SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE
ONCOLIEN®

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

MIDOSTAURINE - RYDAPT®

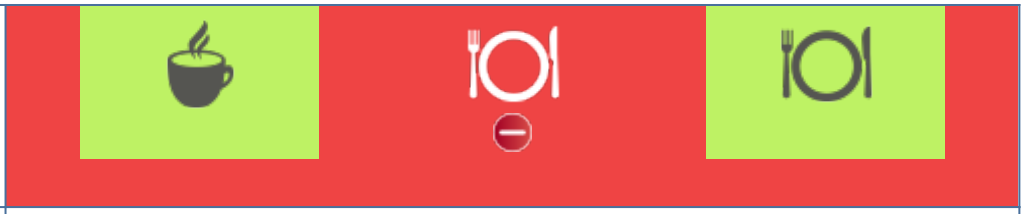
Présentation

Classification médicamenteuse	Dosage	Photographies
Thérapie ciblée : inhibiteurs de tyrosines kinases FLT3 et KIT	25 mg	

Indications AMM

- **Leucémies aiguës myéloïdes (LAM)**, nouvellement diagnostiquées, avec mutation du gène FLT3 (Fms-like tyrosine kinase 3 – présente dans 30 % des LAM)
- en association à une chimiothérapie d'induction associant daunorubicine et cytarabine
- en association à une chimiothérapie de consolidation avec cytarabine haute dose
- en monothérapie en traitement d'entretien en cas de réponse complète
- **Mastocytose systémique, en monothérapie, en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée**
- agressive (MSA)
- associée à une hémopathie maligne non mastocytaire (MS-AHM),
- leucémie à mastocytes (LM)

Posologie - Mode d'administration

2 prises par jour, à heure fixe, pendant les repas	
En continu (monothérapie) ou en discontinu selon le protocole (association)	

- Posologie :
- LAM : **50 mg x 2/jour** (soit 2 capsules x 2 /jour) jusqu'à progression ou une durée max 12 cycles de 28 jours
- Mastocytose : **100 mg x2/jour** (soit 4 capsules x 2 /jour)
- Adaptation de la posologie jusqu'à 25 mg x2/jour (ou 50 mg x2/jour dans la mastocytose), avec ré-augmentation possible à 50 mg 2/jour (ou 100 mg x2/jour dans la mastocytose) après résolution de l'effet indésirable.
- En cas d'oubli : ne pas prendre la prise oubliée, mais attendre la prise suivante.
- En cas de vomissement : ne pas prendre de prise supplémentaire, mais attendre la prise suivante
- Capsules **à avaler entières** avec un verre d'eau, sans être ouvertes, dissoutes ou dispersées. Odeur et saveur des capsules désagréables.
- Capsules **à prendre au cours d'un repas** pour limiter l'apparition de nausées.
- Conservation < 25°C, ne pas déconditionner les capsules dans un pilulier
- Capsules contenant 83 mg d'éthanol.

Conditions de prescription et délivrance

- Disponible en **pharmacie de ville**
- Médicament soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en oncologie, en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie,
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
- Prise en charge : en attente d'un financement définitif prise en charge dans le cadre du dispositif post-ATU.

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

Effets indésirables

Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance/Prévention
Hématologique			
AnémieThrombopénie	FREQUENT	3	Surveillance NFS régulière.
Leucopénie Neutropénie fébrile	TRES FREQUENT	3	Surveillance de la NFS régulière. Arrêt du traitement si PNN < 0,5 G/L (mastocytose). Adaptation de la posologie à 100 mg / jour (mastocytose) après normalisation du bilan (PNN > 1 G/L). Neutropénie fébrile : surveillance des signes d'alertes, notamment fièvre et frissons : consultation médicale si T° > 38,5°C ou > 38°C à deux reprises à une heure d'intervalle
Gastro-Intestinale			
Nausées/Vomissements	TRES FREQUENT	3	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	TRES FREQUENT	3	Observées à la dose de 200 mg/jour. Alimentation pauvre en fibres avec féculents, carotte, banane et éviter fruits et légumes crus, laitage, café et alcool. Hydratation abondante. Prescription possible de traitements anti-diarrhéiques.
Cutanée			
Dermatite exfoliatrice, Sécheresse Photosensibilité	TRES FREQUENT	3	Utilisation d'un savon doux et d'un agent hydratant, séchage par tamponnement. Exposition au soleil à éviter et utilisation d'un écran total.
Cardiaque			
Allongement du QTHypo ou hypertensionOedèmes	FREQUENT		Surveillance ECG, ionogramme sanguin dont kaliémie et tension artérielle à chaque cycle. Adaptation posologique à 50 mg/jour. Surveillance accrue en cas d'antécédents cardiaques du patient. Ne jamais reprendre un cycle à dose pleine que lorsque le QTc est > à 470 ms ; Le reprendre à demi - dose (50 mg/j) si celui-ci est compris entre 470 et 500 ; Au delà de 500 ms, interrompre le cycle en cours et différer le prochain cycle jusqu'à normalisation
Centrale			
Céphalées, Etourdissements, vertiges	TRES FREQUENT	2	Prescription d'antalgiques possible.
Pulmonaire			
Pneumopathie interstitielle et inflammatoire	FREQUENT		Surveillance des signes d'alerte : aggravation d'une toux ou dyspnée. Arrêt du traitement en cas de pneumopathie confirmée
Epanchement pleural			

Populations particulières et recommandations

- Insuffisance hépatique : Métabolisation hépatique importante. Aucune adaptation de la posologie en cas d'insuffisance hépatique, surveillance étroite en cas d'insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale : Aucune adaptation de la posologie.
- Patients âgés : Aucune adaptation de la posologie chez le sujet âgé. L'éligibilité à la chimiothérapie d'induction est un préalable au traitement par midostaurine pour la LAM.

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

Bilan biologique

Surveillance régulière de la NFS, plaquettes, glucose, bilan hépatique, lipase, ionogramme dont potassium

Grossesse et allaitement

Contraception obligatoire chez les femmes (contraception mécanique recommandée) et les hommes durant le traitement et 4 mois après l'arrêt. Test de grossesse nécessaire 7 jours avant l'initiation du traitement. Allaitement contre-indiqué.

Surveillance clinique

Fièvre, infections, apparitions d'œdèmes ECG

Métabolismes et transporteurs

	3A4/5	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	P-gp	BCRP
Substrat	■									
Inducteur	❗	❗		❗	❗					
Inhibiteur	❗	❗		❗	❗					

■	Voie métabolique majeure / inhibiteur-inducteur puissant
	Voie métabolique mineure / inhibiteur-inducteur modéré
❗	Compte-tenu du double profil du DCI MIDOSTAURINE (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

- Avec les inhibiteurs puissants du CYP3A : **augmentation des concentrations plasmatiques de midostaurine, pouvant majorer les effets indésirables**

Antihypertenseurs et antiarythmiques : amiodarone, diltiazem, verapamil **Antifongiques azolés :** fluconazole, kétoconazole, voriconazole, etc. **Antibiotiques macrolides :** clarithromycine, télithromycine, etc. (sauf spiramycine) **Antirétroviraux inhibiteurs de protéase :** indinavir, ritonavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir nelfinavir etc. **Autres:** Cimétidine	**Conseil(s) :** Conseils : Surveillance clinique et pharmacologique en cas d'association.

- Avec les inducteurs puissants du CYP3A : **diminution des concentrations plasmatiques pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique**

Antiépileptiques : carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone **Antibiotiques :** rifampicine, rifabutine **Autres:** enzalutamide, millepertuis, efavirenz, bosentan, dexamethasone (usage systémique)	**Conseil(s) :** **Association contre-indiquée.** Diminution de l'AUC en moyenne de 96% et le métabolite actif de 60% en association avec la rifampicine.

- Avec les médicaments à marge thérapeutique étroite substrats des CYP 1A2, 2D6, 2C8, 2C9, 2C19, 2E1, 3A4, 2B6 et des protéines de transport P-gp, BCRP, OATP1B1 : **augmentation ou diminution des concentrations plasmatiques des substrats pouvant majorer les effets indésirables ou amener à un risque d'échec thérapeutique**

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

Système nerveux • **[1A2, 2C19 ; 3A4 ; 2D6] Antipsychotique :** [1A2, 2C19 ; 3A4] clozapine [2D6] halopéridol, rispéridone • **[1A2] Hypnotique :** mélatonine, zolpidem • **[2B6 ; 2C9 ; 2D6 ; 3A4 ; 2C19 ; 2D6] Antidépresseur** [2B6 ; 2C9] sertraline , [2C19 ; 2D6 ; 3A4] amitriptyline, [2C19] citalopram, [2C9] mirtazapine, [2D6] clomipramine, duloxétine, fluoxétine, fluvoxamine, imipramine, miansérine, paroxétine, venlafaxine... • **[2C9 ; 2C19 ; 3A4] Antiépileptiques:** [2C9 ; 2C19] acide valproïque, phénobarbital, [2C9] phénytoine, [3A4] carbamazepine • **[2D6 ; 3A4] Analgésiques** [2D6] codéine, tramadol, dextrométhorphane, oxycodone, [3A4] fentanyl, [3A4 ; 2D6] méthadone • **Autres** [2B6] bupropion, [3A4] alprazolam	**Conseil(s) :** Inhibiteur et /ou inducteur enzymatique in vitro, absence de données *in vivo*. Prudence en cas d'association

Système cardiovasculaire • **[1A2 ; 2D6 ; 2C9] B bloquants** [1A2 ; 2D6] propranolol, [2C9 ; 2D6] carvedilol, [2D6] métoprolol, timolol • **[1A2 ; 3A4 ; 2D6 ; P-gp ; OATP 1B1] Antiarythmiques** [1A2 ; 3A4] verapamil, [2D6] flécainide, [2D6 ; 3A4] diltiazem, [3A4 ; P-gp] amiodarone, [P-gp ; OATP 1B1] digoxine • **[3A4 ; BCRP ; OATP 1B1] hypocholestérolémiant** [3A4] simvastatine ; [BCRP ; OATP1B1] rosuvastatine, [OATP1B1] ézétimibe, statines • [OATP1B1] valsartan, [P-gp] colchicine	**Conseil(s) :** Inhibiteur et /ou inducteur enzymatique in vitro, absence de données in vivo. Prudence en cas d'association

Anti-infectieux • **[2B6 ; 3A4 ; P-gp] Antiviraux** [2B6 ; 3A4] efavirenz, névirapine, [3A4] atazanavir, darunavir, etravirine, fosamprenavir, nelfinavir, ritonavir, [3A4 ; P-gp] saquinavir, [P-gp] maraviroc **Sang** • **[2B6 ; 3A4 ; 2C9 ; P-gp] Anticoagulant / antiagrégant** : [2B6] clopidogrel, [2B6 ; 3A4] prasugrel, [2C9] anticoagulants coumariniques, [3A4] warfarine, fluindione, acenocoumarol, [3A4] ticagrelor, [P-gp] rivaroxaban, dabigatran	**Conseil(s) :** Inhibiteur et /ou inducteur enzymatique in vitro, absence de données *in vivo*. Prudence en cas d'association

Antinéoplasiques • **[2C9 ; BCRP ; 2C8 ; P-gp] Anticancéreux** [2C9] cyclophosphamide , [BCRP] methotrexate, mitoxantrone, imatinib, irinotecan, lapatinib, topotecan, [P-gp ; 2C8] paclitaxel • **[3A4 ; P-gp] Immunosuppresseurs :** ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, éverolimus • **Autres** [2D6] tamoxifène **Voies digestives** • **[OATP 1B1] Antidiabétiques** glibenclamide, repaglinide • [P-gp] lopéramide, ondansétron, [BCRP] sulfasalazine, **Autres [1A2 ; 2B6 ; 2D6 ; 3A4 BCRP ; OATP1B1 ; P-gp] Autres** [1A2] théophylline, [P-gp] colchicine, cortisol, [OATP1B1] bosentan	**Conseil(s) :** Inhibiteur et /ou inducteur enzymatique in vitro, absence de données in vivo. Prudence en cas d'association

Contraceptifs hormonaux	**Conseil(s) :** Absence de données, contraception mécanique recommandée.

Avec les médicaments allongeant l'intervalle QT :

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

Médicaments hypokaliémiants: diurétiques hypokaliémiants, laxatifs stimulants, corticoïdes, amphotéricine B **Antiarythmiques :** quinidine, amiodarone, sotalol, flécaïnide, propafénone, etc **Antihistaminiques H1** **Anti-infectieux :** cotrimoxazole, erythromycine, kétoconazole, itraconazole, miconazole, moxifloxacine,etc **Neuroleptiques :** amilsupride, chlorpromazine, clozapine,cyamémazine, halopéridol, lévopromazine, loxapine, olanzapine, rispéridone, sulpiride, tiapride, etc **Autres :** antidépresseurs imipraminiques, citalopram, lithium, torémifène, etc	**Conseil(s) :** Surveillance de l'intervalle QT renforcé en cas d'association avec ces médicaments

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.

Inhibiteur du CYP 3A4 : jus de pamplemousse, jus d'orange amère (orange de Séville), Citron vert, Pomélo, Aloe Vera, Chardon Marie, Curcuma, Fenouil, Fenugrec, Fumeterre, Gattilier, Gingembre, Gingko biloba, Grenade, Gui, Harpagophytum, Huanglian, Lin, Mahonia, Menthe poivrée, Myrtille, Olivier, Orthosiphon, Poivre noir, Prêle, levure de Riz rouge, Trèfle rouge

Inducteur du CYP 3A4 : Millepertuis, Ail, Aubépine, Echinacée, Kava Kava, Menthe verte, Sauge

Antioxydants : Thé vert, Sélénium, Vitamines C et E (à forte dose), Desmodium

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