuvent parfois être proposées

Posologie - Mode d'administration

Une prise par jour, à heure fixe, pendant ou en dehors du repas			
---	--	--	--

Posologie :

- en monothérapie, posologie progressive à 50 mg le 1^{er} jour puis augmentation de 50 mg /jour pour atteindre une posologie de 150 à 200 mg/m² x1/jour
- en association, 100 à 150 mg/m² x1/jour pendant 5 à 14 jours tous les 21 à 42 jours
- **en pédiatrie**, 100 mg/m² x1/jour pendant 7 à 14 jours tous les 21 à 28 jours [CNHIM]
- Adaptations de doses possibles en fonction du protocole de chimiothérapie utilisé, de l'état fonctionnel de la moelle osseuse, des précédents cycles de radiochimiothérapie et de la tolérance.
- En cas d'oubli : ne pas prendre la prise omise, mais attendre la prise suivante
- En cas de vomissement : ne pas prendre de prise supplémentaire, mais attendre la prise suivante.
- Gélules à avaler entières avec un verre d'eau, sans être ni ouvertes, ni dispersées, ni mâchées
- Gélules à prendre à heure fixe au moment ou en dehors d'un repas
- Conservation < 25°C, ne pas déconditionner les gélules dans un pilulier

Conditions de prescription et délivrance

Disponible en **pharmacie de ville**

Effets indésirables

Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance/Prévention
Hématologique			



Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance/Prévention
Leuco-neutropénie	FREQUENT	1-2	Toxicité dose-dépendante, non cumulative ; apparaît après 2 à 4 semaines et dure environ 2 semaines. N'entrave pas habituellement la poursuite du traitement. Surveillance de la NFS régulière : 2 fois par semaine. Arrêt du traitement si PNN < 1G/L, ou plaquettes < 50 G/L, ou hémoglobine < 8 g/dL
Infections intercurrentes			
Thrombopénie			
Anémie	TRES RARE		
Gastro-Intestinale			
Nausées, vomissements	TRES FREQUENT	1	Surveillance de la perte de poids. Alimentation i) fragmentée en plusieurs repas légers, ii) liquide et froide et iii) moins grasse, sans friture ou épices. Prescription possible de traitements antiémétiques.
Diarrhées ou constipation			<i>Diarrhées</i> : Alimentation pauvre en fibres avec féculents, carotte, banane et éviter fruit et légumes crus, laitage, café et alcool. Hydratation abondante (prudence chez sujet > 80 ans). Prescription possible de traitements anti-diarrhéiques. Arrêt du traitement si > 4 selles / jour <i>Constipation</i> : Alimentation adaptée riche en fibres et hydratation abondante. Exercice physique régulier. Prescription possible de traitements laxatifs.
Anorexie			
Stomatite			<i>Stomatite</i> : Alimentation adaptée en évitant les aliments acides, qui collent et très salés. En prévention, utilisation d'une brosse à dent souple, d'un bain de bouche avec bicarbonate de sodium sans adjonction d'autres produits et éviter les bains de bouches avec menthol. En curatif, prescription possible de bains de bouche avec bicarbonate et antifongique, et de topiques anesthésiants
Hypersensibilité			
Syndrome pseudo-grippal	TRES FREQUENT		
Rash cutané, prurit,			En début de traitement. Impose l'arrêt du traitement pour les rashes cutanés
Hyper éosinophilie	FREQUENT		
Stérilité			
Azoospermie	TRES FREQUENT		<i>Azoospermie</i> parfois définitive, proposer une évaluation de la fertilité ainsi qu'un recueil de sperme.
Troubles du cycle, aménorrhée			
Neurologique			
Somnolence, confusion, agitation, céphalées, troubles du sommeil, hallucinations, état dépressif	FREQUENT		<i>Somnolence</i> : Prudence chez les personnes âgées, les patients sous agents psychotropes ou consommant de l'alcool
Neuropathies périphériques, paresthésies	FREQUENT		
Cutanée :			



Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance/Prévention
Alopécie	FREQUENT	modérée	
Générale			
Asthénie	FREQUENT		Activités indispensables et celles qui procurent un bien-être à privilégier, activité sportive adaptée et régulière à encourager.
Effet antabuse	RARE		Consommation d'alcool non recommandée.
Pulmonaire			
pneumopathie interstitielle	FREQUENT		Surveillance toux et dyspnée, consultation médicale si majoration des symptômes (rapportée uniquement au cours du premier ou du second cycle de traitement associant méchloréthamine, vincristine, procarbazine et prednisone MOPP)

Populations particulières et recommandations

Insuffisance hépatique : Métabolisation hépatique et érythrocytaire. Instauration du traitement en milieu hospitalier en cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère.

Insuffisance rénale : Elimination rénale. Instauration du traitement en milieu hospitalier en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée. Surveillance de la fonction rénale hebdomadaire. Contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère.

Patients âgés : aucune recommandation. Surveillance accrue de la toxicité neurologique (cf. effets indésirables)



Bilan biologique

NFS, plaquettes 2 fois par semaine, bilans hépatique et rénal réguliers



Grossesse et allaitement

Contraception obligatoire chez les femmes et les hommes pendant le traitement (passage transplacentaire de la procarbazine à des concentrations suffisantes pour induire une fœtotoxicité) Allaitement contre-indiqué

Métabolismes et transporteurs

	3A4/5	2A6	2C19
Substrat			
Inducteur			
Inhibiteur			
	Voie métabolique majeure / inhibiteur-inducteur puissant		
	Voie métabolique mineure / inhibiteur-inducteur modéré		

Interactions médicamenteuses majeures

Aucune interaction connue avec les cytochromes P450 et transporteurs

Autres interactions, non pharmacocinétiques

Avec des médicaments à marge thérapeutique étroite :

Anti-vitamines K	Conseil(s) : Augmentation du risque thrombotique et hémorragique, contrôler l'INR
------------------	---

Phénytoïne, fosphénytoïne	Conseil(s) : Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne par le cytotoxique, ou risque de perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne
Immunosuppresseurs : ciclosporine, tacrolimus...	Conseil(s) : Risque d'immunosuppression excessive avec risque de lymphoprolifération
Avec les vaccins :	
Vaccin contre la fièvre jaune	Conseil(s) : Association contre-indiquée , risque de maladie généralisée
Vaccins vivants atténués	Conseil(s) : Association déconseillée, prescription d'un vaccin inactivé lorsqu'il existe
Autres :	
Médicaments contenant de l'alcool	Conseil(s) : Déconseillé. Effet antabuse (chaleur, rougeurs, vomissements, tachycardie)
Dépresseurs du système nerveux central : antihistaminiques H1, barbituriques, benzodiazépines, clonidine et apparentés, hypnotiques, dérivés morphiniques, neuroleptiques, anxiolytiques, etc.	Conseil(s) : Prudence en cas de conduite d'automobile ou d'utilisation de machines et chez les personnes âgées
Adrénaline, noradrénaline	Conseil(s) : A prendre en compte, risque d'augmentation de l'action pressive
Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : carbamazépine, phénobarbital, primidone	Conseil(s) : A prendre en compte, augmentation des réactions d'hypersensibilité par augmentation du métabolisme de la procarbazine

Interactions avec la phytothérapie

Certaines plantes et ou aliments peuvent interagir avec ce traitement. Néanmoins, les niveaux d'interactions dépendront de l'exposition. La quantité consommée, la fréquence, une supplémentation dépassant l'usage culinaire habituel, devront être pris en compte.

Effet antabuse : aliments et boissons contenant de l'alcool. Déconseillé

La procarbazine est un inhibiteur modéré de mono-amine oxydase. Les aliments riches en Tyramine sont à éviter (risque d'interactions avec de possibles réactions hypertensives graves) : certains fromages, poissons et charcuterie fermentée, choucroute... (liste non exhaustive). Niveau de preuve cependant limité ; à discuter avec médecin avant une exclusion définitive de ces aliments.

Favorisant une immunodépression : olivier

