



MÉCANISME D'ACTION ET INDICATIONS AMM ¹

ITK
FLT3, PKC,
VEGFR, KIT



- Thérapie ciblée : **inhibiteur de récepteurs tyrosine kinase** (FLT3, KIT kinase, PDGFR ou VEGFR2 ainsi que la famille sérine/thréonine kinase PKC) entraînant l'arrêt de la croissance et l'apoptose des cellules
- Indications :
 - Traitement des patients adultes présentant une **leucémie aigüe myéloïde (LAM)** nouvellement diagnostiquée avec mutation du gène FLT3, en association à une chimiothérapie d'induction associant daunorubicine et cytarabine et une chimiothérapie de consolidation avec cytarabine haute dose, suivie d'un traitement d'entretien en monothérapie en cas de rémission complète
 - Traitement en monothérapie des patients adultes présentant une **mastocytose systémique agressive (MSA)**, une **mastocytose systémique associée à une autre hémopathie maligne (MS-AHM)** ou une **leucémie à mastocytose (LM)**

PRÉSENTATION ET CARACTÉRISTIQUES ¹



- Capsule molle, de couleur orange, dosée à **25 mg**, portant les inscriptions « PKC NVR »
- Boîte de 56 ou 112 capsules.
- Conservation à température ambiante ; ne pas déconditionner dans un pilulier.

PRESCRIPTION ET DISPENSATION ²

- **Prescription hospitalière** (liste I) réservée aux spécialistes et services d'oncologie médicale ou d'hématologie
- Surveillance particulière pendant le traitement
- Dispensation en pharmacies de ville



Posologies usuelles recommandées :

- LAM : **100 mg/jour**, en **2 doses** séparées de **50 mg/prise**; traitement de J8 à J21 des cycles de chimiothérapies d'induction et consolidation puis tous les jours comme traitement d'entretien (pour les patients en rémission complète) jusqu'à l'allogreffe (interrompre le traitement 48h avant le conditionnement) ou rechute pour une durée maximale de 12 cycles.
- MSA, MS-AHM, LM : **200 mg/jour**, en **2 doses** séparées de **100 mg/prise**; traitement en continu

Adaptations possibles (voir § 4.2 RCP) : en cas d'effets indésirables, interruption du traitement ou réduction à 50 mg par jour (LAM) ou 50 mg 2 fois par jour (MSA, MS-AHM, LM)



- IR ou IH **légère ou modérée** : pas d'ajustement posologique



- IR ou IH **sévère** : absence de données, surveillance étroite

Modalités de prise : 2 prises/jour

à heures fixes (**12 heures d'intervalle**), pendant les repas
Capsules à avaler entières, sans être croquées ou écrasées

- **En cas d'oubli ou de vomissement** : ne pas prendre la dose manquée ou de nouvelle dose et ne pas doubler la prise suivante. Poursuivre le traitement à l'heure et à la dose habituelles de la prise suivante. Le noter dans le carnet de suivi⁴.

SURVEILLANCES SPÉCIFIQUES ¹

◆ NFS	◆ Surveillance régulière, en particulier en début de traitement (risque d'anémie, neutropénie, lymphopénie et thrombopénie)
◆ Fonction cardiaque	◆ Surveillance régulière de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) si cliniquement indiqué Surveillance ECG, ionogramme sanguin dont kaliémie (risque d'allongement de l'intervalle QT)
◆ Fonction respiratoire	◆ Surveillance des symptômes respiratoires (dyspnée, toux, fièvre) afin d'exclure une pneumopathie interstitielle ou d'une pneumopathie inflammatoire. Interruption du traitement si pneumopathie interstitielle ou inflammatoire.
◆ Contraception	◆ Hommes et femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et durant les 4 mois qui suivent la dernière prise.
◆ Grossesse/allaitement	◆ Traitement non recommandé pendant la grossesse (foetotoxique); Test de grossesse nécessaire 7 jours avant l'initiation du traitement; Interrompre l'allaitement pendant le traitement et pendant au moins 4 mois après l'arrêt du traitement.
◆ Alcool	◆ Midostaurine contient de l'éthanol : prudence pour les patients avec des problèmes liés à l'alcool, une épilepsie ou des problèmes de foie.

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse
Contre-indication	Vaccins vivants atténués	⚠ Toxicité hématologique du midostaurine ; avis spécialiste
	<i>Millepertuis</i>	⚠ ↘ Concentration (C°) plasmatique du midostaurine (inefficacité)
	Inducteurs du CYP3A4 <i>Carbamazépine, phénytoïne, rifampicine...</i>	⚠ ↘ C° plasmatique du midostaurine (inefficacité)
Association déconseillée	Inhibiteurs puissants du CYP3A4 <i>Clarithromycine, inhibiteurs de protéase, pamplemousse, posaconazole...</i>	⚠ ↗ C° plasmatique du midostaurine (toxicité) → surveillance du patient si association inévitable
Précaution d'emploi	Antiacides gastriques, résines chélatrices <i>(colestyramine, sévélamer...), topiques gastro-intestinaux</i>	⚠ ↘ Absorption intestinale du midostaurine (inefficacité) → Respecter un intervalle minimum de 2h entre les prises
A prendre en compte	Laxatifs (<i>macrogol</i>)	⚠ ↘ Absorption intestinale du midostaurine (inefficacité) → Respecter un intervalle minimum de 2h entre les prises
	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 de la peau et du tissu sous-cutané	
Dermatite exfoliatrice, photosensibilité, sécheresse	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Traitement par antihistaminique par voie orale ± dermocorticoïde ± produit émoullissant ± traitement des surinfections selon la sévérité. Avis spécialiste si grade ≥ 3 (sécheresse couvrant > 30% de la surface corporelle et associée à un érythème ou un prurit interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ; voir § 4.2 du RCP).
Affections gastro-intestinales	
Constipation ou diarrhée, nausées, vomissements	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). En cas de constipation : traitement symptomatique (laxatifs ± probiotiques en prévention des récives). Surveillance du transit. Avis spécialiste pour suspension du traitement si grade ≥ 3 (constipation interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne) + surveillance (NFS, fièvre). 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 grade ≥ 3 (augmentation de 7 selles ou plus/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 grade ≥ 3 (≥ 6 vomissements/j, apports alimentaires et hydriques insuffisants, nécessitant une sonde de nutrition entérale, une nutrition parentérale totale ou une hospitalisation ; voir § 4.2 du RCP).
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Anémie, leucopénie, neutropénie, thrombopénie	Surveillances biologique et clinique adaptées (voir page 1). Avis spécialiste si neutropénie de grade ≥ 3 (PNN < 1-0,5 G/L ; voir § 4.2 du RCP), thrombopénie de grade ≥ 3 (plaquettes < 50-25 G/L ; voir § 4.2 du RCP) ou d'anémie de grade ≥ 2 (Hb < 10-8 g/dL ; voir § 4.2 du RCP).
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Arthralgie	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Traitement symptomatique selon sévérité (antalgique par voie orale ± usage local). Avis spécialiste si grade ≥ 3 (douleur sévère ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ; voir § 4.2 du RCP).
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Dyspnée	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Surveillances clinique et radiologique adaptées. Avis spécialiste si grade ≥ 3 (essoufflement au repos ; voir § 4.2 du RCP).
Affections vasculaires	
Hypertension ou hypotension artérielle	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Surveillance ; automesure ambulatoire. Traitement symptomatique selon recommandations en vigueur. Avis spécialiste si grade ≥ 3 (PAS ≥ 160 mmHg ou PAD ≥ 100 mmHg ; nécessitant une prise en charge médicale ou hospitalisation ; voir § 4.2 du RCP).
Troubles généraux	
Céphalées, fatigue, vertiges	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Céphalées : traitement symptomatique avec antalgiques de palier I ou II. Fatigue : surveillances biologique et clinique (voir § 4.2 du RCP).
Cédèmes périphériques	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). En cas de prise de poids rapide et inattendue, la mise en place d'un traitement symptomatique peut être nécessaire (diurétiques) (voir § 4.2 du RCP).

D'autres EI peuvent survenir : épistaxis, fièvre, insomnie, infections des voies urinaires, pétéchies, stomatite, ... (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 26/06/2023) : 1 - [RCP](#) ; 2 - [RSP ANSM](#) ; 3 - [Thésaurus IM de l'ANSM 10/2020](#) ; 4 - Fiches « Aide à la prise en charge des EI chimio-induits » et carnet de suivi disponibles sur [www.omeditbretagne.fr](#) ou [www.omedit-paysdelaloire.fr](#)