

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Inrebic 100 mg gélules

2. 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 6.1.

3. 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.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 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.

4.2 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 4.4). Instaurer un traitement par Inrebic n'est pas recommandé chez les patients présentant une numération plaquettaire initiale inférieure à $50 \times 10^9/L$ et un taux de PNN $< 1,0 \times 10^9/L$.

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 4.4). 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, tous les patients doivent recevoir un traitement prophylactique sous la forme d'une prise orale quotidienne de thiamine 100 mg et leurs taux de thiamine doivent être évalués.

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 rubriques 4.4 et 4.5).

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 plaquetttaire $< 50 \times 10^9/L$) ou thrombopénie de grade 4 (numération plaquetttaire $< 25 \times 10^9/L$)	Interrompre le traitement par Inrebic jusqu'à résolution à un grade ≤ 2 (numération plaquetttaire $< 75 \times 10^9/L$) 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] $< 0,5 \times 10^9/L$)	Interrompre le traitement par Inrebic jusqu'à résolution à un grade ≤ 2 ($PNN < 1,5 \times 10^9/L$) 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 discréction du médecin (voir rubriques 4.4 et 4.5).
Anémie de grade ≥ 3 , transfusion indiquée (taux d'hémoglobine $< 8,0 \text{ g/dl}$)	Interrompre le traitement par Inrebic jusqu'à résolution à un grade ≤ 2 (taux d'hémoglobine $< 10,0 \text{ g/dl}$) ou au niveau de l'analyse initiale. Reprendre à une dose quotidienne inférieure de 100 mg à la dernière dose administrée.
Réurrence d'une toxicité hématologique de grade 4	Interruption d'Inrebic, à la discréction 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 [$> \text{LSN} - 3,0 \times \text{LSN}$] ou bilirubine [$> \text{LSN} - 1,5 \times \text{LSN}$]) 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 ($> \text{LSN} - 1,5 \times \text{LSN}$) 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.

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

Aucune modification de la dose initiale n'est requise pour les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère, sur la base de la classification Child-Pugh.

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.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Grossesse (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Encéphalopathie, y compris encéphalopathie de Wernicke

Des cas graves et mortels 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 4.2 et 4.8).

Les taux de thiamine et le statut nutritionnel chez les patients doivent être évalués avant le début du traitement par Inrebic. Le traitement par Inrebic ne doit pas être instauré chez les patients présentant une carence en thiamine. Avant l'instauration du traitement, les taux de thiamine doivent être reconstitués s'ils sont faibles. Pendant le traitement, tous les patients doivent recevoir un traitement prophylactique sous la forme d'une prise orale de thiamine et leurs taux de thiamine doivent être évalués lorsque cela est cliniquement indiqué. 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 4.2 et 4.8).

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 4.2 et 4.8). Inrebic n'a pas été étudié chez les patients présentant à l'initiation une numération plaquettaire $< 50 \times 10^9/L$ et une PNN $< 1,0 \times 10^9/L$.

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 4.2 et 4.8).

Thrombopénie

La thrombopénie survient généralement dans les 3 premiers mois de traitement. Les patients avec une faible numération plaquettaire ($< 100 \times 10^9/L$) 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 4.2 et 4.8). La thrombopénie est généralement réversible et prise en charge par des soins de support, comme des 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 4.2 et 4.8).

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 4.2 et 4.8).

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 4.2 et 4.8).

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 4.2 et 4.8).

Élévation de la créatinine

Des élévations de la créatinine ont été rapportées avec le traitement par Inrebic (voir rubrique 4.8). 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 4.2).

Uvéite

Des cas d'uvéite ont été observés lors d'études cliniques post-autorisation (voir rubrique 4.8). L'uvéite associée au fédratinib est un effet indésirable à apparition tardive, le délai médian de survenue du premier épisode étant de 14 mois après le début du traitement, avec une plage de 8 à 22 mois.

Avant d'initier un traitement par Inrebic, les patients doivent être informés des risques de développement (épisodes récurrents) d'uvéite. Les symptômes fréquents d'uvéite incluent douleur oculaire, rougeurs, photophobie, corps flottants et diminution de l'acuité visuelle. En cas d'apparition de symptômes, un examen ophtalmologique complet et immédiat est recommandé. La majorité des cas correspondent à des uvéites antérieures. Aucune modification de la dose.

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 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 4.2 et 4.5).

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 4.2 et 4.5).

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 4.5).

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 4.5).

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 4.5).

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 4.2 et 4.5).

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 ».

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

Effet d'autres médicaments sur le fédratinitib

Le fédratinitib 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 kéroconazole (inhibiteur puissant du CYP3A4 : 200 mg deux fois par jour) avec une dose unique de fédratinitib (300 mg) a augmenté par un facteur d'environ 3 l'aire

sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps du fédratinib de zéro à l'infini (ASC_{inf}). (voir rubrique 4.2).

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 4.2).

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 fédratinib. L'effet pharmacodynamique hypoglycémiant de la metformine en présence du fédratinib 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.

Facteurs de croissance hématopoïétique

Aucune étude n'a été réalisée sur l'utilisation concomitante de facteurs de croissance hématopoïétique et du fédrratinib. On ignore si l'inhibition de JAK par le fédrratinib réduit l'efficacité des facteurs de croissance hématopoïétique ou si les facteurs de croissance hématopoïétique influencent l'efficacité du fédrratinib (voir rubriques 4.2 et 4.4).

4.6 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 5.3) ; 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 embryofœtales à des expositions cliniquement pertinentes. Inrebic est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). 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 fédrratinib/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 fédrratinib 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 5.3).

4.7 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.

4.8 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 ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ; 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 oculaires	Uvéite	Fréquent ^c
Affections vasculaires	Hypertension	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Très fréquent
	Vomissements	Très fréquent
	Nausées	Très fréquent
	Constipation	Très fréquent
	Dyspepsie	Fréquent

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Tous les grades de fréquence
Affections hépatobiliaires	Alanine aminotransférase augmentée ^a	Très fréquent
	Aspartate aminotransférase augmentée ^a	Très fréquent
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	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).

^c Effets indésirables observés au cours d'études cliniques post-autorisation.

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 fédrratinib 500 mg dans le cadre d'une étude pour une autre indication (voir rubriques 4.2 et 4.4 pour les recommandations de surveillance et de prise en charge et rubrique 4.9).

Dans une étude post-commercialisation randomisée, contrôlée (FEDR-MF-002) évaluant le fédrratinib par rapport au meilleur traitement disponible (BAT - *Best available therapy*), l'incidence des taux de thiamine sous la limite inférieure à la normale (< 70 nmol/L) était de 20,9 % pour le fédrratinib par rapport à 4,5 % pour le BAT. Des taux de thiamine < 30 nmol/L n'ont pas été observés pendant l'étude. Le délai médian d'apparition du premier taux faible de thiamine après l'instauration du fédrratinib était de 29,5 jours. La fréquence de faibles taux de thiamine chez les participants recevant du fédrratinib était de 4,8 % chez ceux recevant une supplémentation en thiamine 100 mg par voie orale quotidiennement par rapport à 23,9 % chez ceux ne recevant pas de supplémentation en thiamine.

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

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 4.2 et 4.4 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 4.2 et 4.4 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 4.2 et 4.4 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 4.2 et 4.4 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 4.2 et 4.4 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 4.2). 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 4.2 et 4.4 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 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 4.2 et 4.4).

Uvéite

Des cas d'uvéite ont été observés chez 4,4 % des patients traités par Inrebic dans les données regroupées de trois études cliniques post-autorisation [FREEDOM (bras unique) : 0 des 38 patients (0 %) ; FREEDOM2 (étude contrôlée) : 5 des 182 patients (3 %) dans le bras Inrebic, 0 des 67 patients (0 %) dans le bras comparateur ; FEDR-MF-003 (bras unique) : 6 des 31 patients (19 %)]. À noter que l'étude FEDR-MF-003 a été menée uniquement chez des patients japonais. Au total, trois (27 %) des 11 patients ayant présenté une uvéite ont interrompu le traitement pour cette raison.

Parmi les patients atteints d'uvéite, la plupart (55 %) ont présenté plus d'un épisode, 60 % des épisodes étaient de grade 1/2 et 40 % de grade 3/4. Le traitement par stéroïdes topiques a été suffisant dans 75 % des cas, et le recours aux stéroïdes systémiques a été nécessaire dans 25 % des épisodes.

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 – [voir Annexe V](#).

4.9 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.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

Le fédrratinib 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 fédrratinib 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 fédrratinib a diminué la phosphorylation médierée 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 fédrratinib inhibe la phosphorylation du facteur transducteur de signal et activateur de la transcription (STAT3) 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 fédrratinib 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

étaient obtenus à l'état d'équilibre pharmacocinétique au jour 15 du cycle 1, après l'administration de 300, 400 ou 500 mg de fédronatinib, une fois par jour.

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 plaquettaires $\geq 50 \times 10^9/L$. 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 plaquettaires médiane était de $213,5 \times 10^9/L$ (plage de 23,0 à $1\,155,0 \times 10^9/L$) ; 16,3 % des patients avaient une numération plaquettaires $< 100 \times 10^9/L$ et 83,7 % des patients avaient une numération plaquettaires $\geq 100 \times 10^9/L$. 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 $\geq 35\%$ 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) $\geq 50\%$ 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 <i>p</i>	<i>p</i> < 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 <i>p</i>	<i>p</i> < 0,0001	

Une plus grande proportion de patients dans le groupe Inrebic 400 mg a atteint une réduction du volume splénique de $\geq 35\%$ 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 $\geq 50\%$ 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 $\geq 50 \times 10^9/L$. 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 $147,0 \times 10^9/L$ (plage de 48,0 à $929,0 \times 10^9/L$) à l'initiation ; 34,0 % des patients avaient une numération plaquettaire $< 100 \times 10^9/L$ et 66,0 % des patients avaient une numération plaquettaire $\geq 100 \times 10^9/L$. 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 $\geq 35\%$ 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 $\geq 35\%$, 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

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 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le fédronatinib 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 fédronatinib. 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 (coefficients de variation, CV) de la $C_{max,ss}$ du fédronatinib 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 fédronatinib 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 fédronatinib 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 fédronatinib. Par conséquent, le fédronatinib peut être pris avec ou sans nourriture dans la mesure où aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du fédronatinib 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 fédronatinib avec de la nourriture est recommandée.

Distribution

Le volume de distribution apparent moyen du fédronatinib 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 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 fédratinib par voie orale ont été évaluées chez des sujets présentant une fonction hépatique normale et des sujets atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée (score Child-Pugh A ou B) à une dose de 300 mg, ainsi que chez des sujets présentant une fonction hépatique normale et des sujets atteints d'une insuffisance hépatique sévère (score Child-Pugh C) à une dose de 200 mg. Aucun effet cliniquement significatif n'a été observé sur la pharmacocinétique du fédratinib chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère par rapport aux sujets présentant une fonction hépatique normale (voir rubrique 4.2).

Dans une analyse de pharmacocinétique de population portant des données cumulées de 452 patients, aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du fédrratinib n'a été observé en lien avec une insuffisance hépatique légère (définie comme bilirubine totale \leq 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).

5.3 Données de sécurité préclinique

Le fédrratinib 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 fédrratinib 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 fédrratinib n'inhibe pas le transport de la thiamine dans le tractus gastro-intestinal ou le cerveau (voir rubriques 4.2 et 4.8).

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 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 fédrratinib. 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 fédrratinib.

Fertilité et développement embryonnaire précoce

Le fédrratinib 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 fédrratinib a provoqué une aspermie, une oligospermie et une dégénérescence des tubes séminifères chez les chiens mâles (voir rubrique 4.6).

Développement embryo-fœtal

Le fédrratinib 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 fédrratinib 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).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu des gélules

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

Fumarate de stéaryl 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)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 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.

6.5 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.

6.6 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.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlande

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1514/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 8 février 2021.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Pays-Bas

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

INREBIC 100 mg gélules
fédrratinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

120 gélules.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

QR code à intégrer

www.inrebic-eu-pil.com

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1514/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

INREBIC

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE INTÉRIEUR**FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

INREBIC 100 mg gélules
fédrratinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

120 gélules.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1514/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Inrebic 100 mg gélules fédратинib

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Inrebic et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Inrebic
3. Comment prendre Inrebic
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Inrebic
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Inrebic et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce qu'Inrebic

Inrebic contient la substance active fédратинib. Il s'agit d'un type de médicaments appelés « inhibiteurs de la protéine kinase ».

Dans quels cas Inrebic est-il utilisé

Inrebic est utilisé pour traiter les patients adultes présentant une hypertrophie de la rate ou des symptômes liés à la myélofibrose, une forme rare de cancer du sang.

Mode d'action d'Inrebic

Une rate hypertrophiée est l'une des caractéristiques de la myélofibrose. La myélofibrose est un trouble de la moelle osseuse, dans lequel la moelle osseuse est remplacée par du tissu cicatriciel. La moelle osseuse anormale ne peut plus produire suffisamment de cellules sanguines normales et, en conséquence, la rate s'hypertrophie de manière significative. En bloquant l'action de certaines enzymes (appelées janus kinases associées), Inrebic peut réduire la taille de la rate chez les patients atteints de myélofibrose et soulager les symptômes tels que fièvre, sueurs nocturnes, douleur osseuse et perte de poids chez les patients atteints de myélofibrose.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Inrebic

Ne prenez jamais Inrebic

- si vous êtes allergique au fédратинib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- si vous êtes enceinte ou si vous pensez être enceinte.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ces gélules et pendant le traitement, si vous présentez l'un des symptômes ou signes suivants :

Affection affectant le cerveau appelée encéphalopathie, y compris encéphalopathie de Wernicke

- Confusion, perte de mémoire ou difficulté à penser ; perte de l'équilibre ou difficulté à marcher.
- Problèmes oculaires tels que mouvement oculaire aléatoire, vision double, vision trouble et perte de la vision.
Ils peuvent être les signes d'une affection cérébrale appelée encéphalopathie, y compris d'encéphalopathie de Wernicke, qui peut entraîner la mort.
Contactez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un de ces signes ou symptômes.

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien pendant votre traitement :

- en cas de sensation d'extrême fatigue, d'essoufflement, de pâleur de la peau ou de rythme cardiaque rapide – il peut s'agir des signes d'un faible nombre de globules rouges ;
- en cas de saignement ou d'hématome (bleu) inhabituel sous la peau, de saignement plus long que d'habitude après un prélèvement de votre sang, ou de saignement de vos gencives – il peut s'agir de signes d'un faible nombre de plaquettes sanguines ;
- en cas d'infections fréquentes ou de récidive d'infections, ce qui peut être le signe d'un faible nombre de globules blancs ;
- en cas de nausées, de vomissements ou de diarrhée ;
- en cas de présence ou d'antécédents de problèmes rénaux ;
- en cas de présence ou d'antécédents de problèmes hépatiques ;
- en cas de présence ou d'antécédents de problèmes avec votre pancréas.
- en cas de problèmes oculaires, en particulier une inflammation de l'œil appelée uvéite.

Les effets indésirables suivants ont été observés avec un autre médicament du même type utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde : troubles cardiaques, caillots sanguins et cancer.

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant ou pendant le traitement :

- si vous avez plus de 65 ans. Les patients âgés de 65 ans et plus peuvent présenter un risque accru de troubles cardiaques, y compris d'infarctus du myocarde, et de certains types de cancer ;
- en cas de présence ou d'antécédents de troubles cardiaques ;
- en cas de présence ou d'antécédents de cancer ;
- si vous fumez ou avez fumé dans le passé ;
- en cas d'antécédents de caillots sanguins dans les veines des jambes (thrombose veineuse profonde) ou des poumons (embolie pulmonaire) ;
- en cas d'essoufflement ou de difficultés respiratoires soudains, de douleur dans la poitrine ou dans le haut du dos, de gonflement de la jambe ou du bras, de douleur ou de sensibilité dans la jambe ou de rougeur ou de couleur anormale de la jambe ou du bras, car ils peuvent être des signes de caillots sanguins dans les veines ;
- si vous remarquez de nouvelles excroissances sur la peau ou des modifications d'excroissances existantes. Votre médecin pourra vous recommander des examens dermatologiques réguliers pendant le traitement par Inrebic.

Votre médecin vous indiquera si le traitement par Inrebic vous convient.

Analyses de sang

Avant et pendant le traitement, vous passerez des analyses de sang afin de vérifier vos taux de cellules sanguines (globules rouges, globules blancs et plaquettes), ainsi que votre fonction hépatique et pancréatique.

Avant le traitement, vous devrez réaliser une analyse de sang afin de vérifier votre taux de vitamine B1. Votre médecin vous demandera également de prendre tous les jours une supplémentation en vitamine B1 de 100 mg lors du traitement. Votre médecin peut également demander des analyses de sang supplémentaires afin de vérifier votre taux de vitamine B1 pendant le traitement.

Votre médecin peut ajuster la dose voire arrêter le traitement, selon les résultats des analyses de sang.

Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être administré aux enfants ou aux jeunes âgés de moins de 18 ans car ce médicament n'a pas été étudié sur cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Inrebic

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. En effet, Inrebic peut modifier le mode d'action d'autres médicaments. De même, certains autres médicaments peuvent affecter le mode d'action d'Inrebic.

Les médicaments suivants peuvent augmenter le risque d'effets secondaires avec Inrebic :

- kétoconazole, fluconazole (utilisés pour traiter les infections fongiques) ;
- fluvoxamine (utilisée pour traiter la dépression) ;
- ritonavir (utilisé pour traiter l'infection par le VIH/SIDA).

Les médicaments suivants peuvent réduire l'efficacité d'Inrebic :

- rifampicine (utilisée pour traiter la tuberculose (TB) et certaines autres infections) ;
- phénytoïne (utilisée pour traiter l'épilepsie et contrôler les crises ou les convulsions) ;
- éfavirenz (utilisé pour traiter les infections par le VIH/SIDA).

Inrebic peut affecter d'autres médicaments :

- midazolam (utilisé pour aider à dormir ou soulager l'anxiété) ;
- oméprazole (utilisé pour traiter les problèmes d'estomac) ;
- métaprolol (utilisé pour traiter l'angor ou une tension artérielle élevée) ;
- metformine (utilisée pour abaisser le taux de sucre dans le sang) ;
- également simvastatine, S-méphénytoïne et dextrométhorphane.

Votre médecin décidera si la dose doit être changée.

Informez également votre médecin si vous avez récemment subi une intervention chirurgicale ou si vous allez subir une intervention chirurgicale ou une procédure, car Inrebic peut interagir avec certains sédatifs.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Ne prenez pas Inrebic pendant la grossesse. Si vous êtes apte à être enceinte, vous devez utiliser une contraception efficace pendant la prise de ces gélules et éviter une grossesse pendant au moins un mois après la dernière dose.

N'alliez pas pendant la prise d'Inrebic ni pendant au moins un mois après la dernière dose, car on ignore si ce médicament passe dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Si vous ressentez des vertiges, ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines tant que ces effets secondaires n'ont pas disparu.

Inrebic contient du sodium

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

3. Comment prendre Inrebic

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est de 400 mg (quatre gélules de 100 mg) par voie orale, une fois par jour.

Vous subirez des analyses de sang avant et pendant que vous prendrez ce médicament afin de suivre vos progrès. Votre médecin vous demandera également de prendre tous les jours une supplémentation en vitamine B1 de 100 mg lors du traitement (voir rubrique 2 « Analyses de sang »).

Si vous présentez certains effets indésirables pendant que vous prenez Inrebic (voir rubrique 4), votre médecin peut diminuer votre dose, ou suspendre ou arrêter le traitement.

Prise de ces gélules

- avaler les gélules entières, de préférence avec de l'eau.
- ne pas ouvrir, casser ou mâcher les gélules.
- les gélules peuvent être prises avec ou sans nourriture, mais il est préférable de les prendre avec des aliments pour éviter de se sentir ou d'être malade (vomissements).

Vous devez continuer à prendre Inrebic aussi longtemps que votre médecin vous l'indique. Il s'agit d'un traitement à long terme.

Si vous avez pris plus d'Inrebic que vous n'auriez dû

Si vous prenez accidentellement trop de gélules d'Inrebic ou une dose plus élevée que celle que vous auriez dû, contactez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous oubliez de prendre Inrebic

Si vous oubliez une dose ou vomissez après avoir pris une gélule, ne prenez pas la dose oubliée et prenez votre dose suivante à l'heure habituelle le lendemain. Ne prenez pas de dose double afin de compenser la gélule que vous avez oublié de prendre ou que vous avez vomie.

Si vous arrêtez de prendre Inrebic

Vous ne devez pas arrêter de prendre Inrebic sans l'avis de votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des symptômes suivants, qui pourrait être un signe d'une maladie grave qui touche le cerveau, et est appelée encéphalopathie (y compris une encéphalopathie de Wernicke) :

- Confusion, perte de mémoire ou difficultés à réfléchir,
- Perte d'équilibre ou difficulté à marcher,
- Problèmes oculaires tels que vision double, vision trouble, perte de la vision ou mouvements oculaires aléatoires.

Adressez-vous à votre médecin si vous ressentez tout autre effet indésirable. Ceux-ci peuvent inclure :

Effets indésirables très fréquents (pouvant toucher plus d'1 personne sur 10)

- Faibles taux de globules rouges pouvant provoquer fatigue, essoufflement, pâleur de la peau ou rythme cardiaque rapide (*anémie*).

- Diminution des plaquettes dans le sang, ce qui peut vous rendre sensible aux saignements ou aux hématomes (*thrombopénie*).
- Réduction du nombre de globules blancs (*neutropénie*) parfois accompagnée de fièvre. Un faible taux de globules blancs peut diminuer votre capacité à combattre les infections.
- Nausées ou vomissements.
- Diarrhée.
- Constipation.
- Saignement.
- Infection des voies urinaires.
- Céphalées.
- Spasmes musculaires.
- Fatigue ou faiblesse (*asthénie*).
- Changements dans les résultats des analyses de sang (*élévation de l'alanine aminotransférase, élévation de l'aspartate aminotransférase, élévation de la créatinine sanguine, élévation des taux d'amylase et de lipase*). Ces changements peuvent être des signes de problèmes hépatiques, rénaux ou pancréatiques.

Effets indésirables fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- Vertiges.
- Augmentation de la tension artérielle (*hypertension*).
- Indigestion (*dyspepsie*).
- Douleur osseuse.
- Douleur dans les membres, les mains ou les pieds (*douleurs aux extrémités*).
- Prise de poids.
- Douleur en urinant
- Inflammation de l'œil (qui provoque douleur et rougeur, troubles visuels ou vision trouble).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Inrebic

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

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

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Inrebic

- La substance active est le fédratinib. Chaque gélule contient du dichlorhydrate de fédratinib monohydraté équivalent à 100 mg de fédratinib.
- Les autres composants sont :
 - Le contenu de la gélule contient de la cellulose microcristalline silicifiée (contient de la cellulose microcristalline (E460) et de la silice colloïdale anhydre (E551)) et du stéaryl fumarate de sodium (voir la rubrique 2, « Inrebic contient du sodium »).
 - La coque de la gélule contient de la gélatine (E441), du dioxyde de titane (E171) et de l'oxyde de fer rouge (E172).
 - L'encre d'impression blanche est composée de gomme-laque (E904), de dioxyde de titane (E171) et de propylène glycol (E1520).

Comment se présente Inrebic et contenu de l'emballage extérieur

- Inrebic se présente sous forme de gélules de couleur rougeâtre-marron, de 21,4 à 22,0 mm, portant l'impression à l'encre blanc « FEDR » sur la tête et « 100 mg » sur le corps.
- Les gélules sont conditionnées dans un flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) avec bouchon en polypropylène avec sécurité enfant et scellage. Chaque flacon contient 120 gélules et est conditionné dans un emballage en carton.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlande

Fabricant

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Belgique/België/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000
medical.information@bms.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Malta

A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,
S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Kύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Des informations détaillées sur ce médicament sont également disponibles en scannant avec un smartphone le QR code figurant sur l'emballage extérieur. Les mêmes informations sont disponibles à l'adresse suivante : www.inrebic-eu-pil.com.