

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr **RYDAPT**^{MC}

Capsules de midostaurine

à 25 mg

Antinéoplasique

Novartis Pharma Canada inc.
385, boul. Bouchard
Dorval (Québec) H9S 1A9

Date de révision :
2 octobre 2018

Numéro de contrôle de la présentation : 210496

RYDAPT est une marque de commerce.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	17
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	20
SURDOSAGE	24
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	24
CONSERVATION ET STABILITÉ	27
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	27
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	29
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	29
ÉTUDES CLINIQUES	30
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	37
TOXICOLOGIE	37
RÉFÉRENCES	40
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	41

PrRYDAPT^{MC}

Capsules de midostaurine

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Capsules à 25 mg	dioxyde de titane (E171), eau purifiée, encre pharmaceutique rouge, éthanol anhydre, gélatine, glycérol, hydroxystéarate de macroglycérol, macrogol 400, mono-di-triglycérides d'huile de maïs, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, tout-rac- α -tocophérol (vitamine E).

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

RYDAPT est indiqué en association avec les chimiothérapies d'induction (cytarabine et daunorubicine) et de consolidation (cytarabine) standard pour le traitement des adultes qui ont reçu un diagnostic récent de leucémie aiguë myéloblastique (LAM) avec mutation du gène *FLT3*.

La présence de la mutation du gène *FLT3* doit être confirmée au moyen d'un test validé.

RYDAPT est indiqué pour le traitement des adultes atteints de mastocytose systémique agressive (MSA), de mastocytose systémique associée à une autre hémopathie maligne (MS-AHM) ou de leucémie à mastocytes (LM).

Personnes âgées :

Les études cliniques portant sur l'emploi de RYDAPT contre la LAM n'incluaient pas suffisamment de patients âgés de 60 ans et plus pour qu'on puisse déterminer si ces derniers répondent au médicament différemment des patients plus jeunes (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières*).

Au cours des études sur l'emploi de RYDAPT pour le traitement de la MSA, de la MS-AHM et de la LM, aucune différence globale n'a été observée quant à l'efficacité du médicament entre les patients âgés de 65 ans et plus et les patients plus jeunes (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières*).

Enfants (< 18 ans) :

L'efficacité et l'innocuité de RYDAPT n'ont pas été établies chez les enfants (patients âgés de moins de 18 ans; voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, *Populations particulières et états pathologiques*).

CONTRE-INDICATIONS

L'emploi de RYDAPT est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à la midostaurine ou à l'un des excipients de ce médicament.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Le traitement par RYDAPT doit être instauré par un médecin qui est expérimenté dans l'administration de traitements anticancéreux.

Interactions médicament-médicament

L'utilisation concomitante de RYDAPT et d'inhibiteurs puissants de la CYP3A4 peut accroître l'exposition à la midostaurine. Il convient plutôt d'envisager le recours à des produits médicinaux qui n'inhibent pas fortement l'activité de la CYP3A4. En l'absence d'une solution de rechange satisfaisante, il faut surveiller étroitement l'apparition d'effets toxiques, surtout au cours de la première semaine d'administration de RYDAPT, lors de chaque cycle de chimiothérapie (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

En revanche, l'administration de RYDAPT avec des inducteurs puissants de la CYP3A4 (p. ex., carbamazépine, rifampine, millepertuis) peut réduire l'exposition à la midostaurine. Une telle association doit être évitée (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Appareil cardiovasculaire

Allongement de l'intervalle QTc

On a noté une fréquence accrue d'allongement de l'intervalle QT chez des patients traités par RYDAPT (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Données électrocardiographiques). On soupçonne que bon nombre des médicaments qui allongent l'intervalle QTc accroissent le risque de torsades de pointes. La prudence s'impose lors de l'administration de RYDAPT à des patients que l'on croit exposés à un tel risque, et lors de l'administration concomitante de RYDAPT avec d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QTc (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Dysfonction cardiaque

Les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive symptomatique ont été exclus des études cliniques. Lors des études cliniques portant sur l'emploi de RYDAPT à 100 mg 2 fois par

jour, des cas d'insuffisance cardiaque, qui ont parfois été mortels, et des cas de diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), sont survenus. Il faut rechercher la présence de signes et de symptômes d'insuffisance cardiaque au début du traitement par RYDAPT et de façon périodique durant celui-ci. Il faut utiliser RYDAPT avec prudence chez les patients qui sont exposés à un risque de dysfonction cardiaque et surveiller étroitement ces derniers en évaluant la FEVG lorsque cela est indiqué sur le plan clinique (au début et au cours du traitement).

Système hématopoïétique

Neutropénie/infections

Des épisodes de neutropénie ont été observés chez les patients qui ont reçu RYDAPT (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*). Dans les études sur l'emploi de RYDAPT pour le traitement de la MSA, de la MS-AHM et de la LM, les cas de neutropénie grave (nombre absolu de neutrophiles [NAN] inférieur à $0,5 \times 10^9/L$) ont généralement été réversibles : ils ont cédé à l'interruption du traitement par RYDAPT (laquelle s'est maintenue jusqu'au rétablissement du nombre de neutrophiles) ou à l'abandon de celui-ci. Il convient de surveiller régulièrement la numération leucocytaire, en particulier lors de l'instauration du traitement.

Dans le cadre des études sur l'emploi de RYDAPT pour le traitement de la MSA, de la MS-AHM et de la LM, 15 patients (11 %) sont décédés d'une cause non liée au cancer préexistant; il s'agissait le plus souvent d'une infection (sepsis ou pneumonie).

En présence d'un épisode de neutropénie grave inexplicé, il faut interrompre le traitement par RYDAPT jusqu'à ce que le NAN soit supérieur ou égal à $1 \times 10^9/L$ chez les patients atteints de LAM, ou à $1,5 \times 10^9/L$ chez les patients atteints de MSA, de MS-AHM ou de LM, ainsi qu'il est recommandé dans les Tableaux 5 et 6. Il faut cesser le traitement par RYDAPT en cas d'épisodes récurrents de neutropénie grave ou d'épisodes de neutropénie grave prolongée que l'on soupçonne être liés à ce traitement (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Modifications de la dose*).

Toute infection grave et évolutive doit être maîtrisée avant de commencer le traitement par RYDAPT en monothérapie. Il faut surveiller l'apparition de signes et de symptômes d'infection (y compris toute infection liée à l'utilisation d'un dispositif médical) chez les patients qui sont traités par RYDAPT, et si un diagnostic d'infection est posé, il faut instaurer le traitement adéquat dans les plus brefs délais, ce qui pourrait impliquer l'abandon du traitement par RYDAPT (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Modifications de la dose*).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Il convient de surveiller régulièrement la numération leucocytaire, en particulier au moment de l'instauration du traitement (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système hématopoïétique*).

Il faut surveiller l'apparition de signes et de symptômes d'infection (y compris toute infection liée à l'utilisation d'un dispositif médical) au début du traitement par RYDAPT et de façon périodique durant celui-ci (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système hématopoïétique*).

Il faut rechercher la présence de signes et de symptômes d'insuffisance cardiaque au début du traitement par RYDAPT et de façon périodique durant celui-ci. Il faut utiliser RYDAPT avec prudence chez les patients à risque et surveiller étroitement ces derniers (au début et au cours du traitement). Il faut procéder à l'électrocardiographie au début du traitement par RYDAPT et de façon périodique durant celui-ci (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire et EFFETS INDÉSIRABLES, Données électrocardiographiques*).

Il convient de surveiller les patients qui prennent ce médicament en vue de déceler tout symptôme pulmonaire évocateur d'une pneumopathie interstitielle / pneumonite au début du traitement par RYDAPT et de façon périodique durant celui-ci (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Modifications de la dose*).

Appareil respiratoire

Toxicité pulmonaire

Des cas de pneumopathie interstitielle et de pneumonite, qui ont parfois été mortels, ont été observés chez les patients qui ont reçu RYDAPT. Par conséquent, il convient de surveiller les patients qui prennent ce médicament en vue de déceler tout symptôme pulmonaire évocateur d'une pneumopathie interstitielle / pneumonite. Il faut interrompre le traitement par RYDAPT en présence de symptômes pulmonaires évocateurs d'une pneumopathie interstitielle / pneumonite de grade ≥ 3 (selon les critères CTCAE du NCI), puis le reprendre à la même dose lorsque l'infiltrat régresse à un grade ≤ 1 (selon les critères CTCAE du NCI; *voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Modifications de la dose*).

Santé sexuelle

Reproduction

Test de grossesse : Il est recommandé à toutes les femmes aptes à procréer qui ont une vie sexuelle active de faire un test de grossesse dans les 7 jours précédant le début du traitement par RYDAPT.

Contraception : Il faut informer les femmes aptes à procréer du risque auquel pourrait être exposé le fœtus. Les femmes aptes à procréer qui ont une vie sexuelle active doivent utiliser une méthode de contraception efficace (c'est-à-dire associée à un taux de grossesse inférieur à 1 %)

au cours du traitement par RYDAPT et pendant au moins 4 mois après la fin de celui-ci. On ignore si RYDAPT peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux; les femmes qui utilisent ces derniers doivent donc y ajouter une méthode de barrière.

Patients de sexe masculin : Il faut aviser les hommes qui prennent RYDAPT et qui ont une vie sexuelle active d'utiliser un préservatif lorsqu'ils ont des relations sexuelles avec une femme apte à procréer ou une femme enceinte au cours du traitement et pendant au moins 4 mois après la fin de celui-ci, afin de prévenir toute grossesse ou tout effet néfaste sur le développement embryo-fœtal.

Fertilité

On ne dispose d'aucune donnée concernant l'effet de RYDAPT sur la fertilité humaine. D'après des observations faites chez l'animal, RYDAPT pourrait nuire à la fertilité chez les hommes et les femmes aptes à procréer. On ignore si les effets sur la fertilité sont réversibles (*voir TOXICOLOGIE, Fertilité et toxicité pour la reproduction et le développement*).

Populations particulières

Patients atteints d'insuffisance rénale

L'expérience clinique acquise auprès de patients atteints d'insuffisance rénale grave est limitée. On ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de RYDAPT chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (*voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques*).

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Les patients dont le taux de bilirubine totale s'élevait à $\geq 2,5$ fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été exclus des études cliniques sur l'emploi de RYDAPT en association avec une chimiothérapie. Par ailleurs, les patients dont la créatininémie était $> 2,0$ mg/dL, ceux dont le taux de transaminases hépatiques s'élevait à $> 2,5$ fois la LSN ou > 5 fois la LSN (en cas d'élévation liée à la maladie) de même que ceux dont le taux de bilirubine totale s'élevait à $> 1,5$ fois la LSN ou > 3 fois la LSN (en cas d'élévation liée à la maladie) ont été exclus des études sur l'emploi de RYDAPT pour le traitement de la MSA, de la MS-AHM et de la LM. Aucune étude n'a encore été menée à terme auprès de patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh; *voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques*).

Femmes enceintes

RYDAPT est susceptible de nuire au fœtus lorsqu'il est administré à la femme enceinte.

Aucune étude adéquate et rigoureusement contrôlée n'a été réalisée auprès de femmes enceintes. Les études sur la reproduction qui ont été menées chez le rat et le lapin ont démontré que la midostaurine a des effets toxiques sur l'embryon et le fœtus. Plus précisément, on a observé une augmentation de la mortalité embryo-fœtale tardive, une diminution du poids fœtal et une

diminution de l'ossification chez les rats et les lapins qui avaient été exposés in utero à des concentrations de midostaurine plus de 50 fois inférieures au taux d'exposition observé chez l'humain à la dose recommandée de 50 mg 2 fois par jour, d'après l'aire sous la courbe (ASC). RYDAPT ne doit pas être administré aux femmes enceintes ni à celles qui projettent une grossesse.

Femmes qui allaitent

On ignore si la midostaurine ou ses métabolites actifs sont excrétés dans le lait maternel. On ne dispose d'aucune donnée sur les effets de RYDAPT sur la production du lait ou sur les nourrissons qui sont allaités par une femme qui prend ce médicament. Des études démontrent que la midostaurine et ses métabolites actifs sont excrétés dans le lait des rates lorsque ce médicament leur est administré par voie orale. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel et que la prise de RYDAPT durant l'allaitement est associée à un risque d'effets indésirables graves chez le nourrisson allaité, il faut conseiller aux femmes qui allaitent d'interrompre l'allaitement au cours du traitement par RYDAPT et pendant au moins 4 mois après la fin de celui-ci.

Enfants (< 18 ans)

L'efficacité et l'innocuité de RYDAPT n'ont pas été établies chez les enfants (*voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques*).

Personnes âgées

Les études cliniques portant sur l'emploi de RYDAPT contre la LAM n'incluaient pas suffisamment de patients âgés de 60 ans et plus pour qu'on puisse déterminer si ces derniers répondent au médicament différemment des patients plus jeunes. L'expérience d'emploi de RYDAPT contre la LAM est limitée chez les patients âgés de 60 à 70 ans, et inexistante chez les plus de 70 ans. RYDAPT ne doit être administré au patient de 60 ans et plus que si ce dernier est admissible à une chimiothérapie d'induction intensive, affiche un indice fonctionnel adéquat et n'est pas atteint d'affections concomitantes importantes.

Des 142 patients ayant participé aux études sur l'emploi de RYDAPT pour le traitement de la MSA, de la MS-AHM et de la LM, 64 (45 %) étaient âgés de 65 ans ou plus, dont 16 (11 %) avaient 75 ans ou plus. Bien qu'aucune différence globale n'ait été observée quant à l'innocuité du médicament entre les patients de 65 ans et plus et les patients plus jeunes, la possibilité que les personnes âgées présentent une sensibilité accrue au médicament ne peut être écartée.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Leucémie aiguë myéloblastique (LAM)

Lors de l'étude de phase III comparative avec placebo, à double insu et à répartition aléatoire

menée sur l'emploi de RYDAPT chez des patients atteints de LAM avec mutation du gène *FLT3* nouvellement diagnostiquée, les effets indésirables signalés le plus souvent (fréquence ≥ 20 %) dans le groupe RYDAPT + chimiothérapie standard ont été les suivants : neutropénie fébrile, nausées, dermatite exfoliative, vomissements, stomatite, céphalées, pétéchies, pyrexie, épistaxis, hyperglycémie, dorsalgie et infection liée à l'utilisation d'un dispositif médical. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 survenus le plus souvent (fréquence ≥ 10 %) ont été les suivants : neutropénie fébrile, lymphopénie, infection liée à l'utilisation d'un dispositif médical et dermatite exfoliative.

Des effets indésirables graves ont été observés chez 32,3 % des patients du groupe RYDAPT + chimiothérapie standard et chez 30,1 % des patients du groupe placebo + chimiothérapie standard. La neutropénie fébrile est l'effet indésirable grave qui a été signalé le plus souvent au sein du groupe RYDAPT + chimiothérapie standard (16,2 %); cet effet est survenu à une fréquence similaire dans le groupe placebo (15,9 %). Les effets indésirables graves suivants sont survenus moins souvent (fréquence > 2 %) : pyrexie (3,1 % vs 4,0 %), infection liée à l'utilisation d'un dispositif médical (7,4 % vs 4,4 %), dermatite exfoliative (2,6 % vs 1,8 %), hypotension (2,6 % vs 1,3 %).

Le taux d'abandon motivé par des manifestations indésirables (tous types confondus) s'est établi à 9,2 % dans le groupe RYDAPT et à 6,2 % dans le groupe placebo. La dermatite exfoliative est l'effet indésirable de grade 3 ou 4 qui a le plus souvent mené à l'abandon du traitement dans le groupe RYDAPT (1,2 %).

MSA, MS-AHM et LM

Dans le cadre de deux études multicentriques menées sans insu auprès d'un seul groupe de patients atteints de MSA, de MS-AHM ou de LM, les effets indésirables signalés le plus souvent (fréquence ≥ 20 %) ont été les suivants : nausées, vomissements, diarrhée, œdème périphérique, fatigue, constipation, pyrexie et céphalées. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 survenus le plus souvent (fréquence ≥ 5 %) ont été les suivants : fatigue, sepsis, pneumonie, neutropénie fébrile, diarrhée, dyspnée, nausées et vomissements.

Des effets indésirables graves ont été rapportés chez 68,3 % des patients, les plus fréquents ayant été la pneumonie (7%), le sepsis (7 %) et la diarrhée (5,6 %).

Des effets indésirables ayant mené à des modifications de la dose (interruption ou ajustement) sont survenus chez 56,3 % des patients. Les effets indésirables les plus fréquents ayant conduit à une modification de la dose (fréquence ≥ 5 %) ont été les nausées, les vomissements, l'allongement de l'intervalle QT confirmé par électrocardiogramme ainsi que la neutropénie.

Des effets indésirables ayant mené à l'arrêt du traitement sont survenus chez 23,9 % des patients. Les effets indésirables les plus courants ayant mené à l'arrêt du traitement (fréquence ≥ 1 %) ont été l'allongement de l'intervalle QT confirmé par électrocardiogramme, l'ascite, les nausées, les vomissements, la neutropénie fébrile, la thrombocytopenie, l'élévation du taux d'amylase, l'épanchement pleural et la leucémie aiguë myéloblastique.

Au total, 15 patients (11 %) sont décédés durant le traitement d'une cause non liée au cancer préexistant; il s'agissait le plus souvent d'une infection (sepsis ou pneumonie) et, moins souvent, de manifestations cardiaques.

Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés à ceux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables associés à un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Leucémie aiguë myéloblastique (LAM)

L'innocuité de RYDAPT (50 mg 2 fois par jour) chez les patients qui ont reçu un diagnostic récent de LAM associée à une mutation du gène *FLT3* a été évaluée dans le cadre d'une étude de phase III comparative avec placebo, à double insu et à répartition aléatoire. Dans cette étude, 717 patients ont été répartis aléatoirement (selon une proportion de 1:1) pour recevoir RYDAPT ou un placebo consécutivement (du 8^e au 21^e jour) à la chimiothérapie d'induction standard par la daunorubicine (60 mg/m² du 1^{er} au 3^e jour) / cytarabine (200 mg/m² du 1^{er} au 7^e jour) et à la chimiothérapie de consolidation standard par la cytarabine à forte dose (3 g/m² les 1^{er}, 3^e et 5^e jours), puis un traitement d'entretien continu par RYDAPT ou le placebo pendant un maximum de 12 cycles (cycles de 28 jours), selon le produit qui leur avait été attribué lors de la répartition aléatoire. La durée médiane globale de l'exposition au traitement à l'étude a été de 42 jours (min.-max. : 2-576 jours) dans le groupe qui a reçu RYDAPT en association avec la chimiothérapie standard et de 34 jours (min.-max. : 1-465 jours) dans le groupe qui a reçu le placebo en association avec la chimiothérapie standard. Chez les 205 patients (120 patients du groupe RYDAPT et 85 patients du groupe placebo) qui ont été admis à la phase de traitement d'entretien, la durée médiane de l'exposition au traitement à l'étude était de 11 mois (de 16 à 520 jours dans le groupe RYDAPT, et de 22 à 381 jours dans le groupe placebo).

Le Tableau 1 présente les effets indésirables signalés durant l'étude de phase III qui a été menée auprès de patients qui ont reçu un diagnostic récent de LAM associée à une mutation du gène *FLT3*. Plus précisément, ces effets indésirables sont classés par appareil, système ou organe selon le système de classification MedDRA, et au sein de chacune de ces classes, ils sont répertoriés par ordre décroissant de fréquence. Les grades de gravité des effets indésirables reposent sur les critères CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Le Tableau 2 fait état des anomalies des résultats des examens de laboratoire observées dans cette étude de phase III qui a été réalisée auprès de patients qui ont reçu un diagnostic récent de LAM associée à une mutation du gène *FLT3*.

Tableau 1 – Effets indésirables signalés lors de l'étude clinique déterminante sur la LAM

Effets indésirables ⁴	Tous grades confondus		Grade 3 ou 4	
	RYDAPT + chimiothérapie ³ n = 229 ¹ %	Placebo + chimiothérapie ³ n = 226 ¹ %	RYDAPT + chimiothérapie ³ n = 345 ¹ %	Placebo + chimiothérapie ³ n = 335 ¹ %
Troubles sanguins et lymphatiques				
Neutropénie fébrile	83,4	80,5	83,5	83,0
Pétéchies	35,8	27,0	1,2	0,6
Lymphopénie ²	16,6	18,6	20,0	22,7
Troubles cardiaques				
Hypotension	14,4	15,0	5,5	3,0
Tachycardie sinusale	9,6	8	1,2	0
Hypertension	7,9	5,8	2,3	0,9
Épanchement péricardique	3,5	1,3	0,6	0
Troubles oculaires				
Cedème palpébral	3,1	0,4	0	0
Kératite	6,6	4,9	0,3	0,6
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées ²	83,4	70,4	5,8	10,1
Vomissements ²	60,7	52,7	2,9	4,5
Stomatite	21,8	14,2	3,5	2,7
Douleur abdominale haute	16,6	14,6	0	0,3
Hémorroïdes	15,3	10,6	1,4	0
Malaise anorectal	7	4	0,9	0
Malaise abdominal	3,5	0,9	0	0
Effets généraux et affection au point d'administration				
Fièvre	34,5	35,4	3,2	2,7
Thrombose liée au cathéter	3,5	1,3	2,0	1,8
Troubles du système immunitaire				
Hypersensibilité	15,7	14,2	0,6	1,2
Infections et infestations				
Infection liée à l'utilisation d'un dispositif médical	24	17,3	15,7	9,9
Infection des voies respiratoires supérieures	5,2	3,1	0,6	0,9
Septicémie neutropénique	0,9	0,4	3,5	0,3
Anomalies des résultats d'examens				
Hyperglycémie ²	20,1	16,8	7	5,4
Allongement du temps de céphaline activée	12,7	8,4	2,6	1,8
Gain pondéral	6,6	3,1	0,6	0,3
Troubles du métabolisme et de l'alimentation				
Hyperuricémie	8,3	6,2	0,6	0,6
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif				
Dorsalgie	21,8	15,5	1,4	0,6
Arthralgie	14	8	0,3	0,3
Douleur osseuse	9,6	9,7	1,4	0,3

Douleur aux extrémités	9,6	8,8	1,4	0,6
Douleur cervicale	7,9	4	0,6	0
Troubles du système nerveux				
Céphalées	45,9	38,1	2,6	3
Syncope	5,2	4,9	4,6	3
Tremblements	3,9	1,8	0	0
Troubles psychiatriques				
Insomnie	12,2	8	0	0,3
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Épistaxis	27,5	23,5	2,6	0,6
Douleur laryngée	11,8	9,7	0,6	0,9
Dyspnée	10,9	12,4	5,5	3,9
Épanchement pleural	5,7	3,5	0,9	0,9
Rhinopharyngite	8,7	6,6	0	0
Syndrome de détresse respiratoire aiguë	2,2	0,4	2,3	0,9
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané				
Dermatite exfoliative	61,6	60,6	13,6	7,5
Hyperhidrose	14,4	8	0	0
Sécheresse de la peau	7	5,3	0	0

¹ Les taux d'effets indésirables « Tous grades confondus » figurant dans ce tableau proviennent de centres d'étude situés à l'extérieur de l'Amérique du Nord. La fréquence rapportée dans les centres nord-américains n'est pas consignée ici. Dans les centres d'étude nord-américains, il y avait 13 effets indésirables prédéterminés pour lesquels les cas de tous les grades ont été recensés; pour tous les autres effets indésirables, seuls les cas de grade 3 ou 4 ont été relevés.

² Fréquence plus élevée au sein du groupe RYDAPT durant la phase de traitement d'entretien; voir le paragraphe ci-dessous.

³ Agents chimiothérapeutiques : daunorubicine et cytarabine (induction); cytarabine à forte dose (consolidation)

⁴ Les effets indésirables (EI) figurant ici ont été sélectionnés d'après leur fréquence globale, en fonction des critères suivants (données de l'étude A2301) :

- EI de tout grade dont l'écart de fréquence entre les groupes placebo et midostaurine était > 2 % (7 patients)
- Tout EI de grade 3 ou 4 que l'on soupçonnait lié au médicament à l'étude dont l'écart de fréquence entre les groupes placebo et midostaurine était > 1 %
- Tout EI menant à l'abandon du traitement ou EI grave dont l'écart de fréquence entre les groupes placebo et midostaurine était > 0,5 %
- EI sélectionnés ou EI d'intérêt particulier (questions MedDRA normalisées [SMQ – Standard MedDRA Queries]) dont l'écart de fréquence entre les groupes placebo et midostaurine était > 0,5 %
- Effets indésirables survenus chez au moins 5 patients de l'un ou l'autre des groupes

En tout, 205 patients (120 du groupe RYDAPT et 85 du groupe placebo) qui sont demeurés en rémission à la suite du traitement de consolidation ont continué de recevoir RYDAPT ou le placebo en monothérapie durant une période médiane de 11 mois (de 0,5 à 17 mois). Le nombre de patients à recevoir 12 cycles de traitement s'est établi à 69 dans le groupe RYDAPT et à 51 dans le groupe placebo. Les effets indésirables pour lesquels on a noté une différence d'au moins 5 % entre le groupe RYDAPT et le groupe placebo durant la phase de traitement d'entretien sont

les suivants : nausées (46,4 % vs 17,9 %), hyperglycémie (20,2 % vs 12,5 %), vomissements (19 % vs 5,4 %) et lymphopénie (16,7 % vs 8,9 %). Les anomalies hématologiques de grade 3 ou 4 signalées le plus souvent durant la phase d'entretien du traitement par RYDAPT étaient la baisse du nombre absolu de neutrophiles (NAN; 20,8 % vs 18,8 %) et la leucopénie (7,5 % vs 5,9 %). Les anomalies non hématologiques de grade 3 ou 4 les plus fréquentes étaient la hausse du taux d'ALT (9,2 % vs 3,5 %) et la hausse du taux d'AST (2,5 % vs 0).

Anomalies hématologiques et biochimiques

Tableau 2 – Pourcentage de patients ayant obtenu des résultats anormaux aux épreuves de laboratoire (anomalies de tous grades et de grade 3 ou 4)

	RYDAPT à 50 mg 2 f.p.j. + chimio (n = 345)		Placebo + chimio (n = 335)	
	Tous grades %	Grade 3 ou 4 %	Tous grades %	Grade 3 ou 4 %
Baisse du nombre absolu de neutrophiles	86,7	85,8	88,1	86,9
Baisse de l'hémoglobine	97,4	78,6	98,9	77,6
Baisse de la numération plaquettaire	96,2	95,9	94,9	94,3
Baisse de la numération leucocytaire	95,1	94,8	94,0	93,4
Hausse de l'aspartate aminotransférase (AST)	73,9	6,4	65,4	6,0
Hausse de l'alanine aminotransférase (ALT)	84,1	19,4	81,5	14,9
Hypercalcémie	6,7	0,6	3,6	0,3
Hypocalcémie	91,3	7,2	91,3	7,8
Hyperkaliémie	11,6	0,3	11,6	1,2
Hypokaliémie	61,7	13,9	60,9	14,3
Créatininémie	9,3	0	9,6	0
Bilirubine totale	52,5	11,0	58,2	13,7
Hypernatrémie	20,0	1,2	14,9	1,8
Hyponatrémie	66,1	10,4	73,1	8,7

Données électrocardiographiques : Lors de l'étude comparative avec placebo à répartition aléatoire menée auprès de patients atteints de LAM, la proportion de patients ayant affiché un allongement de l'intervalle QTc était plus élevée dans le groupe midostaurine (N = 345) que dans le groupe témoin (N = 335).

Intervalle QTcF > 480 ms : 10,1 % vs 5,7 %

Intervalle QTcF > 500 ms : 6,2 % vs 2,6 %

Allongement > 60 ms de l'intervalle QTcF de départ : 18,4 % vs 10,7 %

Effets indésirables observés chez les patients âgés atteints de LAM

Une analyse intermédiaire a été effectuée auprès de 145 patients (dont 99 étaient âgés de ≤ 60 ans et 46, de > 60 à 70 ans) qui faisaient partie de la première cohorte admise à l'étude de phase II. Les effets indésirables classés par appareil, système ou organe qui ont été observés le plus souvent, tous grades confondus, ont été les troubles sanguins et lymphatiques (p. ex., anémie, neutropénie fébrile) et les troubles gastro-intestinaux (p. ex., nausées, vomissements). En général, les fréquences d'effets indésirables qui ont été observées au sein du sous-groupe de patients relativement jeunes (60 ans ou moins) et du sous-groupe de patients âgés (> 60 à 70 ans) semblaient être similaires. Les effets indésirables graves (\geq grade 3) liés au traitement et les effets indésirables graves ont été légèrement plus fréquents chez les patients plus âgés (85 % vs 80 % et 72 % vs 62 %, respectivement). La fréquence globale des effets indésirables liés au traitement et la fréquence des effets indésirables de grade 3 ou 4 semblaient concorder avec celles qui ont été enregistrées dans l'étude A2301 (voir le Tableau 1). Il convient de rappeler toutefois qu'il s'agissait là d'une analyse intermédiaire. Enfin, les taux de mort précoce étaient plus élevés chez les patients plus âgés (17 % vs 2 % chez les plus jeunes).

MSA, MS-AHM et LM

L'innocuité de RYDAPT (100 mg 2 fois par jour avec des aliments) en monothérapie a été évaluée dans le cadre de deux études multicentriques menées sans insu auprès d'un seul groupe de traitement composé de 142 patients atteints de MSA, de MS-AHM ou de LM. L'âge médian des participants était de 63 ans (min.-max. : 24-82 ans), 63 % affichaient un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1, et 75 % ne présentaient pas d'insuffisance hépatique (taux de bilirubine et d'AST \leq LSN) au départ. Les patients dont l'intervalle QTcF était > 450 ms au départ ont été exclus des études. La durée médiane d'exposition à RYDAPT s'est établie à 11,4 mois (min.-max. : 0-81 mois), une proportion de 34 % des patients ayant été traités pendant ≥ 24 mois.

Le Tableau 3 présente, selon leur fréquence, les effets indésirables tirés des données groupées de deux études menées auprès de patients atteints de MSA, de MS-AHM ou de LM. Plus précisément, ces effets indésirables sont classés par appareil, système ou organe selon le système de classification MedDRA, et au sein de chacune de ces classes, ils sont répertoriés par ordre décroissant de fréquence. Le Tableau 4 fait état des principales anomalies des résultats des examens de laboratoire selon les données groupées de deux études menées auprès de patients atteints de MSA, de MS-AHM ou de LM.

Tableau 3 – Effets indésirables signalés lors des études portant sur la MSA, la MS-AHM et la LM

Effet indésirable	RYDAPT (100 mg 2 fois par jour) N = 142	
	Tous grades confondus (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Troubles sanguins et lymphatiques		
Neutropénie fébrile	7,7	7,0
Troubles de l'oreille et du labyrinthe		
Vertiges	4,9	0
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	82	5,6
Vomissements	68	5,6
Diarrhée	51	6,3
Constipation	29	0,7
Dyspepsie	5,6	0
Hémorragie gastro-intestinale	4,2	3,5
Effets généraux et affection au point d'administration		
Œdème périphérique	35	3,5
Fatigue	31	8,4
Pyrexie	27	4,2
Asthénie	4,9	0,7
Frisson	4,9	0
Œdème	4,2	0,7
Infections et infestations		
Infections des voies urinaires	13	2,8
Infection des voies respiratoires supérieures	11	1,4
Pneumonie	8,5	7,0
Sepsis	7,7	7,7
Bronchite	5,6	0
Herpès buccal	4,9	0
Cystite	4,2	0
Sinusite	4,2	0,7
Érysipèle	3,5	1,4
Zona	3,5	0,7
Blessure, empoisonnement et complications liées à une intervention		
Contusion	6,3	0
Chute	4,2	0,7
Troubles du système immunitaire		
Hypersensibilité	2,1	0
Choc anaphylactique	0,7	0,7
Investigations		
Gain pondéral	5,6	2,8
Troubles du système nerveux		
Céphalées	26	1,4

Étourdissements	13	0
Troubles de l'attention	7	0
Tremblements	6,3	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Dyspnée	18	5,6
Toux	16	0,7
Épanchement pleural	13	4,2
Épistaxis	12	3,8
Douleur oropharyngée	4,2	0
Troubles vasculaires		
Hypotension	9,2	2,1
Hématome	6,3	0,7

Anomalies hématologiques et biochimiques

Tableau 4 – Pourcentage de patients ayant obtenu les principaux résultats anormaux aux examens de laboratoire dans le cadre des études portant sur la MSA, la MS-AHM et la LM

Principale anomalie des examens de laboratoire	RYDAPT (100 mg 2 fois par jour) N = 142	
	Tous grades confondus (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Augmentation de la glycémie*	93,7	19,0
Diminution du nombre absolu de neutrophiles	58,5	26,8
Diminution du nombre absolu de lymphocytes	73,2	45,7
Augmentation du taux d'AST	33,8	2,8
Augmentation du taux d'ALT	33,1	3,5
Augmentation du taux de bilirubine totale	40,1	4,9
Augmentation du taux d'amylase	20,4	7,0
Augmentation du taux de lipase	39,4	17,6

*non à jeun

Données électrocardiographiques : Selon l'évaluation des valeurs notables des intervalles QTcF issues des données groupées, 6 patients présentaient un intervalle QTc > 480 ms après l'évaluation initiale, et 8 patients avaient connu un allongement > 60 ms de cet intervalle par rapport au départ. Aucun cas d'intervalle QTcF > 500 ms n'a été relevé.

Description de certains effets indésirables

Troubles gastro-intestinaux

Dans la population de patients atteints de MSA, de MS-AHM ou de LM, une modification de la dose ou un arrêt du traitement ont été nécessaires en raison des nausées (17 [12 %] patients), des vomissements (13 [9,2 %] patients) et de la diarrhée (7 [4,9 %] patients). Le taux d'abandon en raison du traitement était faible : nausées (3 [2,1 %] patients), vomissements (2 [1,4 %] patients) et diarrhée (1 [0,7 %] patient). La plupart de ces effets sont survenus au cours des 6 premiers mois de traitement et ont été pris en charge efficacement au moyen d'un traitement de soutien prophylactique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

La midostaurine subit une biotransformation hépatique importante dans laquelle intervient l'isoenzyme CYP3A4. On a observé des interactions médicamenteuses entre RYDAPT et les inhibiteurs ou inducteurs puissants de la CYP3A4. Selon des données in vitro, RYDAPT pourrait accroître l'exposition aux produits médicinaux dont la clairance s'effectue principalement par l'intermédiaire des isoenzymes CYP2D6 ou CYP2E1, de la glycoprotéine P (P-gp), de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP) ou du polypeptide transporteur d'anions organiques 1B1 (OATP1B1), et réduire l'exposition aux agents dont la clairance dépend essentiellement de la CYP2B6 et la CYP2C19. L'effet de RYDAPT sur l'exposition à des substrats des isoenzymes CYP1A2, CYP2C8 ou CYP2C9 est incertain.

Interactions médicament-médicament

Agents pouvant accroître les concentrations plasmatiques de midostaurine

Inhibiteurs de la CYP3A4 : Lors d'une étude regroupant 36 volontaires sains, l'administration de kétoconazole, un inhibiteur puissant de la CYP3A4, à l'état d'équilibre (400 mg/jour du 1^{er} au 10^e jour) et d'une dose unique de RYDAPT (50 mg le 6^e jour) s'est traduite par une augmentation significative de l'exposition à la midostaurine (hausse de la C_{max} et de l' ASC_{inf} par un facteur de 1,8 et de 10,4, respectivement) et au métabolite CGP62221 (hausse de l' ASC_{inf} par un facteur de 3,5).

Au cours d'une étude menée auprès de patients atteints de LAM (n = 7), l'administration d'itraconazole, un inhibiteur puissant de la CYP3A4, à l'état d'équilibre (100 mg 2 f.p.j. du 22^e au 28^e jour) et de doses multiples de RYDAPT (100 mg 2 f.p.j. les 2 premiers jours, puis 50 mg 2 f.p.j. du 3^e au 28^e jour) a fait augmenter la C_{min} de la midostaurine à l'état d'équilibre par un facteur de 2,09.

La prudence s'impose lors de la prescription concomitante de RYDAPT et d'inhibiteurs puissants de la CYP3A4, qui comprennent, sans s'y limiter, les antifongiques (p. ex., kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole), certains antiviraux (p. ex., ritonavir) et les antibiotiques macrolides (p. ex., clarithromycine). Il convient plutôt d'envisager le recours à des produits médicinaux qui n'inhibent pas fortement l'activité de la CYP3A4. En l'absence d'une solution de rechange satisfaisante, il faut surveiller étroitement l'apparition d'effets

toxiques, surtout au cours de la première semaine d'administration de RYDAPT, lors de chaque cycle de chimiothérapie.

Agents pouvant réduire les concentrations plasmatiques de midostaurine

Inducteurs de la CYP3A4 : Lors d'une étude menée auprès de sujets sains, l'administration de rifampine, un inducteur puissant de la CYP3A4, à l'état d'équilibre (600 mg/jour du 1^{er} au 14^e jour) et d'une dose unique de midostaurine (50 mg le 9^e jour) a réduit la C_{max} et l'ASC_{inf} de la midostaurine de 73 % et de 96 %, respectivement. L'effet sur les concentrations des deux métabolites actifs, CGP62221 et CGP52421, s'est révélé similaire.

L'administration concomitante de RYDAPT et d'inducteurs puissants de la CYP3A4 (p. ex., carbamazépine, rifampine, millepertuis) est à proscrire.

Agents dont les concentrations plasmatiques peuvent être altérées par la midostaurine

Substrats de la CYP3A4/5 : Au cours d'une étude réalisée auprès de sujets sains, l'ASC_{inf} du midazolam (un substrat sensible de la CYP3A4) n'a pas été altérée par suite de l'administration de RYDAPT pendant 4 jours. Or, la courte période d'administration de RYDAPT n'a pas permis de déterminer la portée clinique de cette observation.

Selon des données *in vitro*, la midostaurine et ses métabolites actifs pourraient être aussi bien des inducteurs que des inhibiteurs de la CYP3A4/5. La prudence s'impose lors de l'administration de RYDAPT avec des substrats de la CYP3A4/5 ayant une marge thérapeutique étroite.

Substrats des isoenzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP2E1, de la P-gp, de la BCRP ou de l'OATP1B1 : Selon des données *in vitro*, la midostaurine et ses métabolites actifs sont considérés comme étant des inhibiteurs des isoenzymes CYP2D6 et CYP2E1, de la P-gp, de la BCRP, de la pompe d'exportation des sels biliaires (BSEP) et de l'OATP1B1, et pourraient ainsi accroître l'exposition aux produits médicinaux dont l'élimination dépend principalement de la CYP2D6, de la CYP2E1, de la P-gp, de la BCRP ou de l'OATP1B1.

Selon des données *in vitro*, la midostaurine et ses métabolites actifs sont considérés comme étant des inducteurs de la CYP2B6 et de la CYP2C19, et pourraient ainsi réduire l'exposition aux produits médicinaux dont l'élimination dépend principalement de ces isoenzymes.

In vitro, la midostaurine et ses métabolites actifs sont à la fois inhibiteurs et inducteurs des isoenzymes CYP1A2, CYP2C8 ou CYP2C9. On ignore l'effet clinique de RYDAPT sur l'exposition à des produits médicinaux qui sont des substrats de ces isoenzymes.

La prudence s'impose lors de l'administration de RYDAPT avec des substrats des isoenzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP2E1, de la P-gp (p. ex., le paclitaxel), de la BCRP (p. ex., l'atorvastatine) ou de l'OATP1B1 qui ont une marge thérapeutique étroite.

Médicaments qui allongent l'intervalle QTc

L'utilisation de RYDAPT avec d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QTc commande la prudence (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire *et* EFFETS INDÉSIRABLES, Données électrocardiographiques). Les médicaments qui ont été associés à un allongement de l'intervalle QT et/ou à des torsades de pointes comprennent les suivants (liste non exhaustive). La mention d'une classe chimique ou pharmacologique signifie que certains des agents y appartenant – mais pas nécessairement tous – ont été associés à de tels effets : antiarythmiques de classe IA (p. ex., quinidine, procainamide, disopyramide), de classe III (p. ex., amiodarone, sotalol, ibutilide, dronedarone) et de classe IC (p. ex., flécaïnide, propafénone), antipsychotiques (p. ex., chlorpromazine, pimozide, halopéridol, dropéridol, ziprasidone, rispéridone), antidépresseurs (p. ex., fluoxétine, citalopram, venlafaxine, agents tricycliques/tétracycliques [p. ex., amitriptyline, imipramine, maprotiline]), opiacés (p. ex., méthadone), antibiotiques macrolides et analogues (p. ex., érythromycine, clarithromycine, azithromycine, tacrolimus), antibiotiques quinolones (p. ex., moxifloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine), pentamidine, antipaludéens (p. ex., quinine, chloroquine), antifongiques azolés (p. ex., kétoconazole, fluconazole, voriconazole), dompéridone, antagonistes des récepteurs de la 5-hydroxytryptamine-3 (5-HT₃; p. ex., ondansétron), inhibiteurs de la tyrosine kinase (p. ex., sunitinib, nilotinib, cécitinib, vandétanib), trioxyde de diarsenic, inhibiteurs de l'histone-désacétylase (p. ex., vorinostat), agonistes des récepteurs β_2 -adrénergiques (p. ex., salmétérol, formotérol).

Médicaments pouvant perturber l'équilibre électrolytique

Il faut user de prudence lors de l'emploi de RYDAPT avec des médicaments qui peuvent perturber l'équilibre électrolytique, notamment les diurétiques de l'anse, les diurétiques thiazidiques ou les diurétiques apparentés; les laxatifs et les lavements; l'amphotéricine B; les corticostéroïdes à forte dose et les inhibiteurs de la pompe à protons.

Ces listes ne sont pas exhaustives. Il faut consulter les sources d'information les plus récentes sur les médicaments, tant nouvellement homologués que plus anciens, pour connaître leurs effets sur l'intervalle QTc et l'équilibre électrolytique.

Interactions médicament-aliment

Le pamplemousse, le jus de pamplemousse et les produits contenant de l'extrait de pamplemousse doivent être évités, car ils peuvent accroître les concentrations plasmatiques de midostaurine.

Chez les sujets sains, le degré d'absorption (ASC) de la midostaurine a augmenté de 22 % en moyenne lorsque RYDAPT a été pris avec un repas standard de 450 calories, dont environ 25 % provenaient de matières grasses (p. ex., poitrine de dinde avec sauce, pommes de terre en purée et salade). L'ASC a augmenté de 59 % en moyenne lorsque ce médicament a été pris avec un repas riche en matières grasses, où celles-ci comptaient pour environ la moitié des 1000 calories (p. ex., rôties avec beurre, bacon, œufs frits, pommes de terre rissolées et lait entier). Quant à la concentration maximale (C_{\max}) de la midostaurine, elle a diminué de 20 % lorsque ce

médicament a été pris avec un repas standard et de 27 % lorsqu'il a été pris avec un repas riche en matières grasses, comparativement à la valeur observée après son administration à jeun (*voir* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Interactions médicament- plante médicinale

Les interactions entre RYDAPT et les plantes médicinales n'ont pas été étudiées. Soulignons toutefois qu'il faut éviter la prise concomitante de millepertuis (*Hypericum perforatum*), qui est un inducteur de la CYP3A4/5 et peut donc abaisser les concentrations plasmatiques de midostaurine.

Interactions du médicament avec les examens de laboratoire

Les effets de RYDAPT sur les résultats des examens de laboratoire n'ont pas été étudiés.

Interactions du médicament avec le mode de vie

Les effets de RYDAPT sur le mode de vie n'ont pas été étudiés.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Le traitement par RYDAPT doit être instauré par un médecin qui est expérimenté dans l'administration de traitements anticancéreux.

Leucémie aiguë myéloblastique (LAM)

Avant l'instauration d'un traitement associant RYDAPT à une chimiothérapie standard (induction par la cytarabine et la daunorubicine et consolidation par la cytarabine), la présence de la mutation du gène *FLT3* (mutation ITD [duplication interne en tandem] ou TKD [mutation ponctuelle touchant le domaine tyrosine kinase]) doit être confirmée au moyen d'un test validé.

Chez les patients qui doivent subir une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), il faut cesser le traitement par RYDAPT avant d'amorcer le schéma de conditionnement préalable à la GCSH.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Posologie recommandée pour le traitement de la LAM

La posologie recommandée pour RYDAPT est de 50 mg 2 fois par jour, du 8^e au 21^e jour de chaque cycle d'induction par la cytarabine et la daunorubicine, et du 8^e au 21^e jour de chaque cycle de consolidation par la cytarabine.

En l'absence de rémission complète au terme du premier cycle d'induction par la cytarabine et la daunorubicine, on peut en administrer un deuxième (et dernier). Chaque cycle d'induction dure un minimum de 24 jours. En présence de LAM résiduelle après le deuxième cycle d'induction, il faut abandonner le traitement par RYDAPT.

Si la rémission est complète après le traitement d'induction, on administre un maximum de 4 cycles de consolidation par la cytarabine. Chaque cycle de consolidation dure un minimum de 28 jours, et doit débuter dans les 2 semaines suivant le rétablissement hématologique ($\text{NAN} \geq 1000/\mu\text{L}$ et numération plaquettaire $\geq 100\,000/\mu\text{L}$), mais au moins 28 jours après le début du cycle précédent.

Posologie recommandée pour le traitement de la MSA, de la MS-AHM et de la LM

La posologie recommandée pour RYDAPT est de 100 mg 2 fois par jour.

Il convient de poursuivre le traitement tant que l'on observe des bienfaits cliniques ou jusqu'à l'apparition de réactions toxiques inacceptables.

RYDAPT doit être administré par voie orale, 2 fois par jour, à environ 12 heures d'intervalle. Il faut prendre RYDAPT avec des aliments afin de prévenir les nausées (*voir* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Il faut administrer au patient un traitement antiémétique à visée prophylactique, conformément aux pratiques médicales locales, en se fiant à son degré de tolérance.

Les capsules RYDAPT doivent être avalées entières avec un verre d'eau. Il ne faut ni les ouvrir, ni les écraser, ni les croquer.

Modifications de la dose

Modifications de la dose chez les patients atteints de LAM

Le Tableau 5 résume les recommandations relatives aux modifications de la dose de RYDAPT chez les patients atteints de LAM.

Tableau 5 – Interruption du traitement par RYDAPT, réduction de la dose administrée et abandon du traitement chez les patients atteints de LAM

Critère	Administration de RYDAPT
Infiltrats pulmonaires de grade 3 ou 4	Interrompre le traitement par RYDAPT jusqu'à la fin du cycle, puis le reprendre à la même dose lorsque les infiltrats régressent à un grade ≤ 1 .
Autres anomalies non hématologiques de grade 3 ou 4	Interrompre le traitement par RYDAPT jusqu'à ce que les anomalies que l'on soupçonne à tout le moins possiblement liées au traitement par RYDAPT régressent à un grade ≤ 2 , puis reprendre le traitement par RYDAPT.

Modifications de la dose chez les patients atteints de MSA, de MS-AHM ou de LM

Le Tableau 6 résume les recommandations relatives aux modifications de la dose de RYDAPT chez les patients atteints de MSA, de MS-AHM ou de LM.

Tableau 6 – Interruption du traitement par RYDAPT, réduction de la dose administrée et

abandon du traitement chez les patients atteints de MSA, de MS-AHM ou de LM

Critère	Administration de RYDAPT
NAN inférieur à $1 \times 10^9/L$ attribué à RYDAPT chez les patients ne présentant pas de LM, ou NAN inférieur à $0,5 \times 10^9/L$ attribué à RYDAPT chez les patients qui affichaient un NAN se situant entre 0,5 et $1,5 \times 10^9/L$ au départ	<p>Interrompre le traitement par RYDAPT jusqu'à ce que le NAN soit égal ou supérieur à $1,5 \times 10^9/L$, puis reprendre le traitement par RYDAPT à raison de 50 mg 2 fois par jour; si le médicament est toléré, augmenter graduellement la dose à 100 mg 2 fois par jour.</p> <p>Cesser le traitement par RYDAPT en présence d'un NAN qui demeure faible pendant > 21 jours et que l'on soupçonne d'être lié à RYDAPT.</p>
Numération plaquettaire inférieure à $50 \times 10^9/L$ attribué à RYDAPT chez les patients ne présentant pas de LM, ou numération plaquettaire inférieure à $25 \times 10^9/L$ attribué à RYDAPT chez les patients qui affichaient une numération plaquettaire entre 25 et $75 \times 10^9/L$ au départ	<p>Interrompre le traitement par RYDAPT jusqu'à ce que la numération plaquettaire soit égale ou supérieure à $50 \times 10^9/L$, puis reprendre le traitement par RYDAPT à raison de 50 mg 2 fois par jour; si le médicament est toléré, augmenter la dose à 100 mg 2 fois par jour.</p> <p>Cesser le traitement par RYDAPT en présence d'une numération plaquettaire qui demeure faible pendant > 21 jours et que l'on soupçonne d'être liée à RYDAPT.</p>
Taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/dL attribué à RYDAPT chez les patients ne présentant pas de LM, ou anémie potentiellement mortelle attribué à RYDAPT chez les patients qui affichaient un taux d'hémoglobine entre 8 et 10 g/dL au départ	<p>Interrompre le traitement par RYDAPT jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine soit égal ou supérieur à 8 g/dL, puis reprendre le traitement par RYDAPT à raison de 50 mg 2 fois par jour; si le médicament est toléré, augmenter la dose à 100 mg 2 fois par jour.</p> <p>Cesser le traitement par RYDAPT en présence d'un taux d'hémoglobine qui demeure faible pendant > 21 jours et que l'on soupçonne d'être lié à RYDAPT.</p>
Nausées ou vomissements de grade 3 ou 4 malgré un traitement optimal par des antiémétiques	Interrompre le traitement par RYDAPT pendant 3 jours (6 doses), puis reprendre le traitement à raison de 50 mg 2 fois par jour; si le médicament est toléré, augmenter graduellement la dose à 100 mg 2 fois par jour.
Autres effets toxiques non hématologiques de grade 3 ou 4	Interrompre le traitement par RYDAPT jusqu'à ce que l'effet indésirable ait régressé à un grade ≤ 2 , puis reprendre le traitement par RYDAPT à raison de 50 mg 2 fois par jour; si le médicament est toléré, augmenter la dose à 100 mg 2 fois par jour.

NAN : nombre absolu de neutrophiles

Gravité des CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) : grade 1 = symptômes légers; grade 2 = symptômes modérés; grade 3 = symptômes graves; grade 4 = symptômes menaçant le pronostic vital.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine [ClCr] \geq 30 mL/min). L'expérience clinique acquise auprès de patients atteints d'insuffisance rénale grave (ClCr de 15 à 29 mL/min) est limitée. On ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de RYDAPT chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A ou B de Child-Pugh). On ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de RYDAPT chez des patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh). Les patients dont le taux de bilirubine totale s'élevait à \geq 2,5 fois la limite supérieure de la normale ont été exclus des études cliniques sur l'emploi de RYDAPT en association avec une chimiothérapie. Par ailleurs, les patients dont la créatininémie était $>$ 2,0 mg/dL, ceux dont le taux de transaminases hépatiques s'élevait à $>$ 2,5 fois la LSN ou $>$ 5 fois la LSN (en cas d'élévation liée à la maladie) de même que ceux dont le taux de bilirubine totale s'élevait à $>$ 1,5 fois la LSN ou $>$ 3 fois la LSN (en cas d'élévation liée à la maladie) ont été exclus des études sur l'emploi de RYDAPT pour le traitement de la MSA, de la MS-AHM et de la LM.

Enfants (< 18 ans)

L'efficacité et l'innocuité de RYDAPT n'ont pas été établies chez les enfants (patients âgés de moins de 18 ans; voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, *Populations particulières et états pathologiques*).

Personnes âgées

L'expérience d'emploi de RYDAPT contre la LAM est limitée chez les patients âgés de 60 à 70 ans, et inexistante chez les plus de 70 ans. RYDAPT ne doit être administré au patient de 60 ans et plus que si ce dernier est admissible à une chimiothérapie d'induction intensive, affiche un indice fonctionnel adéquat et n'est pas atteint d'affections concomitantes importantes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, *Populations particulières*).

La prudence est de mise lorsque RYDAPT est prescrit à des personnes âgées souffrant de MSA, de MS-AHM ou de LM, car ces patients pourraient être plus sensibles aux effets du médicament (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, *Populations particulières*).

Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose, il ne doit pas chercher à compenser cet oubli. Il doit seulement prendre la prochaine dose prévue au moment prévu.

En cas de vomissements, le patient ne doit pas prendre une dose supplémentaire de RYDAPT, mais par la suite, il devra prendre la prochaine dose prévue.

SURDOSAGE

Il y a très peu de cas de surdosage qui ont été rapportés chez l'humain.

Il n'existe pas d'antidote spécifique de la midostaurine. En cas de surdosage, il faut surveiller étroitement le patient pour déceler tout signe ou symptôme de réaction indésirable et instaurer le traitement symptomatique et les mesures de soutien appropriés. La surveillance électrocardiographique est recommandée.

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La midostaurine inhibe de nombreux récepteurs tyrosine kinase, y compris les kinases FLT3 et KIT. Plus précisément, la midostaurine inhibe l'activité de signalisation du récepteur FLT3; elle induit ainsi un blocage du cycle cellulaire et l'apoptose des cellules leucémiques qui expriment des récepteurs FLT3 porteurs d'une mutation ITD (duplication interne en tandem) ou TKD (mutation ponctuelle touchant le domaine tyrosine kinase), ou dans lesquelles le récepteur FLT3 de type sauvage est surexprimé. En inhibant l'activité du récepteur KIT de type sauvage et celle du récepteur KIT porteur de la mutation D816V, la midostaurine perturbe l'activité de signalisation aberrante de KIT et inhibe de ce fait la prolifération et la survie des mastocytes et la libération d'histamine.

La midostaurine inhibe l'activité de plusieurs autres récepteurs tyrosine kinase, comme les récepteurs PDGF-R ou VEGFR2, et des sérine/thréonine kinases de la famille PKC (protéine kinase C). En se liant au domaine catalytique de ces kinases, elle inhibe la transduction intracellulaire des signaux mitogènes portés par les facteurs de croissance qui se fixent sur ces dernières, ce qui bloque la croissance cellulaire.

Pharmacodynamie

La midostaurine est un inhibiteur du récepteur tyrosine kinase FLT3 qui a une forte affinité pour ce dernier ($K_d = 11$ nM) et qui a une affinité équivalente pour les récepteurs mutants FLT3-ITD et FLT3-TKD.

La constante de dissociation de la midostaurine et du récepteur tyrosine kinase KIT de type sauvage est de 220 nM, et celle de la midostaurine et du récepteur mutant KIT-D816V, de 7,7 nM.

Deux principaux métabolites ont été identifiés dans les modèles murins et chez l'humain : CGP62221 et CGP52421. Les tests de prolifération des cellules qui expriment des

récepteurs mutants FLT3-ITD ont révélé que le CGP62221 et la molécule mère ont des puissances similaires, mais que le CGP52421 est environ 10 fois moins puissant que cette dernière.

Pharmacocinétique

Absorption : Chez l'être humain, la midostaurine est absorbée rapidement après son administration par voie orale. Le T_{max} de la substance radioactive totale est de 1 à 3 heures après l'administration à jeun.

Chez les sujets sains, le degré d'absorption (ASC) de la midostaurine a augmenté de 22 % en moyenne lorsque RYDAPT a été pris avec un repas standard de 450 calories dont environ 25 % provenaient de matières grasses, et de 59 % en moyenne lorsque ce médicament a été pris avec un repas riche en matières grasses, où celles-ci comptaient pour environ la moitié des 1000 calories. Quant à la concentration maximale (C_{max}) de la midostaurine, elle a diminué de 20 % lorsque ce médicament a été pris avec un repas standard et de 27 % lorsqu'il a été pris avec un repas riche en matières grasses, comparativement à la valeur observée après l'administration à jeun. En outre, le temps écoulé avant l'atteinte de la concentration maximale (T_{max}) s'est prolongé en cas de prise concomitante avec un repas standard ou un repas riche en matières grasses (T_{max} médian = 2,5 ou 3 heures, respectivement) comparativement à la prise à jeun (T_{max} médian = 1 heure). Dans les études cliniques, les patients ont pris la midostaurine avec un repas, afin de réduire le risque de nausées et de vomissements. Il est recommandé de prendre la midostaurine avec des aliments.

Distribution : La moyenne géométrique du volume de distribution (V_z/F) de la midostaurine est de 95,2 L). La distribution de la midostaurine et de ses métabolites est essentiellement plasmatique plutôt qu'érythrocytaire. Des données obtenues *in vitro* indiquent que la midostaurine se lie aux protéines plasmatiques, principalement à l'alpha-1 glycoprotéine acide, dans une proportion supérieure à 98 %. On ignore si la midostaurine traverse la barrière hémato-encéphalique chez l'humain. On a toutefois étudié la distribution tissulaire du médicament par autoradiographie quantitative du corps entier chez le rat, après l'administration orale ou intraveineuse de midostaurine marquée au carbone 14 (^{14}C). La radioactivité a été décelée dans l'hypophyse et a traversé la barrière hémato-encéphalique; les plus fortes concentrations de midostaurine ^{14}C ont été relevées dans le cortex frontal.

Métabolisme : La midostaurine est principalement métabolisée par la CYP3A4. Les deux principaux métabolites actifs, à savoir le CGP62221 (formé par O-déméthylation) et le CGP52421 (formé par hydroxylation), représentent respectivement $28 \pm 2,7$ % et $38 \pm 6,6$ % de l'exposition plasmatique totale (ASC_{0-168h}) après l'administration d'une dose unique de 50 mg de midostaurine.

Excrétion : Les demi-vies terminales médianes de la midostaurine, du CGP62221 et du CGP52421 dans le plasma sont d'environ 21, 32 et 471 heures. La midostaurine est essentiellement excrétée dans les fèces (78 % de la dose), principalement sous forme de métabolites (73 % de la dose) et dans une très faible proportion sous forme inchangée (3 % de la dose). Seuls 4 % de la dose se retrouvent dans l'urine.

Linéarité/non-linéarité : En général, après l'administration de doses uniques comprises entre 25 et 100 mg, les paramètres pharmacocinétiques de la midostaurine et de ses métabolites ont été relativement proportionnels à la dose, en ce sens que l'on n'a pas observé d'écart majeur par rapport à la linéarité. Cela dit, lorsque la midostaurine a été administrée à des doses comprises entre 50 et 225 mg par jour, on a noté une augmentation de l'exposition à ce médicament qui était inférieure à une augmentation proportionnelle à la dose. Les valeurs maximales de la C_{\min} de la midostaurine, du CGP62221 et CGP52421 relevées à l'état d'équilibre étaient comparables aux doses de 50 et de 100 mg 2 fois par jour lorsque RYDAPT était administré avec des aliments.

Après l'administration de multiples doses de midostaurine par voie orale, on a constaté que les paramètres pharmacocinétiques de cet agent varient en fonction du temps : la concentration plasmatique augmente durant la première semaine (C_{\min} la plus élevée), puis elle diminue au fil du temps jusqu'à l'atteinte de l'état d'équilibre, au bout de 28 jours environ. Les paramètres pharmacocinétiques du CGP62221 tendaient à évoluer de la même façon que ceux de la molécule mère. En revanche, la concentration du CGP52421 était jusqu'à 9 fois plus élevée que celle de la midostaurine après un mois de traitement.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : L'efficacité et l'innocuité de RYDAPT n'ont pas été établies chez les enfants, et les données dont on dispose sur cette population de patients sont limitées. Les paramètres pharmacocinétiques de la midostaurine administrée en monothérapie ont été évalués dans le cadre d'une étude de détermination de la dose de phase I qui a été réalisée selon une méthode d'analyse pharmacocinétique populationnelle auprès de 22 enfants (dont 12 étaient âgés de 0 à 2 ans, et 10, de 10 à 17 ans) atteints de LAM ou de leucémie aiguë lymphoblastique caractérisée par un réarrangement du gène *MLL*. À une dose donnée en mg/m^2 , les taux d'exposition à la midostaurine, au CGP62221 et au CGP52421 baissaient à mesure qu'augmentaient le poids et l'âge.

Personnes âgées : D'après des analyses pharmacocinétiques ayant porté sur des données issues de patients atteints de LAM âgés de 20 à 94 ans, l'âge n'a pas d'effet cliniquement important sur la clairance de la midostaurine et de ses métabolites actifs.

Sexe : Lors d'analyses pharmacocinétiques populationnelles, le sexe n'a pas eu d'effet cliniquement important sur la clairance de la midostaurine et de ses métabolites actifs. Il n'y a donc pas lieu d'ajuster la posologie de la midostaurine selon le sexe du patient.

Race : Il n'y avait pas de différence entre les profils pharmacocinétiques qui ont été observés chez les Blancs et chez les Noirs. D'après une étude de phase I menée auprès de volontaires japonais en bonne santé, les profils pharmacocinétiques de la midostaurine et de ses métabolites actifs (CGP62221 et CGP52421) qui ont été observés chez ces patients étaient comparables à ceux qui ont été observés dans d'autres études de pharmacocinétique réalisées auprès de Blancs et de Noirs. Il n'y a donc pas lieu d'ajuster la posologie de la midostaurine en fonction de l'appartenance ethnique du patient.

Insuffisance hépatique : Une étude portant expressément sur l'utilisation de la midostaurine en cas d'insuffisance hépatique a été réalisée en vue d'évaluer le taux d'exposition générale à la midostaurine chez des sujets qui présentaient au départ une insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A ou B de Child-Pugh) et chez des témoins dont la fonction hépatique était normale. RYDAPT a été administré à raison de 50 mg 2 fois par jour pendant 6 jours, puis en dose unique de 50 mg le 7^e jour. On n'a pas relevé d'augmentation cliniquement importante de l'exposition (ASC) à la midostaurine plasmatique chez les sujets qui avaient une insuffisance hépatique légère ou modérée comparativement aux témoins dont la fonction hépatique était normale. Lors d'analyses pharmacocinétiques populationnelles, l'insuffisance hépatique légère ou modérée n'a pas eu d'effet significatif sur la pharmacocinétique de la midostaurine et de ses métabolites, et on a jugé que les variations attendues de l'exposition à ces agents en fonction de l'atteinte hépatique légère ou modérée n'auraient pas d'importance sur le plan clinique. Il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la posologie de la midostaurine chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique légère ou modérée au début du traitement. Les paramètres pharmacocinétiques de la midostaurine n'ont pas été évalués chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique grave au début du traitement (classe C de Child-Pugh).

Insuffisance rénale : Aucune étude n'a porté expressément sur l'utilisation de la midostaurine en cas d'insuffisance rénale. Des analyses pharmacocinétiques populationnelles ont été effectuées à partir des données de patients traités par RYDAPT. Sur les 321 patients qui ont été pris en compte dans ces analyses, il y en a 177 qui avaient une insuffisance rénale ($15 \text{ mL/min} \leq$ clairance de la créatinine $[\text{ClCr}] < 90 \text{ mL/min}$) préexistante légère ($n = 113$), modérée ($n = 60$) ou grave ($n = 4$), et 144 dont la fonction rénale était normale ($\text{ClCr} > 90 \text{ mL/min}$) au départ. D'après ces analyses pharmacocinétiques populationnelles, l'insuffisance rénale légère ou modérée n'a pas d'effet significatif sur la clairance de la midostaurine. Comme seuls 4 patients étaient atteints d'insuffisance rénale grave (ClCr de 15 à 29 mL/min), les données sont insuffisantes pour tirer des conclusions dans cette population. Cela dit, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie de ce médicament en présence d'une insuffisance rénale légère ou modérée ($\text{ClCr} \geq 30 \text{ mL/min}$).

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver le produit dans son emballage d'origine à une température inférieure à 30 °C et à l'abri de l'humidité.

Garder RYDAPT hors de la portée et de la vue des enfants.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

RYDAPT à 25 mg est offert dans des plaquettes alvéolées sous la forme de capsules oblongues orange pâle destinées à la voie orale, qui portent la mention « PKC NVR » en rouge (emballages multiples de 56 ou de 112 capsules).

Les capsules RYDAPT contiennent 25 mg de midostaurine (provenant d'une forme solvatée avec de l'éthanol et de l'alcool benzylique) et les excipients suivants : dioxyde de titane (E171), eau purifiée, encre pharmaceutique rouge, éthanol anhydre, gélatine, glycérol, hydroxystéarate de macroglycérol, macrogol 400, mono-di-triglycérides d'huile de maïs, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, tout-rac- α -tocophérol (vitamine E).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : midostaurine

Nom chimique :

Nom privilégié par l'UICPA :

N-[(2S,3R,4R,6R)-3-Methoxy-2-methyl-16-oxo-29-oxa-1,7,17-triazaoctacyclo[12.12.2.12,6.07,28.08,13.015,19.020,27.021,26]nonacosa-8,10,12,14,19,21,23,25,27-nonaen-4-yl]-Nmethylbenzamide

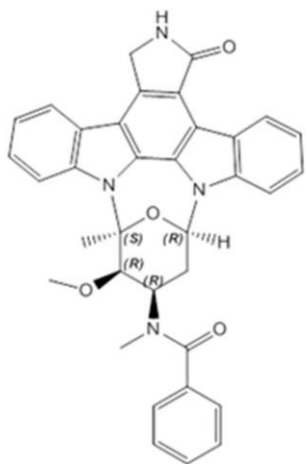
Nom selon le CAS

N-[(9S,10R,11R,13R)-2,3,10,11,12,13-Hexahydro-10-methoxy-9-methyl-1-oxo-9,13-epoxy-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pyrrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-11-yl]-Nmethylbenzamide

Formule moléculaire : C₃₅H₃₀N₄O₄ (non solvatée)

Masse moléculaire : 570,65 (non solvatée)

Formule développée :



La midostaurine est isolée sous forme de solvate d'éthanol et d'alcool benzylique cristallin.

Propriétés physicochimiques :

La substance pharmaceutique se présente sous la forme d'une poudre de couleur blanche tirant sur le jaune ou le vert pâle. La substance pharmaceutique est peu soluble dans l'eau (< 0,001 mg/mL). Le composé est légèrement hygroscopique.

ÉTUDES CLINIQUES

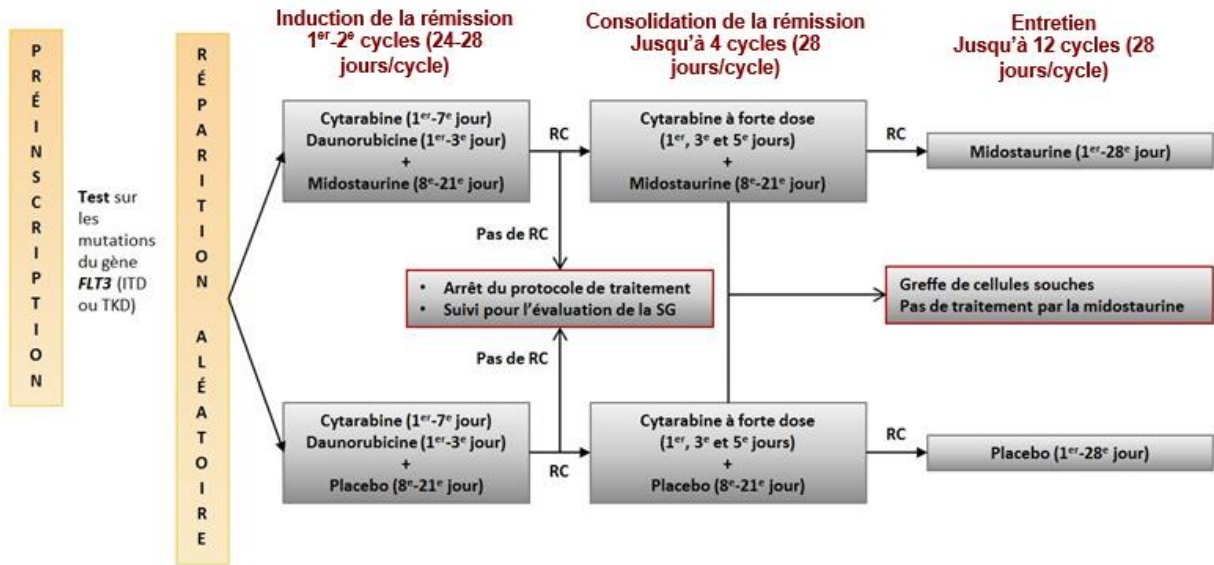
Leucémie aiguë myéloblastique (LAM)

Étude déterminante de phase III (RATIFY)

Données démographiques et méthodologie

L'efficacité et l'innocuité de RYDAPT ont été évaluées lorsque ce médicament a été administré en association avec la chimiothérapie standard (comparativement à celles d'un placebo administré en association avec la chimiothérapie standard) et en monothérapie à titre de traitement d'entretien dans le cadre d'une étude de phase III à double insu et à répartition aléatoire menée auprès de 717 patients (âgés de 18 à 60 ans). Ces patients, qui venaient de recevoir un diagnostic de LAM associée à une mutation du gène *FLT3* d'après un test destiné aux essais cliniques, ont été répartis aléatoirement (selon une proportion de 1:1) pour recevoir soit RYDAPT à raison de 50 mg 2 fois par jour (n = 360), soit un placebo (n = 357), du 8^e au 21^e jour, consécutivement à la chimiothérapie d'induction standard par la daunorubicine (60 mg/m²/jour du 1^{er} au 3^e jour) / cytarabine (200 mg/m²/jour du 1^{er} au 7^e jour), pendant un maximum de 2 cycles, et à la chimiothérapie de consolidation standard par la cytarabine à forte dose (3 g/m² toutes les 12 heures les 1^{er}, 3^e et 5^e jours), pendant un maximum de 4 cycles, puis un traitement continu par RYDAPT ou le placebo pendant un maximum de 12 cycles de 28 jours additionnels à titre de traitement d'entretien (*voir* la Figure 1). On n'a pas effectué de nouvelle répartition aléatoire au début du traitement d'entretien. Les patients qui devaient subir une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) ont cessé de recevoir le traitement à l'étude avant l'amorce du schéma de conditionnement préalable à la GCSH.

Figure 1 – Plan de l'étude déterminante de phase III



Les patients atteints de leucémie aiguë promyélocytaire (LAM de type 3) ou d'une LAM liée à un traitement en été exclus de l'étude. Les patients ont été stratifiés en fonction du type de mutation du gène *FLT3* dont ils étaient porteurs : TKD, ITD et rapport allélique < 0,7, ou ITD et rapport allélique $\geq 0,7$.

D'une manière générale, les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales qui ont été relevées dans les deux groupes étaient similaires, sauf que le pourcentage de femmes était plus élevé dans le groupe placebo que dans le groupe RYDAPT. Les détails figurent au Tableau 7.

Tableau 7 – Caractéristiques démographiques et caractéristiques initiales

	MIDOSTAURINE n = 360	PLACEBO n = 357
Caractéristiques initiales		
Âge (ans)		
Médiane / maximum	47,0 / 59	48,0 / 60
Sexe, n (%)		
Femmes	186 (51,7)	212 (59,4)
Hommes	174 (48,3)	145 (40,6)
Indice fonctionnel ECOG, n (%)		
0, 1 ou 2	352 (97,8)	346 (96,9)
3 ou 4	8 (2,2)	11 (3,1)
Race, n (%)		
Inconnue / non précisée	195 (54,2)	213 (59,7)
Blancs	147 (40,8)	128 (35,9)

	MIDOSTAURINE	PLACEBO
Caractéristiques initiales	n = 360	n = 357
Noirs ou Afro-Américains	8 (2,2)	9 (2,5)
Autres	10 (2,8)	7 (2)
Type de mutation du gène <i>FLT3</i>, n (%)		
ITD < 0,7	171 (47,5)	170 (47,6)
ITD ≥ 0,7	108 (30,0)	106 (29,7)
TKD	81 (22,5)	81 (22,7)

ITD : Internal Tandem Duplication (*duplication interne en tandem*); *TKD* : Tyrosine Kinase Domain (*mutation ponctuelle touchant le domaine tyrosine kinase*)

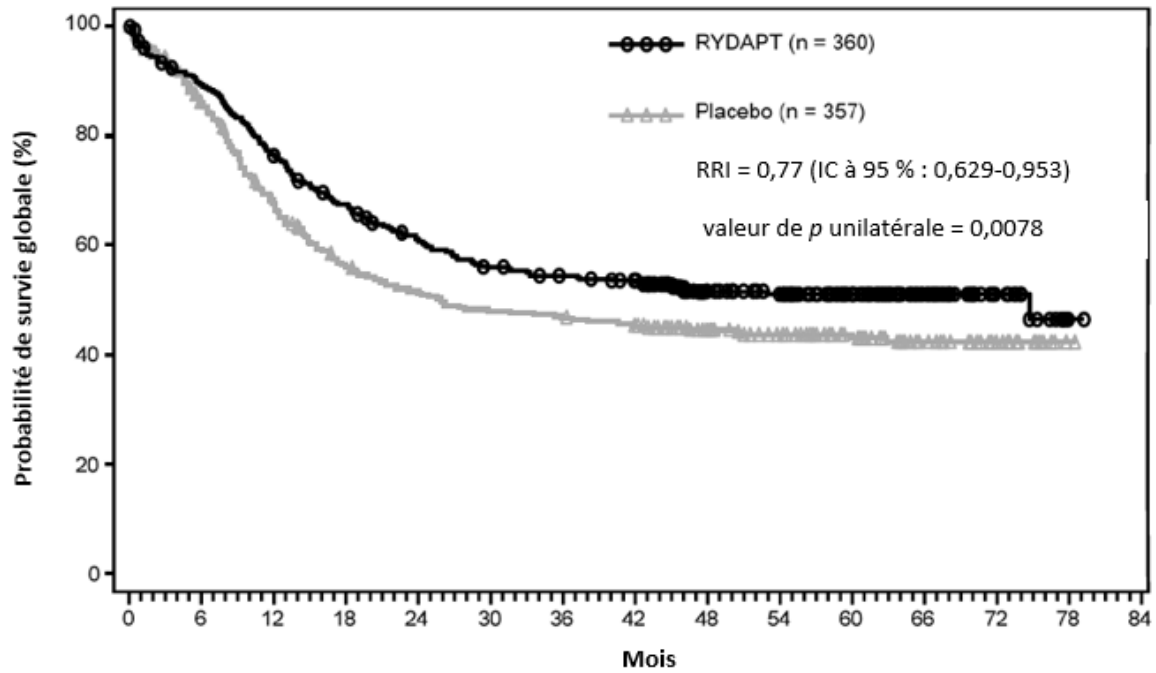
ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

Remarque : *ITD* < 0,7, *ITD* ≥ 0,7 et *TKD* sont les strates qui ont été utilisées lors de la répartition aléatoire.

Parmi les 717 patients, 25 % ont subi un deuxième traitement d'induction, 62 % ont amorcé au moins 1 cycle de consolidation, 29 % ont amorcé un traitement d'entretien et 17 % ont achevé les 12 cycles de traitement d'entretien prévus. Le pourcentage global de patients qui ont subi une GCSH s'est établi à 59,4 % (214 patients sur 360) dans le groupe RYDAPT + chimiothérapie standard et à 55,2 % (197 patients sur 357) dans le groupe placebo + chimiothérapie standard. Vingt et un pour cent de l'ensemble des patients de l'étude ont subi une GCSH lors de leur première rémission complète. Tous les patients ont fait l'objet d'un suivi visant à évaluer la survie.

Le paramètre d'évaluation principal de l'étude était la survie globale (SG), qui a été mesurée à partir de la date de la répartition aléatoire jusqu'au décès, toutes causes confondues. L'analyse principale a été effectuée après un suivi d'au moins 3,5 ans environ, à compter de la date de la répartition aléatoire du dernier patient. L'étude a démontré que l'utilisation de RYDAPT en association avec la chimiothérapie standard avait entraîné une amélioration statistiquement significative de la SG et une réduction de 23 % du risque de décès, comparativement à l'utilisation d'un placebo en association avec la chimiothérapie standard (*voir* la Figure 2). Comme les courbes de survie ont atteint un plateau avant de franchir la médiane, on n'a pas pu estimer la survie médiane de façon fiable.

Figure 2 Courbes de la probabilité de survie globale établies selon la méthode de Kaplan-Meier (les données obtenues à partir de la GCSH n'ont pas été exclues de l'analyse)



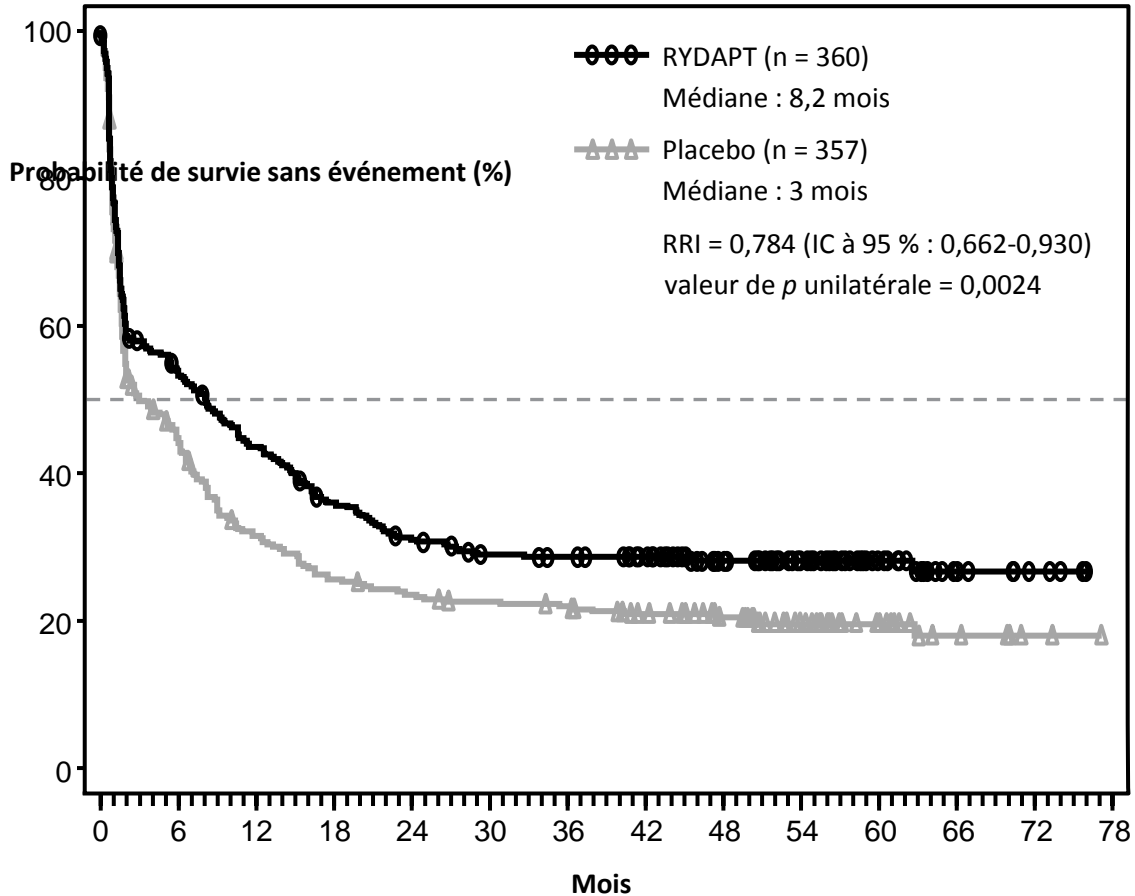
Patients à risque

Mois	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84
Midostaurine	360	314	269	234	208	189	181	174	133	120	77	50	22	1	0
Placebo	357	284	221	179	163	152	148	141	110	95	71	45	20	1	0

Le paramètre secondaire clé était la survie sans événement (SSE; par « événement », on entendait l'absence de rémission complète [RC] 60 jours après l'instauration du protocole, la récurrence ou le décès toutes causes confondues). L'utilisation de RYDAPT en association avec la chimiothérapie standard a entraîné une amélioration statistiquement significative de la SSE comparativement à l'utilisation du placebo en association avec la chimiothérapie standard, soit une médiane de 8,2 mois (IC à 95 % : 5,4-10,7) vs 3,0 mois (IC à 95 % : 1,9-5,9; RRI de 0,78 [IC à 95 % : 0,66-0,93; valeur de p unilatérale = 0,0024]).

Figure 3

Courbes de la probabilité de survie sans événement établies selon la méthode de Kaplan-Meier (les données obtenues à partir de la GCSH n'ont pas été exclues de l'analyse)



Patients à risque

Mois	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78
Midostaurine	360	190	153	124	106	95	92	83	65	51	27	9	4	0
Placebo	357	153	106	86	78	73	70	60	49	32	18	8	2	0

Les analyses de sensibilité relatives aux paramètres secondaires, à savoir la SG (RRI = 0,75 [IC à 95 % : 0,54-1,03]; valeur de p unilatérale = 0,037) et la SSE (RRI = 0,81 [IC à 95 % : 0,68-0,98]; valeur de p unilatérale = 0,012) et qui ne prenaient pas en compte les données obtenues à partir de la GCSH viennent confirmer les bienfaits cliniques procurés par l'association RYDAPT + chimiothérapie standard par rapport à ceux du placebo. On a décelé une tendance en faveur de RYDAPT pour ce qui est du taux de RC après 60 jours (58,9 % vs 53,5 %; valeur de p unilatérale = 0,073). La survie sans maladie (SSM) a été calculée à partir de la date de la première RC jusqu'à la date de récurrence ou de décès toutes causes confondues, selon la première éventualité. Parmi les patients qui ont obtenu une RC dans les 60 jours suivant l'amorce du traitement, la SSM médiane s'est établie à 26,7 mois (19,35-valeur inconnue) dans le groupe midostaurine et à 15,5 mois (11,33-23,46) dans le groupe placebo (RRI = 0,71 [IC à 95 % : 0,55-0,92]; valeur de p unilatérale = 0,0051).

Une sous-analyse de la SG selon le sexe n'a pas révélé d'avantage apparent chez les femmes (n = 398) traitées par RYDAPT (RRI = 1,01 [IC à 95 % : 0,76-1,34]) par rapport aux hommes (n = 319; RRI = 0,53 [IC à 95 % : 0,39-0,72]). Cet effet relatif au sexe n'a pas été observé dans les résultats relatifs aux paramètres secondaires (SSE, SSM et taux de RC).

Mastocytose systémique agressive (MSA), mastocytose systémique associée à une autre hémopathie maligne (MS-AHM) et leucémie à mastocytes (LM)

L'efficacité de RYDAPT a été évaluée chez des patients atteints de MSA, de MS-AHM ou de LM, désignée globalement comme une mastocytose systémique (MS) avancée, dans le cadre de deux études multicentriques menées sans insu, auprès d'un seul groupe de traitement (comprenant 142 patients au total).

L'étude pivot était une étude multicentrique de phase II comportant un seul groupe de traitement, menée auprès de 116 patients atteints de MS avancée (étude CPKC412D2201). Les patients atteints d'une AHM en phase aiguë ou menaçant le pronostic vital ont été exclus de l'étude. RYDAPT a été administré par voie orale, à une dose de 100 mg 2 fois par jour, jusqu'à l'évolution de la maladie ou l'apparition d'un effet toxique intolérable. Parmi les 116 patients inscrits à l'étude, 89 ont été considérés comme étant admissibles à l'évaluation de la réponse au traitement et ont formé la population évaluable pour le paramètre d'efficacité principal. De ces patients, 73 présentaient une MSA (dont 57 avec une AHM) et 16 présentaient une LM (dont 6 avec une AHM). L'âge médian des patients de la population évaluable était de 64 ans (min.-max. : 25-82 ans), 64 % étaient des hommes, et presque tous les patients (97 %) étaient de race blanche. Environ un tiers (36 %) des patients avaient reçu antérieurement un traitement antinéoplasique en raison d'une MS. Dans la population évaluable initiale, 65 % des patients présentaient plus de 1 critère C mesurable. Une mutation KIT D816V a été décelée chez 82 % des patients.

Le paramètre d'évaluation principal était le taux de réponse globale. Les taux de réponse ont été évalués selon les critères modifiés de Valent et Cheson, et les réponses ont été confirmées par un comité directeur de l'étude. Les paramètres d'évaluation secondaires comprenaient notamment la durée de la réponse. Les réponses à RYDAPT sont présentées au Tableau 8. Des signes d'activité ont été observés peu importe le nombre de traitements antérieurs et la présence ou non d'une AHM. Au total, 46 des 73 patients porteurs d'une mutation KIT D816V documentée, 7 des 16 patients porteurs d'une mutation KIT D816V de type sauvage ou de statut inconnu, et 21 des 32 patients antérieurement traités pour une MS ont obtenu une réponse complète ou partielle confirmée. Quarante-six pour cent des patients présentaient une diminution de plus de 50 % de l'infiltration médullaire et 58 %, une diminution de plus de 50 % de la tryptase sérique. Une diminution d'au moins 10 % de la taille de la rate a été observé chez 68,9 % des patients ayant passé au moins une évaluation après l'évaluation initiale (26,7 % des patients ont présenté une réduction d'au moins 35 %, ce qui correspond à une diminution de 50 % par palpation).

Le délai de réponse médian était de 0,3 mois (min.-max. : 0,1-3,7 mois). La durée médiane du suivi était de 43 mois.

Tableau 8 – Efficacité de RYDAPT dans le traitement de la MSA, de la MS-AHM et de la

LM : population évaluable pour le paramètre d'efficacité principal

	Tous patients confondus N = 89	Patients atteints de MSA N = 16	Patients atteints de MS-AHM N = 57	Patients atteints de LM N = 16
Paramètre d'évaluation principal				
Taux de réponse globale, n (%)	53 (59,6)	12 (75,0)	33 (57,9)	8 (50,0)
(IC à 95 %)	(48,6; 69,8)	(47,6; 92,7)	(44,1; 70,9)	(24,7; 75,3)
Réponse importante, n (%)	40 (44,9)	10 (62,5)	23 (40,4)	7 (43,8)
Réponse partielle, n (%)	13 (14,6)	2 (12,5)	10 (17,5)	1 (6,3)
Maladie stable, n (%)	11 (12,4)	1 (6,3)	7 (12,3)	3 (18,8)
Maladie évolutive, n (%)	10 (11,2)	1 (6,3)	6 (10,5)	3 (18,8)
Paramètre d'évaluation secondaire				
Durée médiane de la réponse, en mois (IC à 95 %)	31,4 (10,8; NE)	NA (24,1; NE)	12,7 (7,4; 31,4)	NA (3,6; NE)

NE : non estimé; NA : non atteint

Dans le cadre d'une analyse exploratoire a posteriori, l'efficacité a également été évaluée en regard du critère consensuel du International Working Group - Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment - European Competence Network on Mastocytosis (IWG-MRT-ECNM) de 2013. La réponse au traitement par RYDAPT a été déterminée au moyen d'une approche algorithmique. La réponse au traitement a pu être évaluée chez 115 patients, dont 47 (41 %) avaient déjà été traités pour une MS, et 93 (81 %) présentaient une mutation D816V documentée au départ. Toutes les réponses ont été prises en compte et devaient être confirmées à 12 semaines. Les résultats de cette analyse sont présentés au Tableau 9.

Tableau 9 - Efficacité de RYDAPT dans le traitement de la MSA, de la MS-AHM et de la LM évaluée selon le critère IWG-MRT-ECNM au moyen d'une approche algorithmique

	Tous les patients évalués	MSA	MS-AHM	LM	Sous-type inconnu
	N = 115	N = 16	N = 72	N = 21	N = 6
Taux de réponse globale*, n (%)	43 (37,4)	10 (62,5)	23 (31,9)	7 (33,3)	3 (50,0)
(IC à 95 %)	(28,5; 46,9)	(35,4; 84,8)	(21,4; 44,0)	(14,6; 57,0)	(11,8; 88,2)
Meilleure réponse globale, n (%)					
Rémission complète	2 (1,7)	1 (6,3)	0	1 (4,8)	0
Rémission partielle	19 (16,5)	5 (31,3)	9 (12,5)	3 (14,3)	2 (33,3)

Amélioration clinique	22 (19,1)	4 (25,0)	14 (19,4)	3 (14,3)	1 (16,7)
Durée de la réponse					
n/N (%)	6/43 (14,0)	1/10 (10,0)	5/23 (21,7)	0/7 (0,0)	0/3 (0,0)
Médiane (IC à 95 %)	NE	NE (10,3; NE)	NE (17,3, NE)	NE	NE
Min.-max.	2,8+ - 60,5+	10,2+ - 36,4+	2,8+ - 51,8+	3,3+ - 55,9+	20,5+ - 60,5+
<i>NE : non estimé</i>					
* Période de confirmation des réponses : 12 semaines. Analyse comprenant les ascites reconnues comme un critère C. Les patients traités par des doses élevées de corticostéroïdes étaient considérés évaluable pour la réponse. Le symbole + indique une valeur censurée.					

Une étude de confirmation multicentrique de phase II a été menée sans insu, avec un seul groupe de traitement, chez 26 patients atteints de MS avancée (étude CPKC412A2213). [RYDAPT a été administré par voie orale, à raison de 100 mg 2 fois par jour. L'absence de réponse importante ou partielle à la fin du second cycle a mené à l'abandon du traitement à l'étude. Vingt (76,9 %) patients étaient atteints de MS avancée (dont 17 [85 %] avec une AHM) et 6 patients (23,1 %) étaient atteints de LAM (dont 2 [33,3 %] avec une AHM). L'âge médian était de 64,5 ans, la moitié des patients étant âgés de 65 ans ou plus. Au départ, 88,5 % des patients présentaient plus de 1 critère C et 69,2 % des patients avaient déjà reçu au moins un traitement antinéoplasique.

Le paramètre d'évaluation principal était le taux de réponse globale évalué selon les critères de Valent durant les deux premiers cycles de traitement. Dix-neuf patients (73,1 %; IC à 95 % = [52,2, 88,4]) ont obtenu une réponse durant les deux premiers cycles de traitement (13 réponses importantes; 6 réponses partielles) d'après l'évaluation de l'investigateur. Les patients qui ont reçu des corticostéroïdes en concomitance ont été inclus. La durée médiane du suivi a été de 73 mois et la durée médiane de la réponse n'a pas été atteinte.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Selon les études sur l'innocuité pharmacologique, il est peu probable que la midostaurine agisse sur les fonctions vitales du système nerveux central. Dans le cadre des études sur la toxicité de doses multiples menées chez le chien, on a observé un ralentissement de la fréquence cardiaque et un allongement de l'intervalle PQ chez les chiens qui ont reçu des doses de 10 ou 30 mg/kg, mais aucune modification de la morphologie du cœur n'a été décelée.

TOXICOLOGIE

La midostaurine a fait l'objet d'études sur la toxicité d'une dose unique et de doses multiples, d'études de génotoxicité et d'études sur la toxicité pour la reproduction et le développement.

Les principaux organes cibles des effets toxiques de la midostaurine qui ont été identifiés durant les études qui prévoyaient l'administration de doses multiples sont les organes de l'appareil

digestif (vomissements chez les chiens et les singes, diarrhée et altération de la muqueuse), les testicules (diminution de la spermatogenèse), la moelle osseuse (hypocellularité), le cœur (allongement de l'intervalle P-Q) et les organes lymphatiques (déplétion/atrophie). Les effets sur la moelle osseuse et les organes lymphatiques se sont accompagnés de modifications des paramètres hématologiques, à savoir une diminution des paramètres leucocytaires, lymphocytaires et érythrocytaires. On a systématiquement observé une élévation des taux d'enzymes hépatiques (ALT et AST) chez les rats, ainsi que chez les chiens et les singes qui ont fait l'objet des études de longue durée (> 3 mois). On n'a pas constaté d'altérations pathologiques du foie correspondant à ce type d'anomalie. On a remarqué une inhibition de la spermatogenèse chez les chiens qui ont reçu des doses de midostaurine > 3 mg/kg. Après 12 mois de traitement, la dose sans effet nocif observable s'est établie à 1 mg/kg chez le chien et à 3 mg/kg chez le rat quoique, l'exposition générale était beaucoup plus élevée chez l'humain.

Fertilité et toxicité pour la reproduction et le développement

Lorsque la midostaurine a été administrée à des rats à raison de 10, 30 ou 60 mg/kg/jour par voie orale, on a noté des effets toxiques sur la fonction de reproduction des mâles et des femelles qui ont reçu les doses ≥ 10 mg/kg/jour. Plus précisément, on a observé chez les mâles une dégénérescence et une atrophie testiculaires aux doses ≥ 10 mg/kg/jour, et des altérations de la motilité du sperme, une diminution du nombre de spermatozoïdes et une diminution du poids des organes reproducteurs à la dose de 60 mg/kg/jour. Chez les femelles qui ont reçu la dose de 60 mg/kg/jour, on a constaté une augmentation du nombre de résorptions et une diminution du taux de gestation et du nombre d'implantations et d'embryons vivants. Par ailleurs, on a remarqué une inhibition de la spermatogenèse chez les chiens qui ont reçu des doses de midostaurine ≥ 3 mg/kg/jour. Les concentrations de midostaurine qui ont été observées chez les rats qui ont reçu une dose de 10 mg/kg/jour et chez les chiens qui ont reçu une dose de 3 mg/kg/jour sont 100 fois plus faibles que les taux d'exposition thérapeutique à ce médicament qui sont observés chez l'humain lorsqu'il est administré à la dose recommandée (50 mg 2 fois par jour), d'après l'ASC.

Dans le cadre des études sur le développement embryo-fœtal qui ont été menées chez le rat et le lapin, des rates et des lapines gravides ont reçu respectivement des doses de 3, 10 ou 30 mg/kg/jour et de 2, 10 ou 20 mg/kg/jour de midostaurine par voie orale durant l'organogenèse. Chez les rats, on a constaté une augmentation du nombre de résorptions tardives à toutes les doses à l'étude, ainsi qu'une diminution du poids fœtal et de l'ossification squelettique à la plus forte dose, soit 30 mg/kg/jour. Aucun effet toxique n'a été observé chez les mères. Chez les lapins, on a noté une toxicité maternelle à toutes les doses à l'étude. De plus, on a remarqué des décès chez les femelles, une diminution du poids fœtal et un retard d'ossification aux doses de 10 et 20 mg/kg/jour. Les concentrations auxquelles on a noté des effets toxiques sur la mère et le fœtus chez les deux espèces sont plus de 50 fois inférieures au taux d'exposition thérapeutique associé à l'administration de la dose recommandée chez l'humain, soit 50 mg 2 fois par jour, d'après les comparaisons d'ASC effectuées entre les espèces.

Dans le cadre d'une étude sur le développement embryo-fœtal et le développement postnatal, des

rates ont reçu 5, 15 ou 30 mg/kg/jour de midostaurine durant la gestation et l'allaitement jusqu'au sevrage des rats. On a observé une toxicité maternelle, notamment des signes de dystocie, et une diminution du nombre de petits par portée à la dose de 30 mg/kg/jour. On a également noté une diminution du poids corporel, une réduction du délai moyen écoulé avant l'ouverture des yeux et une augmentation du délai moyen écoulé avant le développement du réflexe de sursaut acoustique chez les rats (génération F₁) dont la mère avait reçu 30 mg/kg/jour de midostaurine. Le taux d'exposition générale à la midostaurine des rates qui ont reçu la dose de 30 mg/kg (d'après l'ASC) était environ 17 fois inférieur au taux d'exposition thérapeutique observé chez l'humain à la dose recommandée de 50 mg 2 fois par jour.

Études sur les jeunes animaux

Dans le cadre d'une étude sur la toxicité chez les rats, la midostaurine a été administrée à ces jeunes animaux à raison de 2, 5 ou 15 mg/kg/jour du 7^e au 70^e jour de la période postpartum. On a noté des cas de réduction du poids corporel, d'hémorragie, d'infiltrats cellulaires mixtes dans les poumons et d'érythrocytose/érythrophagocytose dans les ganglions lymphatiques mésentériques à la dose de 15 mg/kg/jour. On n'a observé aucun effet délétère sur le développement physique, les fonctions sensorielles, le comportement ou la fonction de reproduction. La dose sans effet nocif observable était de 5 mg/kg/jour.

Génotoxicité

Les études de génotoxicité in vitro et in vivo qui ont porté sur les paramètres de génotoxicité importants n'ont pas mis en évidence d'effet mutagène ou clastogène.

Cancérogénicité

Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée.

RÉFÉRENCES

- [Fischer T, Stone R, DeAngelo D, *et al.* (2010)] Phase IIB trial of oral midostaurin (PKC412), the FMS-like tyrosine kinase 3 receptor (FLT3), and multi-targeted kinase inhibitor, in patients with acute myeloid leukemia and high risk myelodysplastic syndrome with either wild type or mutated FLT3. *J Clin Oncol*; 28(28):4339-45.
- [George P, Bali P, Cohen P, *et al.* (2004)] Cotreatment with 17-allylaminodemethoxygeldanamycin and FLT3 kinase inhibitor PKC412 is highly effective against human acute myelogenous leukemia cells with mutant FLT3. *Cancer Res*; 64(10):3645-52.
- [Gotlib J, Kluijn-Nelemans HC, George TI, *et al.* (2016)] Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *NEJM*; 374(26):2530-41.
- [Kayser S, Levis M (2014)] FLT3 tyrosine kinase inhibitors in acute myeloid leukemia: clinical implications and limitations. *Leuk Lymphoma*; 55(2):243-55.
- [Roesel J, Fabbro D, Mestan J, *et al.* (2004)] Antiproliferative activity of PKC412 in various human AML cell lines RD-2004-01878.
- [Stone RM, DeAngelo DJ, Klimek V, *et al.* (2005)] Patients with acute myeloid leukemia and an activating mutation in FLT3 respond to a small-molecule FLT3 tyrosine kinase inhibitor, PKC412. *Blood*; 105:54-60.
- [Stone RM, Maddrekar SJ, Sandford BL, *et al.* (2017)] Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *NEJM*; publication en ligne le 23 juin 2017.
- [Weisberg E, Boulton C, Kelly LM, *et al.* (2002)] Inhibition of mutant FLT3 receptors in leukemia cells by the small molecule tyrosine kinase inhibitor PKC412. *Cancer Cell*; 1:433-43.

**VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET
EFFICACE DU MÉDICAMENT.
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS**

PrRYDAPT^{MC}

Capsules de midostaurine

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **RYDAPT^{MC}** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **RYDAPT** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on RYDAPT?

RYDAPT est administré en association avec d'autres traitements de chimiothérapie pour traiter la leucémie aiguë myéloblastique (LAM) chez les adultes ayant reçu un diagnostic d'anomalie du gène *FLT3*. Vous avez dû passer un test pour confirmer que vous êtes porteur de ce gène anormal. La LAM est une forme de cancer des globules blancs.

RYDAPT est également utilisé seul chez les adultes pour traiter des maladies appelées *mastocytose systémique agressive (MSA)*, *mastocytose systémique associée à une autre hémopathie maligne (MS-AHM)* ou *leucémie à mastocytes (LM)*, dans lesquelles l'organisme produit un trop grand nombre de mastocytes, une sorte de globule blanc. Les symptômes apparaissent lorsqu'un trop grand nombre de mastocytes s'infiltrent dans les organes comme le foie, la moelle osseuse, et la rate, ou libèrent des substances comme l'histamine dans le sang.

Comment RYDAPT agit-il?

La midostaurine bloque l'action de certaines enzymes (dites « kinases ») produites par des cellules anormales, prévenant ainsi la division et la croissance de ces cellules.

Quels sont les ingrédients de RYDAPT?

Ingrédient médicamenteux : midostaurine (provenant d'une forme solvatée avec de l'éthanol et de l'alcool benzylique).

Ingrédients non médicinaux : dioxyde de titane, eau purifiée, encre pharmaceutique rouge, éthanol anhydre, gélatine, glycérol, hydroxystéarate de macrogolglycérol, macrogol 400, mono-di-triglycérides d'huile de maïs, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, tout-rac- α -tocophérol (vitamine E).

Sous quelles formes se présente RYDAPT?

Capsules à 25 mg

RYDAPT ne doit pas être utilisé si :

- vous êtes allergique à la midostaurine ou à l'un des ingrédients de RYDAPT;
- vous avez moins de 18 ans.

Pour essayer d'éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre RYDAPT. Informez-le de tous vos problèmes de santé ou maladies, notamment si vous:

- avez la moindre infection;
- avez des problèmes cardiaques;
- avez une maladie respiratoire ou de la difficulté à respirer.

Autres mises en garde à connaître :

Grossesse, allaitement, femmes aptes à procréer et hommes

Demandez conseil à votre médecin si :

- vous êtes enceinte;
- vous allaitez;
- vous croyez être enceinte;
- vous prévoyez le devenir.

Votre médecin discutera avec vous du risque associé à la prise de RYDAPT durant la grossesse ou l'allaitement. Il faut interrompre l'allaitement durant le traitement et au moins 4 mois par la suite.

Ne prenez pas RYDAPT si vous êtes enceinte. RYDAPT peut nuire à l'enfant à naître. Si vous êtes apte à tomber enceinte, vous devez subir un test de grossesse 7 jours avant de prendre RYDAPT. Vous devez utiliser une méthode contraceptive efficace pendant votre traitement par RYDAPT et 4 mois par la suite. On ignore si RYDAPT peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Si vous prenez un contraceptif hormonal, comme la pilule, vous devriez utiliser également une méthode de contraception de type barrière (comme un condom) pour être sûre de ne pas tomber enceinte. Demandez à votre médecin quelles sont les méthodes contraceptives efficaces.

Les hommes actifs sexuellement doivent faire usage de préservatifs pendant le traitement par RYDAPT et au moins 4 mois par la suite.

Problèmes de fertilité

RYDAPT peut nuire à la fertilité chez les hommes et les femmes. On ne sait pas si cet effet est réversible. Vous devriez en discuter avec votre médecin avant de commencer le traitement.

RYDAPT peut interagir avec de nombreux médicaments, y compris des médicaments en

vente libre et à base d'herbes médicinales. Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits de médecine douce, etc.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec RYDAPT :

- certains médicaments utilisés pour traiter les infections, comme le kétoconazole ou la clarithromycine;
- certains médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, comme la carbamazépine;
- des médicaments utilisés pour traiter la tuberculose, comme la rifampicine;
- certains médicaments utilisés pour traiter la dépression comme le millepertuis (aussi appelé *Hypericum perforatum*);
- certains médicaments contre l'infection par le VIH, comme le ritonavir;
- des médicaments qui peuvent causer un trouble du rythme cardiaque (allongement de l'intervalle QT).

Si vous prenez maintenant n'importe lequel de ces produits, il se peut que votre médecin doive vous en prescrire un autre.

Si vous prenez déjà RYDAPT, informez votre médecin si on vous prescrit un nouveau médicament.

Ne mangez ni ne buvez rien qui contient du pamplemousse pendant votre traitement par RYDAPT.

Comment prendre RYDAPT?

Le traitement par RYDAPT doit être instauré par un médecin qui est expérimenté dans l'administration de traitements anticancéreux.

Prenez toujours RYDAPT en suivant exactement les directives de votre médecin ou pharmacien. En cas de doute, vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien. Ne dépassez PAS la dose prescrite et n'arrêtez pas de prendre votre médicament, sauf si votre médecin vous demande de le faire. L'arrêt du traitement par RYDAPT peut aggraver votre état. Votre médecin surveillera régulièrement votre état de santé pour s'assurer que le traitement a l'effet souhaité.

Vous devez prendre RYDAPT :

- par voie orale (par la bouche);
- en avalant les capsules entières avec un verre d'eau – il ne faut pas les ouvrir, les écraser, ni les croquer;
- deux fois par jour, à environ 12 heures d'intervalle – par exemple, au déjeuner et au souper;
- avec de la nourriture pour aider à prévenir les nausées.

Votre médecin vous prescrira des médicaments pour prévenir les nausées et les vomissements durant le traitement par RYDAPT.

Dose recommandée

Patients atteints de LAM :

Du 8^e au 21^e jour de chaque cycle : 50 mg (2 capsules) 2 fois par jour, soit un total de 4 capsules par jour.

Le médecin décidera combien de temps durera chaque cycle.

Patients atteints de MSA, de MS-AHM ou de LM :

100 mg (4 capsules) 2 fois par jour, soit un total de 8 capsules par jour.

Selon votre réponse au traitement par RYDAPT, votre médecin pourrait ajuster votre traitement. Il pourrait aussi interrompre votre traitement temporairement ou définitivement.

Surdose

Si vous croyez avoir pris une trop grande quantité de RYDAPT, ou si quelqu'un d'autre a pris votre médicament par mégarde, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes. Montrez votre emballage de RYDAPT. Un traitement médical pourrait être nécessaire.

Dose oubliée

Si vous avez oublié de prendre une dose, ne la prenez pas et continuez de prendre votre traitement comme il vous a été prescrit. Ne doublez jamais la dose afin de rattraper votre oubli. Attendez plutôt le moment de la prochaine dose.

En cas de vomissements, vous ne devez pas prendre une dose supplémentaire, mais plutôt attendre et prendre la prochaine dose prévue au calendrier.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à RYDAPT?

Lorsque vous prenez RYDAPT, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles

- Petits points rouges ou violets sous la peau (pétéchies)
- Sécheresse de la peau
- Transpiration excessive (hyperhidrose)
- Enflure des paupières (œdème des paupières)
- Douleur aux yeux, vision embrouillée, intolérance anormale à la lumière (kératite)
- Difficulté à s'endormir (insomnie)
- Douleur dans la gorge (douleur laryngée) et douleur dans la bouche et la gorge (douleur oropharyngée)

- Mal de gorge accompagné d'un écoulement nasal (rhinopharyngite)
- Tremblements involontaires du corps
- Maux de tête
- Étourdissements, y compris les étourdissements avec sensation de tournoiement (vertiges)
- Perturbation de l'attention
- Douleur abdominale haute
- Diarrhée
- Constipation
- Dérangement d'estomac, indigestion (dyspepsie)
- Douleur au dos, aux articulations, au cou, aux os, aux bras et aux jambes
- Feux sauvages dans la bouche causés par une infection virale (herpès oral)
- Sensation de pression ou douleur aux joues et au front (sinusite)
- Enflure généralisée (œdème)
- Enflure des membres inférieurs (mollets, chevilles) (œdème périphérique)
- Fatigue
- Faiblesse (asthénie)
- Frissons
- Ecchymose (hématome ou contusion)
- Chute

Un effet secondaire du traitement par RYDAPT pourrait être l'obtention de résultats anormaux aux analyses sanguines (très courant) qui donnent de l'information au médecin sur le fonctionnement de certains organes de votre corps, par exemple :

- taux élevés des enzymes suivantes :
 - enzymes associées au foie.

Le fonctionnement de votre cœur et de vos poumons sera également surveillé régulièrement.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Réaction allergique : difficulté à respirer ou à avaler, étourdissements, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, démangeaisons intenses, éruption cutanée caractérisée par des rougeurs ou de petites bosses			X
Réduction de l'activité de coagulation : saignement ou		X	

ecchymoses spontanés			
Lymphopénie ou neutropénie : faiblesse, fièvre, mal de gorge ou ulcères buccaux, en raison d'une infection		X	
Infection au point d'introduction d'un cathéter : rougeur de la peau, douleur, sensibilité, enflure au point d'introduction du tube flexible	X		
Dermatite exfoliative : éruption cutanée qui pèle	X		
Épistaxis : saignements de nez	X		
Dyspnée : essoufflement, difficulté à respirer	X		
Hypotension : étourdissements, sensation de tête légère	X		
Stomatite : ulcères dans la bouche	X		
Nausée	X		
Vomissements	X		
Pyrexie : fièvre	X		
Diminution du taux de potassium dans le sang (hypokaliémie) : battements cardiaques irréguliers, faiblesse et spasmes musculaires, état de malaise général	X		
Taux élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie) : faim fréquente, soif fréquente, augmentation du volume d'urine	X		
Taux de sodium élevé dans le sang (hypernatrémie) : soif, faiblesse, crampes, maux de tête, confusion, convulsions, altération de la conscience	X		
Épanchement pleural (accumulation de liquide autour des poumons) : douleur à la poitrine, respiration difficile ou douloureuse, toux		X	
Hémorroïdes : démangeaisons, irritation ou douleur autour de l'anus, douleur lors du passage des selles	X		

Infection des voies respiratoires supérieures : toux, mal de gorge, congestion ou écoulement nasal, éternuements	X		
Infection des voies urinaires ou cystite : mictions douloureuses et fréquentes en raison d'une inflammation de la vessie		X	
FRÉQUENT			
Taux élevé d'acide urique dans le sang (hyperuricémie) : douleur répétée au flanc et à l'abdomen qui peut s'étendre jusqu'à l'aîne	X		
Taux élevé de calcium dans le sang (hypercalcémie) : douleur périodique dans la partie supérieure droite de l'abdomen (accompagnée de nausées et de vomissements), douleur répétée au flanc et à l'abdomen qui peut s'étendre à la région de l'aîne, douleur aux os, nausées, vomissements, constipation, douleurs à l'estomac, besoin fréquent d'uriner, soif et faiblesse musculaire	X		
Syndrome de détresse respiratoire aiguë : grave essoufflement, respiration difficile et rapide, faible tension artérielle, confusion et fatigue intense		X	
Caillot de sang dans le cathéter (tube flexible)		X	
Gain de poids	X		
Hypertension : maux de tête, étourdissements	X		
Perte de conscience		X	
Gêne anorectale	X		
Tachycardie sinusale : battements cardiaques rapides	X		
Épanchement péricardique (accumulation de liquide autour		X	

du cœur) : douleur à la poitrine qui est moins intense en position assise qu'en position couchée, sensation de tête légère ou perte de conscience, battements cardiaques irréguliers, rapides ou forts, respiration difficile ou douloureuse, toux			
Pneumonie : fièvre, toux, respiration difficile ou douloureuse, respiration sifflante, douleur dans la poitrine pendant la respiration		X	
Hémorragie gastro-intestinale : vomissements de sang, selles noires ou sanglantes		X	
Érysipèle : éruption cutanée accompagnée de rougeurs, d'enflure et de douleur apparaissant n'importe où sur la peau	X		
Bronchite : toux accompagnée de mucosités, d'une douleur à la poitrine et de fièvre	X		
Zona : éruption cutanée accompagnée de douleur, d'une sensation de brûlure, d'engourdissement ou de picotements et d'ampoules contenant du liquide		X	
PEU FRÉQUENT			
Sepsis ou septicémie neutropénique : infections, fièvre, faible tension artérielle, fréquence réduite des mictions, pouls rapide, respiration rapide		X	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Infections ou problèmes respiratoires : apparition ou aggravation de la fièvre, toux avec ou sans production de mucus, douleur thoracique, difficulté à respirer ou essoufflement.			X
Problèmes cardiaques : douleur ou gêne thoracique.			X

Sensation de tête légère, évanouissements, étourdissements. Coloration bleue des lèvres, des doigts ou des orteils. Essoufflement. Enflure des jambes ou des pieds			
--	--	--	--

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez signaler tous les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada :

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour obtenir de l'information sur la façon de faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets indésirables, veuillez consulter votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne prodigue pas de conseils médicaux.

Conservation

- Conservez à une température n'excédant pas 30 °C. Gardez le produit dans son emballage d'origine afin de le protéger de l'humidité.
- Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne prenez pas RYDAPT après la date de péremption imprimée sur la boîte.

Consultez votre pharmacien pour savoir comment vous débarrasser des médicaments dont vous n'avez plus besoin.

Pour en savoir plus sur RYDAPT

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Elle renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le site de Santé Canada (www.hc-sc-gc.ca), le site du fabricant (www.novartis.ca), ou encore, en composant le 1-800-363-8883.

Ce dépliant a été rédigé par Novartis Pharma Canada inc.

Dernière révision : 2 octobre 2018

RYDAPT est une marque de commerce.