Mentions légales complètes

INREBIC® 100 mg, gélules.

Fédratinib

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Inrebic 100 mg gélules

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient du dichlorhydrate de fédratinib monohydraté équivalent à 100 mg de fédratinib.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique Listes des excipients.

FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélules opaques de couleur rougeâtre-marron, de 21,4 à 22,0 mm (taille 0), portant l'impression à l'encre blanche « FEDR » sur la tête et « 100 mg » sur le corps.

INFORMATIONS CLINIQUES

Indications thérapeutiques

Inrebic est indiqué dans le traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie chez les patients adultes atteints de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocytémie essentielle qui sont naïfs d'inhibiteur de Janus kinase (JAK) ou qui ont été traités par ruxolitinib.

Posologie et mode d'administration

Le traitement par Inrebic doit être instauré et supervisé par des médecins expérimentés dans l'utilisation des médicaments anticancéreux.

Posologie

Les patients sous traitement par ruxolitinib, avant de commencer le traitement par Inrebic, doivent progressivement diminuer puis arrêter le ruxolitinib, conformément aux informations de prescription du ruxolitinib.

Une analyse initiale des taux de thiamine (vitamine B1), de la numération formule sanguine, du bilan hépatique, des taux d'amylase/lipase, de l'azote uréique sanguin (BUN) et de la créatinine doit être obtenue avant d'instaurer le traitement par Inrebic, puis effectuée périodiquement pendant le traitement, et lorsque cela est cliniquement indiqué. Le traitement par Inrebic ne doit pas être instauré chez les patients présentant une carence en thiamine, tant que les taux de thiamine n'ont pas été corrigés (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Instaurer un traitement par

CE DOCUMENT NE PEUT ETRE EN AUCUN DUPLIQUE, REMIS OU PRESENTE A UN TIERS

Inrebic n'est pas recommandé chez les patients présentant une numération plaquettaire initiale inférieure à 50 x 10^9/l et un taux de PNN < 1,0 x 10^9/l.

Il est recommandé qu'un traitement prophylactique par antiémétiques soit utilisé, conformément aux recommandations locales, pendant les 8 premières semaines de traitement et poursuivi par la suite, lorsque cela est cliniquement indiqué (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). L'administration d'Inrebic avec un repas riche en lipides peut réduire l'incidence de nausées et de vomissements.

La dose recommandée d'Inrebic est de 400 mg une fois par jour.

Le traitement peut être poursuivi aussi longtemps que les patients en retirent un bénéfice clinique. Des modifications de la dose doivent être envisagées pour les toxicités hématologiques et non hématologiques (Tableau 1). Inrebic doit être arrêté chez les patients qui ne peuvent tolérer une dose de 200 mg par jour.

Si une dose est oubliée, la prochaine dose prévue doit être prise le jour suivant. Aucune gélule supplémentaire ne doit être prise pour compenser la dose oubliée.

Modifications de la dose
Les modifications de la dose en fonction des toxicités hématologiques et non hématologiques, et de la prise en charge d'une encéphalopathie de Wernicke (EW) sont présentées dans le Tableau 1.

Gestion de la dose en fonction des taux de thiamine
Avant l'instauration du traitement et pendant le traitement, les taux de thiamine doivent être reconstitués s'ils sont faibles. Pendant le traitement, les taux de thiamine doivent être évalués périodiquement (par ex., une fois par mois pendant les 3 premiers mois puis tous les 3 mois par la suite) et lorsque cela est cliniquement indiqué (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Modifications de la dose avec l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4
Si l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 ne peut être évitée, la dose d'Inrebic doit être réduite à 200 mg. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite (par ex., au moins une fois par semaine) au regard de la tolérance (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Si l'administration concomitante avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 est interrompue, la dose d'Inrebic doit être augmentée à 300 mg une fois par jour pendant les deux premières semaines après l'arrêt de l'inhibiteur du CYP3A4, puis à 400 mg une fois par jour par la suite, selon la tolérance. Des ajustements supplémentaires de la dose doivent être effectués si nécessaire, en s'appuyant sur la surveillance de la tolérance et de l'efficacité d'Inrebic.

Ré-augmentation de la dose
Si l'effet indésirable dû à Inrebic et ayant entraîné une réduction de la dose est contrôlé par une prise en charge efficace et si la toxicité disparaît pendant au moins 28 jours, le niveau de dose peut être de nouveau augmenté, à raison d'un palier posologique par mois, jusqu'à la dose originale. La ré-augmentation de la dose n'est pas recommandée si la réduction de la dose était due à une toxicité non hématologique de grade 4, à une élévation des taux d'alanine aminotransférase (ALAT), d'aspartate aminotransférase (ASAT) ou de bilirubine totale de grade ≥ 3, ou à une toxicité hématologique récidivante de grade 4.

Tableau 1 : Réductions de doses en cas de survenue de toxicités hématologiques, non hématologiques pendant le traitement et de la prise en charge d'une encéphalopathie de Wernicke

Toxicité hématologique	Réduction de la dose

Thrombopénie de grade 3 avec hémorragie active (numération plaquettaire < 50 x 10^9/l) ou thrombopénie de grade 4 (numération plaquettaire < 25 x 10^9/l)	Interrompre le traitement par Inrebic jusqu'à résolution à un grade ≤ 2 (numération plaquettaire < 75 x 10^9/l) ou au niveau de l'analyse initiale. Reprendre à une dose quotidienne inférieure de 100 mg à la dernière dose administrée.
Neutropénie de grade 4 (numération absolue des neutrophiles [PNN] < 0,5 x 10^9/l)	Interrompre le traitement par Inrebic jusqu'à résolution à un grade ≤ 2 (PNN < 1,5 x 10^9/l) ou au niveau de l'analyse initiale. Reprendre à une dose quotidienne inférieure de 100 mg à la dernière dose administrée. Des facteurs de croissance granulocytaires peuvent être utilisés, à la discrétion du médecin (voir rubriques Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Intérations avec d'autres médicaments et autres formes d'intéractions).
Anémie de grade ≥ 3, transfusion indiquée (taux d'hémoglobine < 8,0 g/dl)	Interrompre le traitement par Inrebic jusqu'à résolution à un grade ≤ 2 (taux d'hémoglobine < 10,0 g/dl) ou au niveau de l'analyse initiale. Reprendre à une dose quotidienne inférieure de 100 mg à la dernière dose administrée.
Récurrence d'une toxicité hématologique de grade 4	Interruption d'Inrebic, à la discrétion du médecin.
Toxicité non hématologique	**Réduction de la dose**
Nausées, vomissements ou diarrhées de grade ≥ 3 ne répondant pas aux soins de support dans un délai de 48 heures	Interrompre le traitement par Inrebic jusqu'à résolution à un grade ≤ 1 ou au niveau de l'analyse initiale. Reprendre à une dose quotidienne inférieure de 100 mg à la dernière dose administrée.
Élévation du taux d'ALAT, d'ASAT (> 5,0 à 20,0 x la limite supérieure de la normale [LSN]) ou de bilirubine (> 3,0 à 10,0 LSN) de grade ≥ 3	Interrompre le traitement par Inrebic jusqu'à résolution à un grade ≤ 1 (ASAT/ALAT [> LSN - 3,0 x LSN] ou bilirubine [> LSN - 1,5 x LSN]) ou au niveau de l'analyse initiale. Reprendre à une dose quotidienne inférieure de 100 mg à la dernière dose administrée. Surveiller les taux d'ALAT, d'ASAT et de bilirubine (totale et directe) toutes les 2 semaines pendant au moins 3 mois après la réduction de la dose. Si une élévation de grade 3 ou supérieur survient de nouveau, cesser le traitement par Inrebic.
Amylase/Lipase de grade ≥ 3 (> 2,0 à 5,0 x LSN)	Interrompre le traitement par Inrebic jusqu'à résolution à un grade 1 (> LSN - 1,5 x LSN) ou au niveau de l'analyse initiale. Reprendre à une dose quotidienne inférieure de 100 mg à la dernière dose administrée. Surveiller les taux d'amylase/de lipase toutes les 2 semaines pendant au moins 3 mois suivant la réduction de la dose. Si une élévation de grade 3 ou supérieur survient de nouveau, cesser le traitement par Inrebic.
Autres toxicités non hématologiques de grade ≥ 3	Interrompre le traitement par Inrebic jusqu'à résolution à un grade ≤ 1 ou au niveau de l'analyse initiale Reprendre à une dose quotidienne inférieure de 100 mg à la dernière dose administrée.

CE DOCUMENT NE PEUT ETRE EN AUCUN DUPLIQUE, REMIS OU PRESENTE A UN TIERS

Prise en charge des taux de thiamine et d'une encéphalopathie de Wernicke	Réduction de la dose
Dans le cas de taux de thiamine inférieurs à la normale (entre 74 et 222 nmol/l)* mais ≥ 30 nmol/l sans signes ou symptômes d'EW	Interrompre le traitement par Inrebic. Administrer quotidiennement 100 mg de thiamine par voie orale jusqu'à ce que le taux de thiamine soit revenu dans les limites de la normale*. Envisager la reprise du traitement par Inrebic lorsque les taux de thiamine sont revenus dans les limites de la normale*.
Dans le cas de taux de thiamine < 30 nmol/l sans signes ou symptômes d'EW	Interrompre le traitement par Inrebic. Initier un traitement de thiamine par voie parentérale à des doses thérapeutiques jusqu'à ce que le taux de thiamine soit revenu dans les limites de la normale*. Envisager la reprise du traitement par Inrebic lorsque les taux de thiamine sont revenus dans les limites de la normale*.
En cas de signes ou symptômes d'EW indépendamment du taux de thiamine	Interrompre le traitement par Inrebic et administrer immédiatement de la thiamine par voie parentérale à des doses thérapeutiques.

*Les limites de la normale du taux de thiamine peuvent varier selon les méthodes utilisées par le laboratoire.

Populations particulières

Insuffisance rénale
Pour les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine [ClCr] de 15 ml/min à 29 ml/min selon la formule de Cockcroft-Gault [C-G]), la dose doit être réduite à 200 mg. Aucune modification de la dose initiale n'est recommandée pour les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (ClCr de 30 ml/min à 89 ml/min selon la formule de C-G). En raison d'une augmentation potentielle de l'exposition, les patients atteints d'insuffisance rénale modérée préexistante peuvent nécessiter une surveillance de la tolérance au moins une fois par semaine, et au besoin, de modifications de la dose, en fonction des effets indésirables.

Insuffisance hépatique
La pharmacocinétique d'Inrebic chez les patients atteints d'insuffisance hépatique n'a pas été étudiée. L'utilisation d'Inrebic doit être évitée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe Child-Pugh C ou taux de bilirubine totale > 3 x LSN et quelle que soit l'élévation de l'ASAT). Aucune modification de la dose initiale n'est requise pour les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée.

Personnes âgées
Aucun ajustement supplémentaire de la dose n'est requis chez les patients âgés (> 65 ans).

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité d'Inrebic chez les enfants et les adolescents âgés jusqu'à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Inrebic doit être pris par voie orale.

Les gélules ne doivent être ni ouvertes, ni cassées, ni mâchées. Elles doivent être avalées entières, de préférence avec de l'eau, et peuvent être prises avec ou sans nourriture. L'administration avec un repas riche en lipides peut réduire l'incidence des nausées et des vomissements, par conséquent, la prise avec de la nourriture est recommandée.

CE DOCUMENT NE PEUT ETRE EN AUCUN DUPLIQUE, REMIS OU PRESENTE A UN TIERS

Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Listes des excipients.

Grossesse (voir rubrique Fertilité, grossesse et allaitement).

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Encéphalopathie, y compris encéphalopathie de Wernicke

Des cas graves et fatals d'encéphalopathie, y compris d'encéphalopathie de Wernicke, ont été rapportés chez des patients prenant Inrebic. L'encéphalopathie de Wernicke est une urgence neurologique résultant d'une carence en thiamine (vitamine B1). Les signes et symptômes de l'encéphalopathie de Wernicke peuvent inclure une ataxie, des modifications de l'état mental et une ophtalmoplégie (par ex., un nystagmus, une diplopie). Toute modification de l'état mental, confusion mentale ou atteinte de la mémoire doit éveiller une suspicion d'encéphalopathie potentielle, y compris d'une encéphalopathie de Wernicke, donner lieu à une évaluation complète, incluant un examen neurologique, une évaluation des taux de thiamine et des examens d'imagerie (voir rubriques Posologie et mode d'administration et Effest indésirables).

Les taux de thiamine et le statut nutritionnel chez les patients doivent être évalués avant le début du traitement par Inrebic, et périodiquement pendant le traitement (par ex., une fois par mois pendant les 3 premiers mois, puis tous les 3 mois par la suite) et lorsque cela est cliniquement indiqué. Le traitement par Inrebic ne doit pas être instauré chez les patients présentant une carence en thiamine. Avant l'instauration du traitement et pendant le traitement, les taux de thiamine doivent être reconstitués s'ils sont faibles. En cas de suspicion d'encéphalopathie, le traitement par Inrebic doit être immédiatement interrompu et un traitement de thiamine par voie parentérale doit être instauré, tout en évaluant toutes les causes possibles. Les patients doivent rester sous surveillance jusqu'à la disparition ou l'amélioration des symptômes ou jusqu'à la normalisation des taux de thiamine (voir rubriques Posologie et mode d'administration et Effets indésirables).

Anémie, thrombopénie et neutropénie

Le traitement par Inrebic peut provoquer une anémie, une thrombopénie et une neutropénie. La numération-formule sanguine doit être obtenue à l'initiation puis périodiquement pendant le traitement et lorsque cela est cliniquement indiqué (voir rubriques Posologie et mode d'administration et Effets indésirables). Inrebic n'a pas été étudié chez les patients présentant à l'initiation une numération plaquettaire < 50 x 10^9/l et une PNN < 1,0 x 10^9/l.

Anémie
L'anémie survient généralement dans les 3 premiers mois de traitement. Les patients avec un taux d'hémoglobine inférieur à 10,0 g/dl au début du traitement sont plus susceptibles de développer une anémie de grade 3 ou supérieur pendant le traitement et doivent être étroitement surveillés (par ex., une fois par semaine pendant le premier mois jusqu'à l'augmentation du taux d'hémoglobine). Les patients développant une anémie peuvent nécessiter des transfusions sanguines. Envisager une réduction de la dose pour les patients développant une anémie, en particulier pour ceux ayant développé une dépendance transfusionnelle de globules rouges (voir rubriques Posologie et mode d'administration et Effets indésirables).

Thrombopénie
La thrombopénie survient généralement dans les 3 premiers mois de traitement. Les patients avec une faible numération plaquettaire (< 100 x 10^9/l) au début du traitement sont plus susceptibles de développer une thrombopénie de grade 3 ou supérieur pendant le traitement et doivent être étroitement surveillés (par ex., une fois par semaine pendant le premier mois jusqu'à l'augmentation de la numération plaquettaire) (voir rubriques Posologie et mode d'administration et Effets indésirables). La thrombopénie est généralement réversible et prise en charge par des soins de support, comme des

CE DOCUMENT NE PEUT ETRE EN AUCUN DUPLIQUE, REMIS OU PRESENTE A UN TIERS

interruptions du traitement, une réduction de la dose et/ou des transfusions de plaquettes, si nécessaire. Les patients doivent être informés du risque accru d'hémorragie associé à une thrombopénie.

Neutropénie
La neutropénie était généralement réversible, et a été gérée par l'interruption temporaire d'Inrebic (voir rubriques Posologie et mode d'administration et Effets indésirables).

Événements gastro-intestinaux

Nausées, vomissements et diarrhée sont parmi les effets indésirables les plus fréquents chez les patients traités par Inrebic. La plupart des effets indésirables sont de grade 1 ou 2 et surviennent généralement au cours des 2 premières semaines de traitement. Envisager l'administration d'un traitement prophylactique antiémétique adéquat (par ex., des antagonistes des récepteurs 5-HT3) pendant le traitement par Inrebic. Traiter rapidement la diarrhée par des médicaments antidiarrhéiques dès la première apparition des symptômes. Pour les cas de nausées, de vomissements et de diarrhée de grade 3 ou supérieur qui ne sont pas sensibles aux soins de support dans un délai de 48 heures, la dose d'Inrebic doit être interrompue jusqu'à la résolution au grade 1 ou inférieur/niveau initial. Reprendre à une dose quotidienne inférieure de 100 mg à la dernière dose administrée. Les taux de thiamine doivent être surveillés et reconstitués, selon les besoins (voir rubriques Posologie et mode d'administration et Effets indésirables).

Toxicité hépatique

Des élévations des taux d'ALAT et d'ASAT ont été rapportées avec le traitement par Inrebic, et un cas d'insuffisance hépatique a été rapporté. La fonction hépatique doit être contrôlée avant le début du traitement, au moins tous les mois pendant les 3 premiers mois, puis périodiquement pendant le traitement et lorsque cela est cliniquement indiqué. Une fois la toxicité observée, les patients doivent être suivis au moins toutes les 2 semaines jusqu'à la résolution. Les élévations des taux d'ALAT et d'ASAT étaient généralement réversibles grâce à des modifications de dose ou un arrêt définitif du traitement (voir rubriques Posologie et mode d'administration et Effets indésirables).

Élévation des taux d'amylase/de lipase

Des élévations des taux d'amylase et/ou de lipase ont été rapportées avec le traitement par Inrebic, et un cas de pancréatite a été rapporté. Les taux d'amylase et de lipase doivent être contrôlés avant le début du traitement, au moins tous les mois pendant les 3 premiers mois, puis périodiquement pendant le traitement et lorsque cela est cliniquement indiqué. Une fois la toxicité observée, les patients doivent être suivis au moins toutes les 2 semaines jusqu'à la résolution. Pour des taux d'amylase et/ou de lipase de grade 3 ou supérieur, des modifications de la dose sont recommandées (voir rubriques Posologie et mode d'administration et Effets indésirables).

Élévation de la créatinine

Des élévations de la créatinine ont été rapportées avec le traitement par Inrebic (voir rubrique Effets indésirables). Le taux de créatinine doit être contrôlé avant le début du traitement, au moins tous les mois pendant les 3 premiers mois, puis périodiquement pendant le traitement et lorsque cela est cliniquement indiqué. Pour une insuffisance rénale sévère (ClCr de 15 ml/min à 29 ml/min selon la formule C-G), des modifications de la dose sont recommandées (voir rubrique Posologie et mode d'administration).

Interactions

L'administration concomitante d'Inrebic avec d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 augmente l'exposition à Inrebic. Une exposition accrue à Inrebic peut augmenter le risque d'effets indésirables. À la place d'inhibiteurs puissants du CYP3A4, envisager des thérapies alternatives qui n'inhibent pas fortement l'activité du CYP3A4. Si les inhibiteurs puissants du CYP3A4 ne peuvent pas être remplacés, la dose d'Inrebic doit être réduite en cas d'administration avec des inhibiteurs puissants du

CE DOCUMENT NE PEUT ETRE EN AUCUN DUPLIQUE, REMIS OU PRESENTE A UN TIERS

CYP3A4, (par exemple, kétoconazole, ritonavir). Les patients doivent être étroitement surveillés (par ex., au moins une fois par semaine) au regard de la tolérance. L'administration concomitante prolongée d'un inhibiteur modéré du CYP3A4 peut nécessiter une surveillance étroite de la tolérance et, si nécessaire, des modifications de dose en fonction des effets indésirables (voir rubriques Posologie et mode d'administration et Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Les agents qui inhibent simultanément le CYP3A4 et le CYP2C19 (par ex., fluconazole, fluvoxamine) ou l'association d'inhibiteurs du CYP3A4 et du CYP2C19 peuvent augmenter l'exposition à Inrebic. Par conséquent, les patients prenant de manière concomitante des inhibiteurs doubles du CYP3A4 et du CYP2C19 peuvent nécessiter une surveillance accrue de la tolérance et, si nécessaire, des modifications de la dose d'Inrebic en fonction des effets indésirables (voir rubriques Posologie et mode d'administration et Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Les agents qui induisent fortement ou modérément le CYP3A4 (par ex., la phénytoïne, la rifampicine, l'éfavirenz) sont susceptibles de diminuer l'exposition à Inrebic et doivent être évités chez les patients recevant Inrebic (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Si Inrebic doit être administré en concomitance avec un substrat du CYP3A4 (par ex., le midazolam, la simvastatine), du CYP2C19 (par ex., l'oméprazole, la S-méphénytoïne) ou du CYP2D6 (par ex., le métoprolol, le dextrométhorphane), des modifications de dose des médicaments administrés en concomitance doivent être effectuées, selon les besoins, avec une surveillance étroite de la tolérance et de l'efficacité (voir rubrique Interactions avec d'autres medicmaments et autres formes d'interactions).

Si Inrebic doit être administré en concomitance avec des agents excrétés par voie rénale par l'intermédiaire d'un transporteur de cations organiques (OCT)2 et de protéines d'extrusion de multiples médicaments et toxines (MATE)1/2-K (par ex. metformine), il convient d'être prudent et de modifier la dose si nécessaire (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Aucune étude n'a été réalisée sur l'utilisation concomitante de facteurs de croissance hématopoïétique et d'Inrebic. La tolérance et l'efficacité de ces administrations concomitantes sont inconnues (voir rubriques Posologie et mode d'administration et Interactions avec d'autres médicaments et autre formes d'interactions).

Événements indésirables cardiovasculaires majeurs (MACE)

Dans une grande étude randomisée contrôlée contre comparateur actif du tofacitinib (un autre inhibiteur de JAK) menée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans et plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, il a été observé un taux plus élevé d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs (MACE), définis comme décès de cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde (IM) non fatal et accident vasculaire cérébral non fatal avec le tofacitinib par rapport aux anti-TNF.

Des événements indésirables cardiovasculaires majeurs (MACE) ont été rapportés chez des patients traités par Inrebic. Avant l'instauration ou la poursuite du traitement par Inrebic, le rapport bénéfice/risque pour chaque patient doit être évalué, en particulier chez les patients âgés de 65 ans et plus, les patients fumeurs ou anciens fumeurs de longue durée et les patients ayant des antécédents d'athérosclérose ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaire.

Thromboses

Dans une grande étude randomisée contrôlée contre comparateur actif du tofacitinib (un autre inhibiteur de JAK) menée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans et plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, il a été observé un taux

plus élevé et dose-dépendant d'événements thromboemboliques veineux (ETV), incluant thrombose veineuse profonde (TVP) et embolie pulmonaire (EP), avec le tofacitinib par rapport aux anti-TNF.

Des cas de thromboses veineuses profondes (TVP) et embolies pulmonaires (EP) ont été rapportés chez des patients traités par Inrebic. Avant l'instauration ou la poursuite du traitement par Inrebic, le rapport bénéfice/risque pour chaque patient doit être évalué, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire (voir également « Événements indésirables cardiovasculaires majeurs (MACE) » à la rubrique 4.4).

Inrebic doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des facteurs de risque connus d'ETV autres que les facteurs de risque cardiovasculaire ou de cancer. Les facteurs de risque d'ETV autres que les facteurs de risque cardiovasculaire ou de cancer comprennent les antécédents d'ETV, les interventions chirurgicales lourdes, l'immobilisation, l'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés ou d'un traitement hormonal substitutif et les coagulopathies héréditaires.

Les modifications du risque d'ETV chez le patient doivent être réévaluées à intervalles réguliers pendant le traitement par Inrebic.

Les patients présentant des signes et symptômes d'ETV doivent être examinés rapidement et le traitement par Inrebic doit être arrêté en cas de suspicion d'ETV, quelle que soit la dose.

Cancers secondaires

Dans une grande étude randomisée contrôlée contre comparateur actif du tofacitinib (un autre inhibiteur de JAK) menée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans et plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, il a été observé un taux plus élevé de tumeurs malignes, en particulier de cancers du poumon, de lymphomes et de cancers cutanés non mélanocytaires avec le tofacitinib par rapport aux anti-TNF.

Des lymphomes et autres tumeurs malignes ont été rapportés chez des patients traités par inhibiteurs de JAK, incluant Inrebic. Avant l'instauration ou la poursuite du traitement par Inrebic, le rapport bénéfice/risque pour chaque patient doit être évalué, en particulier chez les patients âgés de 65 ans et plus et chez les patients fumeurs ou anciens fumeurs de longue durée.

Populations particulières

Personnes âgées
L'expérience sur la tranche d'âge de 75 ans et plus est limitée. Dans les études cliniques, 13,8 % (28/203) des patients traités par Inrebic avaient 75 ans et plus et les effets indésirables graves ainsi que les effets indésirables conduisant à une interruption du traitement sont survenus plus fréquemment.

Excipients

Inrebic gélule contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effet d'autres médicaments sur le fédratinib

Le fédratinib est métabolisé par plusieurs CYP *in vitro*, le CYP3A4 jouant un rôle prédominant tandis que le CYP2C19 et les flavines mono-oxygénases (FMO) jouent un rôle de moindre importance.

Inhibiteurs puissants et modérés du CYP3A4
L'administration concomitante de kétoconazole (inhibiteur puissant du CYP3A4 : 200 mg deux fois par jour) avec une dose unique de fédratinib (300 mg) a augmenté par un facteur d'environ 3 l'aire

CE DOCUMENT NE PEUT ETRE EN AUCUN DUPLIQUE, REMIS OU PRESENTE A UN TIERS

sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps du fédratinib de zéro à l'infini (ASC_{inf}). (voir rubrique Posologie et mode d'administration).

D'après les simulations pharmacocinétiques à base physiologique (PBPK), l'administration concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A4, d'érythromycine (500 mg trois fois par jour) ou de diltiazem (120 mg deux fois par jour) avec 400 mg de fédratinib une fois par jour devrait, selon les prévisions, permettre d'augmenter l'ASC à l'état d'équilibre du fédratinib par un facteur de 1,1. Il est impossible d'exclure des effets indésirables après l'administration concomitante prolongée d'un inhibiteur modéré du CYP3A4.

Inhibition simultanée du CYP3A4 et du CYP2C19
L'administration concomitante de fluconazole (inhibiteur double du CYP3A4 et du CYP2C19, 200 mg une fois par jour) et d'une dose unique de fédratinib (100 mg) a augmenté l'ASC_{inf} du fédratinib par un facteur de 1,7.
D'après les simulations PBPK, l'administration concomitante de fluconazole (200 mg une fois par jour) et de fédratinib (400 mg une fois par jour) devrait, selon les prévisions, augmenter l'ASC à l'équilibre du fédratinib par un facteur de 1,5.
En raison de l'augmentation potentielle de l'exposition au fédratinib, les patients prenant de manière concomitante des inhibiteurs doubles du CYP3A4 et du CYP2C19 peuvent nécessiter une surveillance accrue de la tolérance et, si nécessaire, des modifications de la dose d'Inrebic en fonction des effets indésirables (voir rubrique Posologie et mode d'administration).

Inducteurs puissants et modérés du CYP3A4
L'administration concomitante de rifampicine (inducteur puissant du CYP3A4 : 600 mg une fois par jour) ou d'éfavirenz (inhibiteur modéré du CYP3A4 : 600 mg une fois par jour) et d'une dose unique de fédratinib (500 mg) a diminué l'ASC_{inf} du fédratinib d'environ 80 % et 50 % respectivement.

Inhibiteurs de la pompe à protons
L'administration concomitante de pantoprazole (inhibiteur de la pompe à protons : 40 mg une fois par jour) avec une dose unique de fédratinib (500 mg) a augmenté l'ASC_{inf} du fédratinib à un degré cliniquement non significatif (multiplication par 1,15). Par conséquent, une augmentation du pH gastrique ne devrait pas avoir d'impact cliniquement significatif sur l'exposition au fédratinib et aucun ajustement de la dose n'est nécessaire pour l'administration concomitante du fédratinib avec des agents qui augmentent le pH gastrique.

Effet d'autres médicaments sur le fédratinib

Effets sur les enzymes : Substrats du CYP3A4, du CYP2C19 ou du CYP2D6
L'administration concomitante de fédratinib avec le substrat du CYP3A4, le midazolam (2 mg), le substrat du CYP2C19, l'oméprazole (20 mg), et le substrat du CYP2D6, le métoprolol (100 mg), multiplie l'ASC_{inf} du midazolam, de l'oméprazole et du métoprolol respectivement
par 3,8, 2,8, 1,8 fois, et les concentrations maximales (C_{max}) par 1,8, 1,1 et 1,6 fois. Par conséquent, des modifications de la dose des médicaments qui sont des substrats du CYP3A4, du CYP2C19 ou du CYP2D6 doivent être effectuées selon les besoins, avec une surveillance étroite de la sécurité d'emploi et de l'efficacité.

Effets sur les transporteurs
Dans les études *in vitro*, le fédratinib inhibe la glycoprotéine P (P-gp), la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), la (MATE)1, la MATE2-K, les polypeptides de transport d'anions organiques (OATP)1B1, OATP1B3 et le (OCT)2. L'administration concomitante d'une dose unique de fédratinib (600 mg) et d'une dose unique de digoxine (substrat de la P-gp : 0,25 mg), de rosuvastatine (substrat de l'OATP1B1/1B3 et de la BCRP : 10 mg) et de metformine (substrat de l'OCT2 et du MATE1/2-K : 1000 mg) n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'ASC_{inf} de la digoxine, de la rosuvastatine et de la metformine. La clairance rénale de la metformine a été réduite de 36 % en présence du fedratinib. L'effet pharmacodynamique hypoglycémiant de la metformine en présence du fedratinib semble réduit, l'ASC_{0-3h} du glucose étant 17 % plus élevée. Il convient d'être prudent et de modifier la dose, si nécessaire, pour les agents qui sont excrétés par voie rénale via OCT2 et MATE1/2-K.

CE DOCUMENT NE PEUT ETRE EN AUCUN DUPLIQUE, REMIS OU PRESENTE A UN TIERS

Facteurs de croissance hématopoïétique

Aucune étude n'a été réalisée sur l'utilisation concomitante de facteurs de croissance hématopoïétique et du fédratinib. On ignore si l'inhibition de JAK par le fédratinib réduit l'efficacité des facteurs de croissance hématopoïétique ou si les facteurs de croissance hématopoïétique influencent l'efficacité du fédratinib (voir rubriques Posologie et mode d'administration et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception

Il est recommandé aux femmes en âge de procréer d'éviter de tomber enceinte pendant la prise d'Inrebic et d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Inrebic et pendant au moins 1 mois après la dernière dose.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'Inrebic chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique Données de sécurité préclinique) ; l'exposition dans ces études était inférieure à l'exposition humaine à la dose recommandée. Compte tenu de son mécanisme d'action, Inrebic peut nuire au fœtus. Inrebic appartient à une classe de médicaments, les inhibiteurs de JAK, qui a démontré provoquer chez les rates et les lapines gravides une mortalité et une tératogénicité embryo-fœtales à des expositions cliniquement pertinentes. Inrebic est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique Contre-indications). Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 1 mois après la dernière dose. Si Inrebic est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente débute une grossesse pendant qu'elle prend ce médicament, elle doit être informée du risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si le fédratinib/les métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu.

Les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par Inrebic ni pendant au moins 1 mois après la dernière dose d'Inrebic.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'effet du fédratinib sur la fertilité humaine. Il n'existe pas de données sur les effets sur la fertilité chez les animaux à des niveaux d'exposition cliniquement significatifs (voir rubrique Données de sécurité préclinique).

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Inrebic a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients présentant des vertiges après avoir pris Inrebic doivent s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

CE DOCUMENT NE PEUT ETRE EN AUCUN DUPLIQUE, REMIS OU PRESENTE A UN TIERS

Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les informations sur le profil global de sécurité d'Inrebic ont été évaluées sur 608 patients ayant reçu des doses continues d'Inrebic dans des études cliniques de phase I, II et III.

Myélofibrose primitive ou secondaire (JAKARTA, JAKARTA2, ARD11936)

Dans les études cliniques portant sur des patients atteints de myélofibrose (MF) primitive, de myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez (MF post-PV) ou de myélofibrose secondaire à une thrombocytémie essentielle (MF post-TE), traités par Inrebic 400 mg (N = 203), comprenant des patients ayant déjà été exposés au ruxolitinib (N = 97 ; JAKARTA2), la médiane de l'exposition était de 35,6 semaines (plage de 0,7 à 114,6 semaines) et le nombre médian de cycles (1 cycle = 28 jours) instauré était de 9 cycles. Soixante-trois pour cent des 203 patients ont été exposés pendant 6 mois ou plus et 38 % ont été exposés pendant 12 mois ou plus.

Parmi les 203 patients atteints de MF traités avec une dose de 400 mg d'Inrebic dans les études cliniques, les effets indésirables non hématologiques les plus fréquents étaient : diarrhée (67,5 %), nausées (61,6 %) et vomissements (44,8 %). Les effets indésirables hématologiques les plus fréquents étaient l'anémie (99,0 %) et la thrombopénie (68,5 %), d'après les valeurs biologiques (Tableau 2). Les effets indésirables graves les plus fréquents chez les patients atteints de MF traités par une dose de 400 mg étaient l'anémie (2,5 % basé sur les événements indésirables rapportés et non sur les valeurs biologiques) et la diarrhée (1,5 %). L'arrêt définitif dû à un événement indésirable, toutes causes confondues, est survenu chez 24 % des patients recevant 400 mg d'Inrebic.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau
Les effets indésirables observés au cours des études cliniques pendant toute la durée du traitement (Tableau 2) sont énumérés par classe de systèmes d'organes MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par fréquence, les plus fréquents étant indiqués en premier. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 2 : Tous les effets indésirables par classe de systèmes d'organes et terme préconisé

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Tous les grades de fréquence
Infections et infestations	Infection des voies urinaires	Très fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie[a]	Très fréquent
	Thrombopénie[a]	Très fréquent
	Neutropénie[a]	Très fréquent
	Saignement[b]	Très fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Lipase augmentée[a]	Très fréquent
	Amylase augmentée[a]	Très fréquent
Affections du système nerveux	Céphalée	Très fréquent
	Encéphalopathie de Wernicke	Fréquent
	Vertige	Fréquent
Affections vasculaires	Hypertension	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Très fréquent
	Vomissements	Très fréquent

CE DOCUMENT NE PEUT ETRE EN AUCUN DUPLIQUE, REMIS OU PRESENTE A UN TIERS

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Tous les grades de fréquence
	Nausées	Très fréquent
	Constipation	Très fréquent
	Dyspepsie	Fréquent
Affections hépatobiliaires	Alanine aminotransférase augmentée[a]	Très fréquent
	Aspartate aminotransférase augmentée[a]	Très fréquent
Affections musculo-squelettiques et Systémiques	Douleur osseuse	Fréquent
	Spasmes musculaires	Très fréquent
	Douleur dans les extrémités	Fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Créatinine sanguine augmentée[a]	Très fréquent
	Dysurie	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue/ Asthénie	Très fréquent
Investigations	Prise de poids	Fréquent

MedDRA = dictionnaire médical des activités réglementaires
SMQ = Questions MedDRA normalisées (groupement de plusieurs termes préférentiels MedDRA afin de saisir un concept médical).
[a] La fréquence est basée sur les valeurs biologiques.
[b] Le saignement comprend tout type de saignement associé à une thrombopénie et nécessitant une intervention clinique. Le saignement est évalué en utilisant le terme « saignement » de MedDRA SMQ (terme à portée large).

Description de certains effets indésirables

Encéphalopathie, y compris encéphalopathie de Wernicke
Des cas graves d'encéphalopathie, y compris 1 cas confirmé d'encéphalopathie de Wernicke, ont été rapportés chez 1,3 % (8/608) des patients traités par Inrebic dans les études cliniques ; 7 patients prenaient Inrebic à une dose de 500 mg par jour avant le déclenchement d'effets neurologiques et présentaient des facteurs de prédisposition tels que malnutrition, événements indésirables gastro-intestinaux et d'autres facteurs de risque susceptibles de conduire à une carence en thiamine. Un patient traité par Inrebic 400 mg avait une encéphalopathie hépatique. La plupart des événements se sont résolus, avec quelques symptômes neurologiques résiduels, comprenant la perte de mémoire, des troubles cognitifs et des vertiges, sauf pour un cas mortel (1/608 ; 0,16 %). Il s'agissait d'un patient atteint d'un cancer de la tête et du cou, avec des métastases cérébrales, éprouvant des difficultés à manger, ayant subi une perte de poids qui avait reçu fédratinib 500 mg dans le cadre d'une étude pour une autre indication (voir rubriques Posologie et mode d'administration et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi pour les recommandations de surveillance et de prise en charge et rubrique Surdosage).

Toxicité gastro-intestinale
Nausées, vomissements et diarrhée sont parmi les effets indésirables les plus fréquents chez les patients traités par Inrebic. Chez les patients atteints de MF traités par Inrebic 400 mg, la diarrhée est survenue chez 68 % des patients, des nausées chez 62 % des patients, et des vomissements chez 45 % des patients. Des diarrhées, nausées et vomissements de grade 3 sont survenus respectivement

CE DOCUMENT NE PEUT ETRE EN AUCUN DUPLIQUE, REMIS OU PRESENTE A UN TIERS

chez 5 %, 0,5 % et 2 % des patients. Le délai médian d'apparition des nausées, des vomissements et de la diarrhée de tout grade était de 2 jours ; 75 % des cas survenant dans les 3 premières semaines du traitement. Des interruptions et réductions de doses en raison de la toxicité gastro-intestinale ont été rapportées respectivement chez 11 % et 9 % des patients. L'arrêt définitif d'Inrebic 400 mg est survenu en raison de la toxicité gastro-intestinale chez 4 % des patients (voir rubriques Posologie et mode d'administration et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi pour les recommandations de surveillance et de prise en charge).

Anémie
Chez les patients atteints de myélofibrose primitive ou secondaire traités par Inrebic 400 mg, 52 % des patients ont développé une anémie de grade 3. Le délai médian jusqu'à la première apparition d'un événement d'anémie de grade 3 était d'environ 60 jours avec 75 % des cas survenant dans les 4 mois suivant le début du traitement. Des transfusions de globules rouges ont été reçues par 58 % des patients traités par Inrebic 400 mg et l'arrêt définitif d'Inrebic 400 mg en raison de l'anémie a eu lieu chez 1,5 % des patients (voir rubriques Posologie et mode d'administration et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi pour les recommandations de surveillance et de prise en charge).

Thrombopénie
Chez les patients atteints de myélofibrose primitive ou secondaire traités par 400 mg d'Inrebic, 14 % et 9 % des patients ont respectivement développé une thrombopénie de grade 3 et de grade 4. Le délai médian jusqu'à la première apparition d'un événement de thrombopénie de grade 3 ou de grade 4 était d'environ 70 jours avec 75 % des cas survenant dans les 7 mois suivant le début du traitement. Des transfusions de plaquettes ont été reçues par 9 % des patients traités par Inrebic 400 mg. Un saignement (associé à une thrombopénie) nécessitant une intervention clinique est survenu chez 11 % des patients. L'arrêt définitif du traitement en raison d'une thrombopénie est survenu chez 3 % des patients (voir rubriques Posologie et mode d'administration et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi pour les recommandations de surveillance et de prise en charge).

Neutropénie
Une neutropénie de grade 4 est survenue chez 3,5 % des patients et une interruption de dose due à une neutropénie a été rapportée chez 0,5 % des patients (voir rubriques Posologie et mode d'administration et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi pour les recommandations de surveillance et de prise en charge).

Toxicité hépatique
Des élévations des taux d'ALAT et d'ASAT (tous grades) sont survenues chez 52 % et 59 % des patients traités par Inrebic 400 mg, ces élévations atteignaient le grade 3 ou 4 chez respectivement 3 % et 2 % des patients. Le délai médian d'apparition d'une élévation des transaminases, tous grades confondus, était d'environ 1 mois ; 75 % des cas survenant dans les 3 mois suivant le début du traitement (voir rubriques Posologie et mode d'administration et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi pour les recommandations de surveillance et de prise en charge).

Élévation des taux d'amylase/de lipase
Des élévations des taux d'amylase et/ou de lipase (tous grades) sont survenues chez respectivement 24 % et 40 % des patients atteints de MF traités par Inrebic. La plupart de ces événements étaient de grade 1 ou 2, avec des grades 3/4 chez respectivement 2,5 % et 12 % des patients (voir rubrique Posologie et mode d'administration). Le délai médian jusqu'à la première apparition d'une élévation des taux d'amylase ou de lipase tous grades confondus, était d'environ 16 jours ; 75 % des cas survenant dans les 3 mois suivant le début du traitement. L'arrêt définitif du traitement en raison d'un taux d'amylase et/ou de lipase élevé est survenu chez 1 % des patients recevant 400 mg d'Inrebic (voir rubriques Posologie et mode d'administration et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi pour les recommandations de surveillance et de prise en charge).

Élévation de la créatinine
Des élévations de la créatinine (tous grades) sont survenues chez 74 % des patients atteints de MF prenant 400 mg d'Inrebic. Ces élévations étaient généralement des événements asymptomatiques de

CE DOCUMENT NE PEUT ETRE EN AUCUN DUPLIQUE, REMIS OU PRESENTE A UN TIERS

grade 1 ou 2, des élévations de grade 3 étant observées chez 3 % des patients. Le délai médian jusqu'à la première apparition d'une élévation du taux de créatinine tous grades confondus était d'environ 27 jours, 75 % des cas survenant dans les 3 mois suivant le début du traitement. Des interruptions et réductions de doses en raison d'une élévation de la créatinine ont été rapportées respectivement chez 1 % et 0,5 % des patients. Un arrêt définitif du traitement en raison d'une élévation de la créatinine est survenu chez 1,5 % des patients traités par Inrebic 400 mg (voir rubriques Posologie et mode d'administration et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/

Surdosage

L'expérience de surdosage d'Inrebic est limitée. Au cours des études cliniques sur Inrebic chez les patients atteints de myélofibrose, les doses ont été augmentées jusqu'à 600 mg par jour, comprenant 1 surdosage accidentel à 800 mg. À des doses supérieures à 400 mg, la toxicité gastro-intestinale, la fatigue et les vertiges ainsi que l'anémie et la thrombopénie avaient tendance à survenir plus fréquemment. Dans les données d'études cliniques regroupées sur l'encéphalopathie, comprenant l'encéphalopathie de Wernicke, l'encéphalopathie était associée à des doses de 500 mg. En cas de surdosage, aucune autre dose d'Inrebic ne doit être administrée ; la personne doit être cliniquement surveillée et des soins de support doivent être mis en place lorsque cela est cliniquement indiqué.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques, inhibiteurs des protéines kinases ; Code ATC : L01EJ02

Mécanisme d'action

Le fédratinib est un inhibiteur de kinases dont l'action est dirigée contre la janus kinase 2 (JAK2) et la tyrosine kinase-3 fms (FLT3) de type sauvage et activées par mutation. Le fédratinib est un inhibiteur sélectif de la JAK2 avec une activité inhibitrice plus élevée pour JAK2 par rapport aux autres membres de la famille JAK1, JAK3 et TYK2. Le fédratinib a diminué la phosphorylation médiée par JAK-2 des protéines transductrices du signal et activatrices de la transcription (STAT3/5), et a inhibé la prolifération des cellules malignes *in vitro* et *in vivo*.

Effets pharmacodynamiques

Le fédratinib inhibe la phosphorylation du facteur transducteur de signal et activateur de la transcription (STAT)3 induite par les cytokines dans le sang total des patients atteints de myélofibrose. L'administration d'une dose unique de 300, 400 ou 500 mg de fédratinib a entraîné une inhibition maximale de la phosphorylation de STAT3 environ deux heures après celle-ci, les valeurs étant revenues près de leur seuil initial dans un délai de 24 heures. Des niveaux d'inhibition similaires ont été obtenus à l'état d'équilibre pharmacocinétique au jour 15 du cycle 1, après l'administration de 300, 400 ou 500 mg de fédratinib, une fois par jour.

CE DOCUMENT NE PEUT ETRE EN AUCUN DUPLIQUE, REMIS OU PRESENTE A UN TIERS

Efficacité et sécurité cliniques

Deux études cliniques principales (JAKARTA et JAKARTA2) ont été menées chez des patients atteints de myélofibrose. JAKARTA était une étude de phase III, randomisée, contrôlée par placebo, portant sur des patients naïfs d'inhibiteur de la JAK. JAKARTA2 était une étude à un seul bras portant sur des patients déjà traités par ruxolitinib.

JAKARTA : patients atteints de myélofibrose primitive, naïfs d'inhibiteur de la JAK
JAKARTA était une étude de phase III, en double aveugle, randomisée, contrôlée par placebo, menée chez des patients atteints de myélofibrose de risque intermédiaire 2 ou élevé, de myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou secondaire à une thrombocytémie essentielle avec splénomégalie et une numération plaquettaire ≥ 50 x 10^9/l. Au total, 289 patients ont été randomisés afin de recevoir Inrebic à 500 mg (N = 97), 400 mg (N = 96) ou un placebo (n = 96) une fois par jour pendant au moins 24 semaines (6 cycles de 28 jours). Les patients recevant le placebo pouvaient changer de traitement après 24 semaines pour un traitement actif. La dose de 400 mg a semblé être mieux tolérée que la dose de 500 mg, moins de patients dans le bras 400 mg ayant rapporté des événements indésirables émergents du traitement (EIET) de grade 3 ou 4, des EIET entraînant une réduction ou une interruption de la dose, et des EIET menant à l'arrêt définitif du traitement. Cinquante-neuf pour cent (59 %) des patients étaient de sexe masculin et l'âge médian était de 65 ans (plage de 27 à 86 ans), dont 40 % âgés de 65 à 74 ans et 11 % âgés d'au moins 75 ans. Soixante-quatre pour cent (64 %) des patients étaient atteints de MF primitive, 26 % de MF secondaire à une polyglobulie de Vaquez et 10 % de MF post-thrombocytémie essentielle. Cinquante-deux pour cent (52 %) des patients avaient un diagnostic à risque intermédiaire 2, et 48 % avaient un diagnostic de maladie à risque élevé. La numération médiane de l'hémoglobine à l'entrée dans l'étude était de 10,2 g/dl (plage de 4,5 à 17,4 g/dl). La numération plaquettaire médiane était de 213,5 x 10^9/l (plage de 23,0 à 1 155,0 x 10^9/l) ; 16 3 % des patients avaient une numération plaquettaire < 100 x 10^9/l et 83,7 % des patients avaient une numération plaquettaire ≥ 100 x 10^9/l. Les patients présentaient une longueur splénique médiane palpable de 15 cm (plage de 4 à 40 cm) à l'initiation, et un volume splénique médian mesuré par imagerie par résonance magnétique (IRM) ou tomodensitométrie (TDM) de 2 568,0 ml (plage de 316 à 8 244 ml) à l'initiation. (Le volume splénique médian normal est d'environ 215 ml).

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était la proportion de patients dont le volume splénique, mesuré par IRM ou TDM, et confirmé 4 semaines plus tard, avait diminué de ≥ 35 % à la semaine 24 (fin du cycle 6) par rapport à l'initiation.

Le critère d'évaluation secondaire principal était la proportion de patients avec une réduction du score total des symptômes (STS) ≥ 50 % à la fin du cycle 6, par rapport au score initial, mesuré par une version modifiée du journal du Formulaire d'évaluation des symptômes de la myélofibrose (MFSAF) v2.0.

Les analyses de la diminution du volume splénique sont présentées dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Pourcentage des patients ayant obtenu une réduction du volume splénique depuis l'initiation jusqu'à la fin du cycle 6, dans l'étude de phase III JAKARTA (population en intention de traiter [ITT])

Volume et taille de la rate à la fin du cycle 6	Inrebic 400 mg N = 96 n (%)	Placebo N = 96 n (%)
Volume splénique		
Nombre (%) de patients avec une réduction du volume splénique de 35 % ou plus à la fin du cycle 6	45 (46,9)	1 (1,0)
Intervalle de confiance à 95 %	36,9 ; 56,9	0,0 ; 3,1
Valeur de *p*	*p* < 0,0001	

Nombre (%) de patients avec une réduction du volume splénique de 35 % ou plus à la fin du cycle 6 (avec une imagerie de suivi 4 semaines plus tard)	35 (36,5)	1 (1,0)
Intervalle de confiance à 95 %	26,8 ; 46,1	0,0 ; 3,1
Valeur de *p*	$p < 0,0001$	

Une plus grande proportion de patients dans le groupe Inrebic 400 mg a atteint une réduction du volume splénique de ≥ 35 % par rapport à l'initiation, indépendamment de la présence ou de l'absence de mutation JAK^{V617F}.

Selon les estimations du modèle Kaplan-Meier, la durée médiane de la réponse splénique était de 18,2 mois pour le groupe Inrebic 400 mg.

Le MFSAF modifié comprenant 6 symptômes clés associés à la MF : sueurs nocturnes, démangeaisons, gêne abdominale, satiété rapide, douleur sous les côtes gauches et douleurs osseuses ou musculaires. Les symptômes étaient mesurés sur une échelle de 0 (douleur absente) à 10 (pire douleur imaginable).

Le pourcentage de patients (intervalle de confiance à 95 %) avec une réduction ≥ 50 % du score total des symptômes à la fin du cycle 6 était de 40,4 % (36/89, IC à 95 % : 30,3 % ; 50,6 %) dans le bras Inrebic 400 mg et de 8,6 % (7/81, IC à 95 % : 2,5 % ; 14,8 %) dans le bras placebo.

JAKARTA2 : patients atteints de myélofibrose ayant reçu un traitement par ruxolitinib
JAKARTA2 était une étude multicentrique, en ouvert, à un seul bras, portant sur des patients précédemment exposés au ruxolitinib avec un diagnostic de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou de myélofibrose post-thrombocytémie essentielle soit intermédiaire 1 accompagnée de symptômes, intermédiaire 2, ou à haut risque en plus d'une splénomégalie et d'une numération plaquettaire ≥ 50 x 10^9/l. Un total de 97 patients qui avaient déjà été fortement traités (79 % des patients avaient reçu ≥ 2 traitements antérieurs et 13 % avaient reçu ≥ 4 traitements antérieurs) ont été inclus et ont commencé un traitement par Inrebic 400 mg une fois par jour, avec la possibilité d'une augmentation de la dose jusqu'à 600 mg. Cinquante-cinq pour cent (55 %) des patients étaient de sexe masculin et l'âge médian était de 67 ans (plage de 38 à 83 ans), dont 46 % âgés de 65 à 74 ans et 17 % âgés d'au moins 75 ans. Cinquante-cinq pour cent (55 %) des patients étaient atteints de MF primitive, 26 % de MF secondaire à une polyglobulie de Vaquez et 10 % de MF post-thrombocytémie essentielle. Seize pour cent (16 %) des patients avaient un diagnostic intermédiaire 1 avec des symptômes, 49 % avaient un diagnostic intermédiaire 2, et 35 % avaient un diagnostic de maladie à risque élevé. Le taux médian d'hémoglobine à l'inclusion était de 9,8 g/dl (plage de 6,8 à 15,3 g/dl). La numération plaquettaire médiane était de 147,0 x 10^9/l (plage de 48,0 à 929,0 x 10^9/l) à l'initiation ; 34,0 % des patients avaient une numération plaquettaire < 100 x 10^9/l et 66,0 % des patients avaient une numération plaquettaire ≥ 100 x 10^9/l. Les patients présentaient une longueur splénique médiane palpable de 18 cm (plage de 5 à 36 cm) à l'initiation, et un volume splénique médian mesuré par imagerie par résonance magnétique (IRM) ou tomodensitométrie (TDM) de 2 893,5 ml (plage de 737 à 7 815 ml) à l'initiation.
La durée médiane de l'exposition antérieure au ruxolitinib était de 10,7 mois (plage de 0,1 à 62,4 mois). Soixante-et-onze pour cent (71 %) des patients avaient reçu des doses quotidiennes de 30 mg ou 40 mg de ruxolitinib avant l'entrée dans l'étude.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était la proportion de patients dont le volume splénique, mesuré par IRM ou TDM,avait diminué de ≥ 35 % à la fin du cycle 6 par rapport à l'initiation.

En ce qui concerne le critère d'évaluation principal, le pourcentage de patients (intervalle de confiance à 95 %) ayant obtenu une réduction du volume splénique ≥ 35 %, évaluée par IRM ou TDM à la dose de 400 mg à la fin du cycle 6 était de 22,7 % (22/97, IC à 95 % : 14,8 % ; 32,3 %).

Population pédiatrique

CE DOCUMENT NE PEUT ETRE EN AUCUN DUPLIQUE, REMIS OU PRESENTE A UN TIERS

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Inrebic dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement de la myélofibrose (MF) (voir rubrique Posologie et mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le fédratinib 300 mg à 500 mg une fois par jour (0,75 à 1,25 fois la dose recommandée de 400 mg) entraîne une augmentation proportionnelle à la dose au niveau de la moyenne géométrique C_{max} et de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps sur l'intervalle posologique [ASC_{tau}]) du fédratinib. Les niveaux moyens à l'état d'équilibre sont atteints dans un délai de 15 jours d'administration quotidienne. Les taux d'accumulation moyens sont similaires chez les patients adultes atteints de MF primitive, de MF secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou de MF post-thrombocytémie essentielle, étant compris entre 3 et 4 fois.

À la dose de 400 mg une fois par jour, la moyenne géométrique (coefficient de variation, CV) de la $C_{max,ss}$ du fédratinib est de 1 804 ng/ml (49 %) et l'$ASC_{tau,ss}$ est de 26 870 ng.hr/ml (43 %) chez les patients atteints de myélofibrose.

Après une administration de 400 mg par voie orale une fois par jour, le fédratinib est rapidement absorbé, atteignant une C_{max} à l'état d'équilibre en 3 heures (intervalle : 2 à 4 heures). D'après une étude d'équilibre de masse chez l'homme, l'absorption orale du fédratinib est estimée à une valeur comprise entre 63 % et 77 % environ.

Un repas faible en lipides et en calories (au total 162 calories : 6 % provenant des lipides, 78 % des glucides et 16 % des protéines) ou un repas riche en lipides et en calories (au total 815 calories : 52 % provenant des lipides, 33 % des glucides et 15 % des protéines) a augmenté l'ASC_{inf} de 24 % maximum et la C_{max} de 14 % maximum d'une dose unique de 500 mg de fédratinib. Par conséquent, le fédratinib peut être pris avec ou sans nourriture dans la mesure où aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du fédratinib n'a été observé avec la nourriture. L'administration avec un repas riche en lipides peut réduire l'incidence de nausées et de vomissements ; par conséquent, la prise du fédratinib avec de la nourriture est recommandée.

Distribution

Le volume de distribution apparent moyen du fédratinib à l'état d'équilibre est de 1 770 l chez les patients atteints de myélofibrose, à une dose de 400 mg une fois par jour, dose suggérant une vaste distribution tissulaire. Le fédratinib se lie aux protéines plasmatiques humaines selon une proportion d'environ 95 %, essentiellement à l'alpha-1-glycoprotéine acide.

Biotransformation

Le fédratinib est métabolisé par plusieurs CYP *in vitro*, le CYP3A4 jouant un rôle prédominant tandis que le CYP2C19 et les FMO jouent un rôle de moindre importance.

Le fédratinib était la principale entité (environ 80 % de la radioactivité plasmatique) dans la circulation systémique après l'administration orale du fédratinib radiomarqué. Aucun des métabolites ne représente plus de 10 % du total de l'exposition plasmatique liée à la substance d'origine.

Élimination

À la suite de l'administration d'une dose unique par voie orale de fédratinib radiomarqué, l'élimination s'est faite essentiellement par le biais de son métabolisme, environ 77 % de la radioactivité ayant été excrétée dans les selles et seulement environ 5 % de la radioactivité ayant été excrétée dans l'urine. La

CE DOCUMENT NE PEUT ETRE EN AUCUN DUPLIQUE, REMIS OU PRESENTE A UN TIERS

substance d'origine sous forme intacte a été le principal composant dans les excréments, représentant en moyenne environ 23 % de la dose dans les selles, et 3 % dans l'urine, respectivement.

La pharmacocinétique du fédratinib se caractérise par une disposition biphasique avec une demi-vie efficace de 41 heures, une demi-vie terminale d'environ 114 heures et une clairance apparente (CL/F) (%CV) de 13 l/h (51 %) chez les patients atteints de myélofibrose.

Populations particulières

Âge, poids corporel, sexe et race
Dans une analyse de pharmacocinétique de population portant sur des données cumulées de 452 patients, aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du fédratinib n'a été observé en lien avec l'âge (analyse comprenant 170 patients âgés de 65 à 74 ans, 54 âgés de 75 à 84 ans et 4 âgés de 85 ans et plus), le poids corporel (40 à 135 kg), le sexe (analyse comprenant 249 hommes et 203 femmes) et la race (analyse comprenant 399 blancs, 7 noirs, 44 asiatiques et 2 autres).

Insuffisance rénale
Après l'administration d'une seule dose de 300 mg de fédratinib, l'ASC_{inf} du fédratinib a augmenté par un facteur de 1,5 chez des sujets atteints d'insuffisance rénale modérée (ClCr : 30 ml/min à 59 ml/min selon la formule de C-G) et de 1,9 chez les sujets atteints d'insuffisance rénale sévère (ClCr : 15 ml/min à 29 ml/min selon la formule de C-G), comparativement à ceux présentant une fonction rénale normale (ClCr ≥ 90 ml/min selon la formule de C-G).

Dans une analyse de pharmacocinétique de population portant sur des données cumulées de 452 patients, aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du fédratinib n'a été observé en lien avec une insuffisance rénale légère (définie comme une ClCr d'au moins 60 ml/min et de moins de 90 ml/min).

Insuffisance hépatique
La sécurité et la pharmacocinétique d'une dose unique de 300 mg de fédratinib par voie orale ont été évaluées dans une étude menée sur des sujets présentant une fonction hépatique normale et des sujets atteints d'une insuffisance hépatique légère (classe Child-Pugh A). Aucun effet cliniquement significatif n'a été observé sur la pharmacocinétique du fédratinib chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique légère par rapport aux sujets présentant une fonction hépatique normale.

Dans une analyse de pharmacocinétique de population portant des données cumulées de 452 patients, aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du fédratinib n'a été observé en lien avec une insuffisance hépatique légère (définie comme bilirubine totale ≤ LSN et ASAT > LSN ou bilirubine totale 1 à 1,5 x LSN et toute élévation du taux d'ASAT ; n = 115) ou modérée (définie comme bilirubine totale > 1,5 à 3 x LSN et tout taux d'ASAT ; n = 17).

La pharmacocinétique du fédratinib n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe Child-Pugh C) (voir rubrique Posologie et mode d'administration).

Données de sécurité préclinique

Le fédratinib a été évalué dans des études de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité et de toxicité pour la reproduction, ainsi que dans une étude de cancérogénèse. Le fédratinib n'a pas été génotoxique ni cancérogène dans le modèle de souris transgénique Tg.rasH2 de 6 mois. Des études précliniques ont démontré qu'aux doses cliniquement pertinentes, le fédratinib n'inhibe pas le transport de la thiamine dans le tractus gastro-intestinal ou le cerveau (voir rubriques Posologies et mode d'administration et Effets indésirables).

Dans des études de toxicité à doses répétées d'une durée maximale de 9 mois, chez la souris, le rat et le chien, les principales toxicités observées comprenaient une hypoplasie de la moelle osseuse ; une hypertrophie, une nécrose et une prolifération au niveau du canal cholédoque ; une atrophie/déplétion

CE DOCUMENT NE PEUT ETRE EN AUCUN DUPLIQUE, REMIS OU PRESENTE A UN TIERS

lymphoïde ; une dégénérescence/nécrose tubulaire rénale ; une inflammation du tractus gastro-intestinal ; une dégénérescence/nécrose des muscles squelettiques et du muscle cardiaque ; une infiltration histiocytaire du poumon ; et des signes d'immunodépression comprenant une pneumonie et/ou des abcès. Les plus fortes expositions plasmatiques obtenues dans les études de toxicologie à administration répétée ont été associées à une toxicité significative, notamment la mortalité, et étaient inférieures aux expositions plasmatiques tolérées chez les patients à la dose recommandée la plus élevée de 400 mg, suggérant que les humains sont moins sensibles que les espèces précliniques aux toxicités du fédratinib. Au cours des études de toxicologie, les expositions cliniquement pertinentes n'ont pas été atteintes chez les espèces utilisées. Par conséquent, ces études présentent un intérêt limité dans la génération de données de sécurité cliniquement pertinentes sur le fédratinib.

Fertilité et développement embryonnaire précoce

Le fédratinib n'a eu aucun effet sur les paramètres du cycle œstrien, la performance d'accouplement, la fertilité, le taux de grossesse ou les paramètres de reproduction chez les rats mâles ou femelles. L'exposition (ASC) était d'environ 0,10 à 0,13 fois l'exposition clinique à la dose recommandée de 400 mg une fois par jour. Dans une étude de toxicité à administration répétée, à des expositions approximativement équivalentes à l'exposition clinique humaine, le fédratinib a provoqué une aspermie, une oligospermie et une dégénérescence des tubes séminifères chez les chiens mâles (voir rubrique Fertilité, grossesse et allaitement).

Développement embryo-fœtal

Le fédratinib administré à des rates gravides pendant l'organogenèse (jours de gestation 6 à 17) a été associé à des effets indésirables embryo-fœtaux, comprenant une perte post-implantatoire, un poids corporel fœtal réduit et des variations squelettiques. Ces effets sont survenus chez le rat à environ 0,1 fois l'exposition clinique à la dose quotidienne recommandée chez l'humain de 400 mg/jour. Chez les lapins, le fédratinib n'a pas produit de toxicité développementale à la plus haute dose testée (exposition d'environ 0,08 fois l'exposition clinique à la dose quotidienne recommandée chez l'humain).

DONNÉES PHARMACEUTIQUES

Liste des excipients

Contenu des gélules

Cellulose microcristalline silicifiée (contient de la cellulose microcristalline (E460) et de la silice colloïdale anhydre (E551)).
Fumarate de stéaryle sodique

Enveloppe des gélules

Gélatine (E441)
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer rouge (E172)

Encre d'impression

Gomme-laque (E904)
Dioxyde de titane (E171)
Propylène glycol (E1520)

Incompatibilités

Sans objet.

Durée de conservation

4 ans.

Précautions particulières de conservation

Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) avec bouchon en polypropylène avec sécurité enfant et thermoscellage.

Chaque flacon contient 120 gélules et est conditionné dans un emballage en carton.

Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être restitué au pharmacien pour être éliminé en toute sécurité, conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
« Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. »

AMM
Inrebic 100mg : EU/1/20/1514/001, CIP 34009 302 326 2 0 - UCD 34008 945 488 9 8 (boîte de 120 gélules) (RCP révisé le 30/11/2023).
Date de première autorisation : 08 février 2021
Date du dernier renouvellement : NA

Prise en charge
Inscrit sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux (Remb Séc soc à 30 %) et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics pour l'indication suivante :

- traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie chez les patients adultes atteints de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocytémie essentielle qui sont naïfs d'inhibiteur de Janus kinase (JAK) ou qui ont été traités par ruxolitinib.

Prix PPTTC :
Inrebic 100mg (boite de 120 gélules) : 3334,94 €

Titulaire de l'AMM : Bristol Myers Squibb Pharma EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irlande.

Exploitant :

BRISTOL-MYERS SQUIBB
3, rue Joseph-Monier. BP 325
92506 Rueil-Malmaison cedex
Tél : 01 58 83 60 00. Fax : 01 58 83 60 01

CE DOCUMENT NE PEUT ETRE EN AUCUN DUPLIQUE, REMIS OU PRESENTE A UN TIERS

Information Médicale et Pharmacovigilance :
Tél : (+33) 01 58 83 84 96. Fax : 01 58 83 66 98
E-mail : infomed@bms.com

DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE
Novembre 2023 / V1

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu

Afin de gérer ses échanges et relations professionnelles et de s'assurer que la communication délivrée auprès de l'ensemble de ses partenaires de santé est la plus adaptée, Bristol-Myers Squibb SAS utilise des fichiers informatiques susceptibles de comporter des informations personnelles concernant les membres des professions de santé. En application du Règlement Général sur la Protection des Données n°2016/679 du 27 avril 2016 et de la loi « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978 modifiée, chaque membre des professions de santé dispose, à tout moment et dans certaines conditions, d'un droit d'accès à ses données ainsi que le droit de se les faire communiquer ou d'en demander la portabilité, d'un droit d'opposition et de limitation du traitement, et de demander à ce que ses données soient rectifiées, complétées et/ou effacées. Afin d'exercer vos droits ou pour toute question relative à la protection de vos données, veuillez contacter le Délégué à la Protection des Données de Bristol-Myers Squibb à l'adresse suivante : EUDPO@BMS.com .

En application de la Charte de l'information promotionnelle par démarchage ou prospection visant à la promotion, tout commentaire relatif aux pratiques de promotion peut être adressé au Pharmacien Responsable de BMS.

CE DOCUMENT NE PEUT ETRE EN AUCUN DUPLIQUE, REMIS OU PRESENTE A UN TIERS