SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE
ONCOLIEN®

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

ENASIDENIB - IDHIFA®

Présentation

Classification médicamenteuse	Dosage	Photographies
Cytotoxique : inhibiteur de l'isocitrate deshydrogénase II	50 mg , 100 mg	

Indications AMM

Critères d'octroi AAC (accès compassionnel) : absence AMM au 11/09/2022

- **Renouvellement de traitement chez les patients préalablement traités par enasidenib et pour lesquels l'efficacité et à la sécurité du traitement permettent de justifier sa poursuite**
- Leucémie aiguë myéloïde en monothérapie, en rechute ou réfractaire, IDH 2 positive, en rechute cytologique confirmée :
- A partir de la 3ème ligne pour les patients éligibles à une chimiothérapie d'induction en vue d'une allogreffe (patients ayant reçu une 1ère ligne de traitement incluant un protocole d'induction à la greffe à base d'anthracycline + aracytine et une 2nde ligne de traitement incluant un traitement de re-induction ou un agent hypométhylant)
- A partir de la 2ème ligne pour les patients non éligibles à une chimiothérapie d'induction en vue d'une allogreffe (patients ayant reçu un agent hypométhylant)

Posologie - Mode d'administration

Une prise par jour, à heure fixe, pendant ou en dehors d'un repas	
En continu	

- Posologie : **100 mg x 1/jour**
- Adaptation posologique jusqu'à 50 mg/jour en fonction de la tolérance
- En cas d'oubli : prendre la dose en cas d'oubli < 12h
- En cas de vomissement **immédiatement** après la prise : prendre une nouvelle dose
- Comprimés **à avaler entiers** avec un verre d'eau, sans les mâcher, sucer ou croquer.
- Comprimés à prendre, **à heure fixe**, pendant ou en dehors d'un repas
- Conservation < 25°C, ne pas déconditionner les comprimés dans un pilulier

Conditions de prescription et délivrance

- Disponible en **rétrocession**
- **Prescription hospitalière** réservée aux médecins spécialisés en hématologie ou médecins compétents en maladies du sang.
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement : *Surveillance hématologique (NFS) et biologique avant le traitement et 1 fois toutes les 2 semaines minimum pendant les 3 premiers mois de* traitement *pour rechercher un syndrome de lyse tumorale ou une leucocytose (risque de syndrome de différenciation avec prolifération et différenciation de cellules myéloïdes).*

Effets indésirables

Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance/Prévention

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com

Hématologiques			
Syndrome de dédifférenciation Leucocytose	TRES FREQUENT	1 à 4	Survenu entre le 10ème jour et dans les 5 premiers mois de traitement. Surveillance de la survenue des différents symptômes évocateurs : dyspnée, fièvre, lymphadénopathies, douleurs osseuses, prise de poids rapide, insuffisance rénale Prescription possible de corticoïdes. Arrêt de l'enasidenib si persistance des symptômes > 48h En cas de leucocytose, prescription possible d'hydroxyurée. Arrêt de l'enasidenib en l'absence d'amélioration sous hydroxyurée
Gastro-intestinales			
Nausées, vomissements	TRES FREQUENT	1 à 4	Surveillance de la perte de poids. Alimentation i) fragmentée en plusieurs repas légers, ii) liquide et froide, iii) moins grasse, sans friture ou épices. Prescription possible de traitements antiémétiques.
Diarrhées	TRES FREQUENT	1 à 4	Alimentation pauvre en fibre avec féculents, carotte, banane et éviter fruit et légumes crus, laitage, café et alcool. Hydratation abondante. Prescription possible de traitements anti-diarrhéiques.
Métaboliques			
Syndrome de lyse tumorale	FREQUENT	1 à 4	Patients à risque : masse tumorale élevée, comorbidités, anomalie de la fonction rénale Symptômes : nausées, vomissement, diarrhée, crampes ou contractions musculaires, mictions moins fréquentes, confusion, crises épilepsies… Surveillance par un bilan biochimique (potassium, acide urique, phosphore, calcium et créatinine). Hydratation abondante. Prescription possible d'agents hypo-uricémiants.
Hyperbilirubinémie	TRES FREQUENT	1 à 4	Surveillance par un bilan hépatique régulier. Adaptation à 50 mg par jour si bilirubinémie > 3N pendant 2 semaines consécutives.
Hypocalcémie, Hypokaliémie, Hypophosphorémie	TRES FREQUENT	Très Fréquent 1 à 4	Surveillance par un bilan biologique régulier.
Respiratoires			
Œdème pulmonaire, Syndrome de détresse respiratoire aigu	FREQUENT		
Généraux			
Dysgueusie	TRES FREQUENT	1 à 2	Alimentation tiède ou froid, ustensile de cuisine métallique à éviter
Diminution de l'appétit	TRES FREQUENT	1 à 4	Repas fractionnés en plusieurs prise de petite quantité

Populations particulières et recommandations

- **Insuffisance hépatique :** En l'absence de donnée, prudence en cas d'insuffisance hépatique sévère.
- **Insuffisance rénale :** Aucune adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée. En l'absence de données, prudence en cas d'insuffisance rénale sévère.

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com

- **Patients âgés :** Aucun ajustement posologique chez les patients âgés
- **Population pédiatrique :** Aucune donnée disponible

Bilan biologique

Surveillance NFS, bilan biochimique (potassium, acide urique, phosphore, calcium et créatinine), bilan hépatique

Grossesse et allaitement

Contraception obligatoire chez l'homme et la femme pendant le traitement et 1 mois après l'arrêt

Surveillance clinique

Surveillance des symptômes associés au risque de syndrome de différenciation : dyspnée, fièvre, lymphadénopathies, douleurs osseuses, prise de poids rapide, insuffisance rénale

Métabolismes et transporteurs

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	3A4/5	UGT1A1	UGT1A9	UGT1A3	UGT1A4	P-gp	BCRP	OCT2	OATP1
Substrat															
Inducteur							!								
Inhibiteur							!								

	Voie métabolique majeure / inhibiteur-inducteur puissant
	Voie métabolique mineure / inhibiteur-inducteur modéré
!	Compte-tenu du double profil du DCI ENASIDENIB (inhibiteur ou inducteur selon la littérature), l'impact sur le médicament « substrat » doit être évalué avec précaution, en particulier si l'index thérapeutique du substrat est étroit. Un suivi thérapeutique pharmacologique du substrat peut être recommandé s'il existe.

Interactions médicamenteuses majeures

EFFETS DES AUTRES MÉDICAMENTS SUR LE MÉTABOLISME DE ENASIDENIB :

Avec les inducteurs puissants des cytochromes : diminution des concentrations plasmatiques de l'enasidenib pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique de l'enasidenib

• **IPP** : Omeprazole • **Anti-infectieux** : Rifampicine [1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 3A4/5], Rifabutine [3A4/5] • **Antiépileptiques** : Phenobarbital [1A2], Phenytoine [2C9], Carbamazepine [2C9], Oxcarbazepine [3A4/5], Primidone [3A4/5] • **Autres** : Efavirenz [3A4/5], Bosentan, Dexamethasone [3A4/5]	**Conseil(s) :** Prudence en l'absence de données in vivo

Avec inhibiteurs puissants des cytochromes : augmentation des concentrations plasmatiques de l'enasidenib pouvant majorer les effets indésirables.

• **Antihypertenseurs et antiarythmiques** : Amiodarone [2C9, 2D6, 3A4/5], Diltiazem [3A4/5], Verapamil [3A4/5] • **Antifongiques azolés** : Itraconazole, Ketoconazole, Posaconazole, Voriconazole • **Antibiotiques macrolides** : Clarithromycine, Telithromycine, Erythromycine (sauf Spiramycine) • **Antirétroviraux inhibiteurs de protéases** : Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Boceprevir, Telaprevir • **Autres** : Cimetidine	**Conseil(s) :** Prudence en l'absence de données in vivo

EFFETS DE ENASIDENIB SUR LE MÉTABOLISME D'AUTRES MÉDICAMENTS :

Enasidenib avec d'autres médicaments : Augmentation des concentrations plasmatiques des substrats pouvant majorer leurs effets indésirables

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com

• **Anti-arythmiques** : Verapamil [3A4/5], Flecainide [2D6], Diltiazem [3A4/5], Amiodarone [2C9, 2D6, 3A4/5], Digoxine • **B-bloquants** : Propranolol [1A2], Carvedilol, Metoprolol, Timolol • **Anticoagulant** : Clopidogrel, Prasugrel, Warfarine, Fluindione, Acenocoumarol, Ticagrelor, Rivaroxaban, Dabigatran • **Antipsychotique** : Clozapine, Haloperidol [2D6], Risperidone [2D6] • **Benzodiazépine /hypnotiques** : Zolpidem, Alprazolam • **Antidépresseurs** : Sertraline, Mirtazapine, Amitriptyline, Citalopram, Clomipramine [2D6], Duloxetine, Fluoxetine [2C19, 2D6], Fluvoxamine, Imipramine, Mianserine, Paroxetine [2D6], Venlafaxine • **Antiépileptique** : Valproate de sodium, Phenobarbital [1A2], Phenytoine [2C9], Carbamazepine [2C9] • **Analgésiques** : Codeine, Methadone, Tramadol, Dextromethorphane, Oxycodone, Fentanyl • **Antirétroviraux** : Efavirenz [3A4/5], Nevirapine, Atazanavir, Darunavir, Etravirine, Fosamprenavir, Nelfinavir, Ritonavir [1A2, 3A4/5], Saquinavir • **Contraceptifs** : Desogestrel • **Immunosuppresseurs [3A4, P-gp]** : Ciclosporine, Tacrolimus, Sirolimus, EVEROLIMUS, EVEROLIMUS • **Autres** : Melatonine, Theophylline, TAMOXIFENE, Colchicine	**Conseil(s) :** Prudence en l'absence de données in vivo. Surveillance de l'INR en cas d'association avec un AVK. Contraception mécanique recommandée

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.

Phytothérapie hépatotoxique : Actée à grappes, Boldo, Cannelier de Chine, Chardon à glu, Créosotier, Eupatoire perfoliée, Germandrée petit chêne, Grande consoude, Hoffe, Impila, Jin Bu Huan, Kava Kava, Menthe pouliot, Palmier de Floride, Pelargonium, Persil, Petit houx, Polygonum multiflorum, Prêle, Scutellaire latériflore, Thé, Tusanqi, Tussilage, Levure de riz rouge

Inducteur du CYP3A4 : Ail, Aubépine, Echinacées, Kava Kava, Millepertuis (Hypericum perforatum), Menthe verte, Sauge

Inhibiteur du CYP3A4 : Aloe vera, Citron vert, Chardon Marie, Curcuma, Fenouil, Fenugrec, Fumeterre, Gattilier, Gingembre, Ginkgo biloba, Ginseng, grenade, Gui, Huanglian, Harpagophytum, Jus de pamplemousse, Jus d'orange amere (orange de Seville), Levure de riz rouge, Lin, Mahonia, Menthe poivrée, Myrtille, Olivier, Orthosiphon, Passiflore, Poivre noir, Pomélo, Prêle, Trefle rouge

Inhibiteur de l'UGT : Ginkgo biloba, Chardon Marie, Jus de Noni, Orthosiphon, Poivre noir, Thé, Valériane

Inducteur de l'UGT : Aubépine, Canneberge, Pissenlit, Thé

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com