

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr INREBIC®

Capsules de fédératinib

Capsules, 100 mg de fédératinib (sous forme de chlorhydrate de fédératinib), pour prise orale

Agent antinéoplasique

Celgene Inc.
6755, Mississauga Road
Bureau 600
Mississauga (Ontario)
L5N 7Y2

Date d'approbation initiale :
23 juillet 2020

Date de révision :
26 janvier 2021

© 2020 Celgene Corporation
INREBIC est une marque déposée de Impact Biomedicines Inc. utilisée sous licence par
Celgene Inc.

Numéro de contrôle de la présentation : 229866

MODIFICATIONS MAJEURES ET RÉCENTES AUX ÉTIQUETTES

Ne s'applique pas

TABLE DES MATIÈRES

MODIFICATIONS MAJEURES ET RÉCENTES AUX ÉTIQUETTES	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1. INDICATIONS	4
1.1. Enfants	4
1.2. Personnes âgées	4
2. CONTRE-INDICATIONS	4
3. ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	4
4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1. Considérations posologiques	5
4.2. Posologie recommandée et modification posologique	5
4.3. Administration	8
4.4. Dose oubliée	8
5. SURDOSAGE	8
6. FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT	8
7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1. Populations particulières	10
7.1.1. Femmes enceintes	10
7.1.2. Allaitement	11
7.1.3. Enfants	11
7.1.4. Personnes âgées	11
8. EFFETS INDÉSIRABLES	11
8.1. Aperçu des effets indésirables	11
8.2. Effets indésirables observés lors des essais cliniques	12
8.3. Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives	14
9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	16
9.1. Aperçu	16
9.2. Interactions médicament-médicament	16
9.3. Interactions médicament-aliment	17
9.4. Interactions médicament-plante médicinale	17
9.5. Interactions médicament-épreuves de laboratoire	17
10. MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	17

10.1	Mode d'action	17
10.2	Pharmacodynamique	18
10.3	Pharmacocinétique	18
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	20
12	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	21
13	ESSAIS CLINIQUES	21
13.1	JAKARTA – Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude	21
13.2	JAKARTA – Résultats de l'étude	23
13.3	JAKARTA2 – Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude	27
13.4	JAKARTA2 – Résultats de l'étude	28
14	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	30
	RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	33

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

INREBIC® (fédratinib) est indiqué pour :

- le traitement de la splénomégalie et/ou des symptômes reliés à la maladie chez les patients adultes atteints de myélofibrose primitive à risque intermédiaire 2 ou élevé, de myélofibrose consécutive à une polycythémie vraie ou à une thrombocytémie essentielle, incluant les patients qui ont déjà reçu du ruxolitinib.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Du nombre total de patients atteints de myélofibrose qui ont reçu une dose de 400 mg d'INREBIC dans le cadre des études cliniques, 47,3 % avaient plus de 65 ans et 12,3 % avaient plus de 75 ans. Aucune différence globale quant à l'innocuité et à l'efficacité n'a été observée entre ces patients et les patients plus jeunes.

2 CONTRE-INDICATIONS

INREBIC est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **Formes posologiques, concentration, composition et conditionnement**.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

Des cas d'encéphalopathie grave et mortelle, y compris d'encéphalopathie de Wernicke, se sont produits chez des patients traités par INREBIC. L'encéphalopathie de Wernicke est une urgence neurologique. Évaluer les taux de thiamine chez tous les patients avant l'instauration du traitement par INREBIC, périodiquement pendant le traitement, lorsqu'indiqué sur le plan clinique. Ne pas amorcer INREBIC chez les patients qui présentent une carence en thiamine; reconstituer les réserves de thiamine avant l'instauration du traitement. Si une encéphalopathie est soupçonnée, interrompre immédiatement le traitement par INREBIC et commencer l'administration d'un traitement de thiamine par voie parentérale. Surveiller le patient jusqu'à ce que les symptômes disparaissent ou diminuent et que le taux de thiamine se normalise (voir les sections **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES AU MÉDICAMENT**).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Insuffisance rénale :

Aucune modification de la dose initiale n'est nécessaire pour les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. En raison d'une augmentation potentielle de l'exposition, les patients atteints d'insuffisance rénale modérée préexistante nécessitent une surveillance plus étroite de l'innocuité et, au besoin, des modifications de la dose en fonction des réactions indésirables. La dose d'INREBIC doit être réduite à 200 mg une fois par jour chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine [Cl_{cr}] de 15 mL/min à 29 mL/min).

Insuffisance hépatique :

Aucune modification de la dose initiale n'est nécessaire pour les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. En raison d'une augmentation potentielle de l'exposition, les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée préexistante nécessitent une surveillance plus étroite de l'innocuité et, au besoin, des modifications de la dose en fonction des réactions indésirables. La pharmacocinétique d'INREBIC n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave. L'utilisation d'INREBIC doit être évitée chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique grave (classe Child-Pugh C ou taux de bilirubine totale de > 3 fois la LSN et quel que soit le taux d'ASAT) (voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

La dose recommandée d'INREBIC est de 400 mg en administration orale une fois par jour pour les patients dont la numération plaquettaire initiale est de $\geq 50 \times 10^9/L$. Une formule sanguine complète doit être réalisée avant l'instauration du traitement par INREBIC ainsi qu'en cours de traitement, lorsqu'indiquée sur le plan clinique (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sang**). Le fédératinib n'a pas fait l'objet d'études chez les patients dont la numération plaquettaire initiale est inférieure à $50 \times 10^9/L$.

Dans le cas des patients traités par le ruxolitinib avant l'instauration du traitement par INREBIC, la dose de ruxolitinib doit être diminuée progressivement, puis le ruxolitinib doit être cessé conformément à ses renseignements d'ordonnance.

Modifier la dose en cas de survenue d'effets toxiques hématologiques ou non hématologiques selon le tableau 1 et le tableau 2. Cesser le traitement par INREBIC si le patient ne peut tolérer une dose quotidienne de 200 mg.

Tableau 1 Réductions de doses en cas de survenue d'effets toxiques hématologiques

Effets toxiques hématologiques	Réduction de la dose
Thrombocytopénie de grade 3 avec hémorragie active ou thrombocytopénie de grade 4	Interrompre le traitement par INREBIC jusqu'à ce que l'effet toxique soit revenu à un grade ≤ 2 ou au niveau de sévérité initial. Reprendre le traitement à une dose quotidienne inférieure de 100 mg à la dernière dose administrée.

Effets toxiques hématologiques	Réduction de la dose
Neutropénie de grade 4	Interrompre le traitement par INREBIC jusqu'à ce que l'effet toxique soit revenu à un grade ≤ 2 ou au niveau de sévérité initial. Reprendre le traitement 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.
Anémie de grade ≥ 3 , transfusion indiquée	Interrompre le traitement par INREBIC jusqu'à ce que l'effet toxique soit revenu à un grade ≤ 2 ou au niveau de sévérité initial. Reprendre le traitement à une dose quotidienne inférieure de 100 mg à la dernière dose administrée.

Envisager des réductions de la dose pour les patients qui développent une dépendance transfusionnelle pendant le traitement par INREBIC.

Tableau 2 Réductions de doses en cas de survenue d'effets toxiques non hématologiques

Effets indésirables	Mesures recommandées
Nausées, vomissements ou diarrhées de grade ≥ 3 qui ne répondent pas à des soins de soutien dans un délai de 48 heures	Interrompre le traitement par INREBIC jusqu'à ce que l'effet toxique soit revenu à un grade ≤ 1 ou au niveau de sévérité initial. Reprendre le traitement à une dose quotidienne inférieure de 100 mg à la dernière dose administrée.
Élévation du taux d'ALAT, d'ASAT ou de bilirubine de grade ≥ 3	Interrompre le traitement par INREBIC jusqu'à ce que l'effet toxique soit revenu à un grade ≤ 1 ou au niveau de sévérité initial. Reprendre le traitement à une dose quotidienne inférieure de 100 mg à la dernière dose administrée. Surveiller les taux d'ALAT, d'ASAT et de bilirubine (totaux et directs) 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.
Autres toxicités non hématologiques de grade ≥ 3	Interrompre le traitement par INREBIC jusqu'à ce que l'effet toxique soit revenu à un grade ≤ 1 ou au niveau de sévérité initial. Reprendre le traitement à une dose quotidienne inférieure de 100 mg à la dernière dose administrée.

Augmentation de la dose suite à une réduction de la dose en raison d'un effet indésirable au médicament

Si l'effet indésirable, dû à INREBIC, ayant entraîné une réduction de la dose est pris en charge de façon efficace et que la toxicité disparaît pendant au moins 28 jours, la dose d'INREBIC peut de nouveau être augmentée, à raison d'un palier posologique par mois, jusqu'à la dose initiale.

Réaugmenter 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'ALAT, d'ASAT ou de la bilirubine totale de grade ≥ 3 , ou à une toxicité hématologique récidivante de grade 4.

Prise en charge des taux de thiamine et de l'encéphalopathie de Wernicke (EW)

Évaluer les taux de thiamine avant l'instauration du traitement par INREBIC et périodiquement pendant le traitement. Ne pas amorcer le traitement par INREBIC chez les patients présentant une carence en thiamine; reconstituer les réserves de thiamine avant l'instauration du traitement et pendant le traitement si les taux de thiamine sont faibles. Pendant le traitement, vérifier le taux de thiamine mensuellement pendant les 3 premiers mois, puis tous les 3 mois ou plus fréquemment si cela s'avère nécessaire sur le plan clinique. Si une encéphalopathie de Wernicke est soupçonnée, interrompre le traitement par INREBIC et commencer l'administration d'un traitement de thiamine par voie parentérale immédiatement. Surveiller jusqu'à ce que les symptômes disparaissent ou diminuent et que les taux de thiamine se normalisent (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Tableau 3 Modification de la dose en fonction du taux de thiamine et d'une encéphalopathie de Wernicke (EW)

Taux de thiamine	Mesures recommandées
Dans le cas d'un taux de thiamine inférieur à la normale, mais supérieur ou égal à 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. La reprise du traitement par INREBIC est à envisager une fois le taux de thiamine revenu dans les limites de la normale.
Dans le cas d'un taux de thiamine de moins de 30 nmol/L, sans signes ou symptômes d'EW	Interrompre le traitement par INREBIC. Administrer immédiatement de la thiamine par voie parentérale à des doses thérapeutiques jusqu'à ce que le taux de thiamine soit revenu dans les limites de la normale. La reprise du traitement par INREBIC est à envisager une fois le taux de thiamine revenu dans les limites de la normale.
En cas de signes ou de symptômes d'EW, peu importe le taux de thiamine	Interrompre le traitement par INREBIC et administrer immédiatement de la thiamine par voie parentérale à des doses thérapeutiques.

Ajustements de dose lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants et modérés du CYP3A4 :

Réduire la dose lors de l'administration concomitante d'INREBIC et d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 :

- Inhibiteurs puissants du CYP3A4 – Réduire la dose d'INREBIC à 200 mg
- Inhibiteurs modérés du CYP3A4 – Réduire la dose d'INREBIC à 300 mg

Dans les cas où la co-administration des inhibiteurs du CYP3A4 est interrompue, la dose d'INREBIC peut être réaugmentée par palier de 100 mg, selon ce qui est indiqué sur le plan

clinique et en tenant compte des caractéristiques pharmacocinétiques des inhibiteurs du CYP3A4, jusqu'à un maximum de 400 mg.

Des ajustements supplémentaires de la dose doivent être effectués lorsque nécessaire au vu de la surveillance fréquente de l'innocuité et de l'efficacité. Cesser le traitement par INREBIC chez les patients qui ne peuvent tolérer une dose quotidienne de 200 mg.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'INREBIC n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents. Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir la section **INDICATIONS**).

4.3 Administration

INREBIC peut être pris avec ou sans nourriture. Pour améliorer la tolérabilité, INREBIC doit être administré avec des aliments, de préférence avec un repas du soir plus riche en gras (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Les capsules doivent être avalées en entier, et ne doivent pas être brisées, ouvertes ou mâchées.

4.4 Dose oubliée

Si une dose est oubliée, la prochaine dose prévue devrait être prise le jour suivant. Le patient ne doit pas prendre deux doses en même temps pour compenser la dose oubliée.

5 SURDOSAGE

En cas de surdosage, il faut surveiller les patients afin de détecter la survenue d'effets indésirables et fournir les soins de soutien appropriés.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT

Tableau 4 Formes posologiques, concentrations, composition, et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration (dosage, teneur)/ composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	capsule, 100 mg de fédératinib (sous forme de chlorhydrate de fédératinib)	gélatine, oxyde de fer rouge (E172), cellulose microcristalline silicifiée, stéarylfumarate de sodium, dioxyde de titane (E171), encre blanche

Les capsules de 100 mg d'INREBIC sont opaques, de couleur brun rougeâtre, de taille numéro 0, avec l'inscription « FEDR » sur la tête et 100 mg sur le corps à l'encre blanche.

Les capsules d'INREBIC sont offertes en flacons de 120 capsules.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Conduite de véhicules et utilisation de machines

INREBIC a un effet minime sur la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser de la machinerie. Les patients présentant des étourdissements après avoir pris INREBIC doivent s'abstenir de conduire ou d'utiliser de la machinerie.

Appareil digestif

Nausées, vomissements et diarrhée

Les nausées, les vomissements et la diarrhée ont été parmi les effets indésirables les plus fréquents (61,6 %, 44,8 % et 67,5 %, respectivement), avec un délai médian avant l'apparition de 5, 2 et 6 jours après le début du traitement, respectivement. Dans l'étude de phase 3, les taux d'événements gastro-intestinaux étaient plus élevés chez les femmes que chez les hommes pour les nausées (81 % p/r à 46,3 %), la diarrhée (71,4 % p/r à 61,1 %), les vomissements (57,1 % p/r à 24,1 %) et la douleur abdominale (21,4 % p/r à 5,6 %). La plupart des événements indésirables gastro-intestinaux étaient de grade 1 ou 2. On recommande de prendre INREBIC le soir avec un repas plus riche en gras et copieux pour réduire au minimum les nausées et les vomissements. Des antiémétiques prophylactiques devraient être utilisés conformément aux pratiques locales pendant les 8 premières semaines de traitement, puis poursuivis selon ce qui est indiqué sur le plan clinique. La diarrhée doit être traitée à l'aide d'antidiarrhéiques dès la première apparition des symptômes. En cas de nausées, de vomissements ou de diarrhée de grade 3 ou plus ne répondant pas aux soins de soutien après 48 heures, interrompre le traitement par INREBIC jusqu'à ce que ces effets aient diminué à un grade 1 ou moins ou au grade initial. Reprendre le traitement à une dose quotidienne inférieure de 100 mg à la dernière dose administrée. Surveiller les taux de thiamine et reconstituer les réserves de celle-ci au besoin (voir les sections **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, **EFFETS INDÉSIRABLES** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Sang

Anémie et thrombocytopénie

Le traitement par INREBIC peut causer une anémie ou une thrombocytopénie.

Une formule sanguine complète de référence devrait être effectuée avant l'instauration du traitement par INREBIC, puis selon ce qui est indiqué sur le plan clinique pendant le traitement.

Une nouvelle anémie de grade 3 ou une aggravation d'une anémie de grade 3 est survenue chez 43 % des patients, avec un délai d'apparition médian d'environ 2 mois. Les patients présentant une anémie pourraient nécessiter des transfusions sanguines ou un ajustement de leur dose d'INREBIC (voir les sections **EFFETS INDÉSIRABLES** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Une nouvelle thrombocytopénie de grade 3 ou 4, y compris des hémorragies, est survenue chez 17 % des patients, avec un délai d'apparition médian d'environ 2 mois. Les patients présentant une thrombocytopénie pourraient nécessiter des transfusions de plaquettes ou un ajustement de leur dose d'INREBIC (voir les sections **EFFETS INDÉSIRABLES** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Une formule sanguine complète de référence devrait être effectuée avant l'instauration du traitement par INREBIC, puis selon ce qui est indiqué sur le plan clinique pendant le traitement. Une modification de la dose est recommandée chez les patients présentant une anémie, une neutropénie ou une thrombocytopénie de grade 4 (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Le taux de thiamine doit être vérifié avant l'instauration du traitement par INREBIC. Ne commencer le traitement par INREBIC que si le taux de thiamine est normal. Pendant le traitement, vérifier le taux de thiamine mensuellement pendant les 3 premiers mois, puis tous les 3 mois par la suite (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Système nerveux

Encéphalopathie et Encéphalopathie de Wernicke

Des cas d'encéphalopathie et d'encéphalopathie de Wernicke, ont été signalés chez des patients sous 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 changements de l'état mental et une ophtalmoplégie (p. ex., un nystagmus, une diplopie) (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Tout changement de l'état mental, incluant l'apparition de somnolence, de confusion ou d'un trouble de la mémoire, doit faire soupçonner la présence d'une éventuelle encéphalopathie ou d'une encéphalopathie de Wernicke, et nécessiter une évaluation complète, y compris un examen neurologique, la mesure des taux de la thiamine et des examens d'imagerie.

Avant d'instaurer le traitement par INREBIC, vérifier les taux de thiamine chez tous les patients. Ne commencer le traitement par INREBIC que si le taux de thiamine est normal. Si une encéphalopathie de Wernicke est soupçonnée, interrompre le traitement par INREBIC et commencer l'administration d'un traitement de thiamine par voie parentérale immédiatement. Surveiller le patient jusqu'à ce que les symptômes disparaissent et que le taux de thiamine se normalise (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Santé sexuelle

Fertilité

Il n'existe aucune donnée sur les effets d'INREBIC sur la fertilité chez l'humain. Une étude de fertilité portant sur le fédératinib n'a révélé aucun effet sur la fertilité ou la performance reproductive chez les rats et les rates. Cependant, l'exposition à la dose la plus élevée (30 mg/kg/jour) n'était que d'environ 0,1 fois l'exposition clinique à l'état d'équilibre à la dose quotidienne recommandée. Il n'existe aucune donnée sur les effets du fédératinib sur la fertilité chez les animaux à des expositions pertinentes sur le plan clinique.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude n'a été menée sur l'utilisation d'INREBIC chez les femmes enceintes pour documenter les risques liés au médicament. Si ce médicament est utilisé pendant la grossesse, ou si la patiente devient enceinte alors qu'elle prend ce médicament, il est nécessaire d'informer

celle-ci du risque potentiel pour le fœtus. L'administration de fédératinib à des rates pendant l'organogénèse a entraîné une augmentation de la mortalité embryofœtale, une diminution du poids des fœtus et une augmentation de la fréquence de variations squelettiques, le tout à des expositions inférieures à l'exposition clinique à l'état d'équilibre en se basant sur l'ASC à la dose recommandée pour l'humain.

Il faut informer les femmes aptes à procréer qu'elles doivent éviter de tomber enceintes et utiliser une méthode de contraception efficace pendant leur traitement par INREBIC ainsi que pendant au moins 1 mois après l'administration de la dernière dose.

7.1.2 Allaitement

Il n'existe aucune donnée concernant la présence d'INREBIC ou de ses métabolites dans le lait maternel chez l'humain, ses effets sur les nourrissons allaités ou ses effets sur la production de lait. Comme beaucoup de médicaments sont excrétés dans le lait humain et compte tenu du potentiel d'effets indésirables chez les nourrissons allaités, il faut recommander aux femmes de ne pas allaiter pendant le traitement par INREBIC et pendant au moins 1 mois après la dernière dose.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Les données d'études cliniques portent à croire que l'utilisation de ce médicament chez les personnes âgées n'est associée à aucune différence d'innocuité ou d'efficacité. Aucune modification posologique en fonction de l'âge n'est nécessaire pour INREBIC.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Dans une cohorte regroupée de 203 patients atteints de myélofibrose (MF) traités avec une dose de 400 mg d'INREBIC dans le cadre des études cliniques, les effets indésirables au médicament non hématologiques les plus fréquents ont été la diarrhée, les nausées et les vomissements. Les effets indésirables hématologiques les plus fréquents ont été l'anémie et la thrombocytopenie. Les événements graves les plus fréquents, quel que soit le lien de causalité, comprenaient une pneumonie (4,4 %), une insuffisance cardiaque (3 %), une anémie (2,5 %), une fibrillation auriculaire, un sepsis, un épanchement pleural, une lésion rénale aiguë, et de la diarrhée (1,5 % chacun). Les événements indésirables mortels non liés à la progression de la maladie comprenaient un arrêt cardiorespiratoire et un sepsis (2 patients), un choc cardiogène et un choc hémorragique (un patient chacun).

Dans l'étude de phase 3 contrôlée par placebo JAKARTA, les patients ont reçu 400 mg d'INREBIC (n = 96) ou le placebo (n = 96) une fois par jour pendant 6 cycles de traitement. Au cours des 6 premiers cycles de traitement, 15,8 % des patients traités avec une dose de 400 mg d'INREBIC et 8,4 % des patients traités par placebo ont interrompu le traitement en raison d'effets indésirables, qu'un lien de cause à effet ait été établi ou non. Des effets indésirables survenus en cours de traitement (EIT) menant au décès sont survenus chez 5,2 % des patients recevant INREBIC à 400 mg par jour et 6,3 % des patients traités par le placebo.

8.2 Effets indésirables observés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Les renseignements sur l'innocuité globale d'INREBIC ont été évalués chez 608 patients ayant reçu de façon continue des doses du médicament dans le cadre d'études cliniques, y compris des patients présentant des néoplasmes myéloprolifératifs et des tumeurs solides. Des cas d'encéphalopathie grave et mortelle, y compris d'encéphalopathie de Wernicke, ont été rapportés chez des patients traités par INREBIC. Des cas graves ont été signalés chez 1,3 % (8/608) des patients traités par INREBIC dans le cadre d'essais cliniques et 0,16 % (1/608) des cas étaient mortels. Sept patients prenaient INREBIC à une dose quotidienne de 500 mg avant l'apparition des symptômes neurologiques et présentaient des facteurs de vulnérabilité comme des effets indésirables gastro-intestinaux qui pourraient avoir entraîné une carence en thiamine. La plupart des événements ont disparu après l'arrêt du traitement par INREBIC malgré certains symptômes neurologiques résiduels, notamment perte de mémoire, déficience cognitive et étourdissements (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Dans une cohorte regroupée de 203 patients atteints de myélofibrose primitive, de myélofibrose consécutive à une polycythémie vraie ou à une myélofibrose post-thrombocytémie essentielle, traités avec la dose clinique recommandée d'INREBIC (400 mg par jour), comprenant 97 patients ayant déjà été exposés au ruxolitinib, la durée d'exposition médiane a été de 35,6 semaines (plage de 0,7 à 114,6 semaines). Chez 95 patients ayant reçu le placebo dans l'étude JAKARTA, la durée médiane d'exposition s'est élevée à 24,0 semaines (ou 6 cycles); seules les données recueillies avant le passage à INREBIC sont incluses. Le tableau 5 résume les données d'innocuité par groupe de traitement jusqu'à 6 cycles.

Tableau 5 Effets indésirables survenus en cours de traitement signalés chez $\geq 5\%$ des patients recevant INREBIC à 400 mg, présentant une différence de fréquence avec le placebo de $\geq 5\%$ (fréquences signalées quel que soit le lien de causalité) au cours des 6 premiers cycles

Système ou appareil de l'organisme Effet indésirable	INREBIC à 400 mg n = 203 (%)		Placebo n = 95 (%)	
	Tous les grades	Grade 3/4	Tous les grades	Grade 3/4
Troubles gastro-intestinaux				
Diarrhée	127 (62,6)	11 (5,4)	15 (15,8)	0
Nausées	119 (58,6)	1 (0,5)	14 (14,7)	0
Vomissements	80 (39,4)	4 (2,0)	5 (5,3)	0
Constipation	32 (15,8)	2 (1,0)	7 (7,4)	0
Infections et infestations				
Infection urinaire	19 (9,4)	0	1 (1,1)	0

Système ou appareil de l'organisme Effet indésirable	INREBIC à 400 mg n = 203 (%)		Placebo n = 95 (%)	
	Tous les grades	Grade 3/4	Tous les grades	Grade 3/4
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Spasmes musculaires	19 (9,4)	0	1 (1,1)	0
Troubles du système nerveux				
Maux de tête	20 (9,9)	1 (0,5)	1 (1,1)	0
Étourdissements	18 (8,9)	0	3 (3,2)	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Prurit	20 (9,9)	0	3 (3,2)	0

La classification par système et organe et les termes utilisés sont encodés selon la version 20.1 du dictionnaire MedDRA.

Encéphalopathie et Encéphalopathie de Wernicke

Des cas d'encéphalopathie grave et mortelle, y compris d'encéphalopathie de Wernicke, ont été signalés chez des patients sous INREBIC. Des cas graves ont été signalés chez 1,3 % (8/608) des patients traités par INREBIC dans le cadre d'essais cliniques et 0,16 % (1/608) des cas étaient mortels. L'encéphalopathie de Wernicke est caractérisée par des symptômes aigus d'ophtalmoplégie, des anomalies cérébelleuses, comme une ataxie ou une altération de l'état mental avec des résultats de neuro-imagerie précis. Sept sujets prenaient INREBIC à une dose quotidienne de 500 mg avant l'apparition des observations neurologiques et présentaient des facteurs de vulnérabilité comme des effets indésirables gastro-intestinaux qui pourraient avoir entraîné une carence en thiamine. Tous les événements se sont résorbés avec quelques symptômes résiduels, incluant une perte de mémoire, une déficience cognitive et des étourdissements, sauf dans le cas d'un sujet atteint d'un cancer métastatique de la tête et du cou et souffrant de malnutrition sévère (pour qui les symptômes n'ont pas été confirmés comme étant dus à une EW), a eu une issue fatale (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Événements gastro-intestinaux

Chez les 203 patients atteints de myélofibrose qui ont reçu 400 mg d'INREBIC pendant la durée entière du traitement, la diarrhée (67,5 %), les nausées (61,6 %) et les vomissements (44,8 %) ont été parmi les effets indésirables au médicament les plus fréquemment associés au traitement par le fédératinib. La plupart des événements étaient de grade 1 ou 2, des événements de diarrhée, de vomissements et de nausées de grade 3 sont survenus chez 5,4 %, 2,0 % et 0,5 % des patients, respectivement.

Ces événements sont survenus le plus souvent au cours des 2 premiers cycles de traitement par INREBIC. Ces épisodes ont causé une interruption permanente du traitement chez 4,0 % des patients (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

8.3 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives

Le tableau 6 résume les anomalies des analyses de laboratoire observées chez les patients atteints de myélofibrose traités par INREBIC à 400 mg pendant jusqu'à 6 cycles.

Tableau 6 Anomalies aux analyses de laboratoire sélectionnées du grade le plus élevé les plus fréquemment signalées ($\geq 20\%$) chez les patients atteints de myélofibrose qui ont reçu une dose de 400 mg d'INREBIC^{a,b}

Paramètre de laboratoire	INREBIC à 400 mg n = 203 (%)		Placebo n = 95 (%)	
	Tous les grades	Grade 3/4	Tous les grades	Grade 3/4
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Anémie ^c	201 (99,0)	88 (43,3)	86 (90,5)	24 (25,3)
Thrombocytopénie	128 (63,1)	34 (16,7)	45 (47,4)	9 (9,5)
Neutropénie	45/202 (22,3)	12/202 (6,0)	18/92 (19,6)	5/92 (5,4)
Affections hépatobiliaires				
Aspartate aminotransférase augmentée ^c	105 (51,7)	2 (1,0)	27 (28,4)	1 (1,1)
Alanine aminotransférase augmentée ^c	88 (43,3)	3 (1,5)	16 (16,8)	0
Investigations				
Bilirubine sanguine augmentée ^c	59 (29,1)	3 (1,5)	39 (41,1)	2 (2,1)
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Amylase augmentée	41 (20,2)	3 (1,5)	7 (7,4)	0
Lipase augmentée	65 (32,0)	19 (9,4)	6 (6,4)	2 (2,1)
Troubles rénaux et urinaires				
Créatinine sanguine augmentée ^c	138 (68,0)	3 (1,5)	28 (29,5)	1 (1,1)

^a Les anomalies du grade le plus élevé peuvent être survenues au départ.

^b Incidence fondée sur les valeurs de laboratoire.

^c Aucun cas d'anomalies de laboratoire de grade 4; la fréquence comprend uniquement des grades 3.

Anémie

Parmi les 203 patients atteints de myélofibrose traités avec 400 mg d'INREBIC, le taux d'anémie a été de 51,7 %; 43,3 % des patients ont présenté une anémie de grade 3; aucun patient n'a présenté d'anémie de grade 4. Le délai médian avant l'apparition de la première anémie de grade 3 a été d'environ 57 jours. Les taux d'hémoglobine ont atteint leur point le plus bas après entre 12 et 16 semaines, avec une récupération partielle et une stabilisation après 16 semaines. Dans l'étude de phase 3 JAKARTA, le taux d'interruption du traitement en raison d'une anémie a été faible pendant les 6 premiers cycles de traitement (1,0 % des patients recevant INREBIC et aucun patient recevant le placebo). Globalement, 61,5 % par rapport à 32,3 % des patients dans les groupes INREBIC à 400 mg et placebo, respectivement, ont reçu des transfusions de globules rouges pendant toute la durée du traitement (voir la section **MISES**

EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Thrombocytopénie

Parmi les 203 patients traités par 400 mg d'INREBIC, 14,3 % et 8,9 % ont présenté une thrombocytopénie de grade 3 et 4, respectivement. Le délai médian avant la première apparition de la thrombocytopénie de grade 3 ou 4 a été d'environ 65 jours. La thrombocytopénie a été prise en charge à l'aide d'un traitement de soutien, d'une réduction de dose ou d'une interruption du traitement.

Dans l'étude de phase 3 JAKARTA, des transfusions de plaquettes ont été administrées à 9 patients recevant 400 mg d'INREBIC et à 3 patients recevant le placebo tout au long du traitement. Au cours des 6 premiers cycles, le traitement a été interrompu de façon permanente en raison d'une thrombocytopénie chez 2,1 % des patients recevant 400 mg d'INREBIC et aucun des patients recevant le placebo. Dans le groupe INREBIC à 400 mg, une hémorragie rectale de grade 4 et un AVC hémorragique de grade 4 ont été signalés (chez 1 sujet) et un choc hémorragique de grade 5 a été signalé chez 1 sujet. Aucun événement hémorragique n'a été signalé dans le groupe placebo.

Dans l'étude de phase 2 JAKARTA2, dans laquelle tous les patients avaient déjà été exposés au ruxolitinib, les taux de thrombocytopénie de grade 3 et 4 étaient de 16,5 % et 7,2 %, respectivement. Le taux d'événements hémorragiques de grade 3 (non associés à une thrombocytopénie) s'est élevé à 3 % (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Hausse des enzymes hépatiques

Des augmentations de tous grades des taux d'ALAT (51,7 %) et d'ASAT (59,1 %) ont été signalées chez les 203 patients regroupés atteints de myélofibrose prenant INREBIC à 400 mg. Ces événements ont principalement été de grade 1 et 2 et asymptomatiques. Des augmentations de grade 3 ou 4 des taux d'ALAT, d'ASAT et de la bilirubine totale sont survenues chez 6,4 % des patients et ont pu être renversées grâce à une modification de la dose ou à une interruption permanente du traitement (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Élévation de l'amylase et de la lipase

Pendant la durée entière du traitement, des augmentations de tous grades des taux d'amylase (24,1 %) et de lipase (39,9 %) ont été signalées chez les patients atteints de myélofibrose prenant INREBIC à 400 mg. La plupart de ces événements étaient de grade 1 ou 2; les élévations plus graves (grade 3 ou 4) ont répondu à une modification de la dose et le taux d'abandon a été de 2 % (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Dans l'étude de phase 3 JAKARTA, le traitement a été interrompu de façon permanente en raison d'une élévation de l'amylase ou la lipase chez 1,0 % des patients recevant INREBIC et aucun des patients recevant le placebo. Un cas de pancréatite a été observé chez 1 patient traité avec une dose de 400 mg au cours de l'étude de phase 3, sans que celle-ci ait été précédée par une élévation de la lipase ou de l'amylase; la pancréatite s'est résorbée à la suite de l'interruption du traitement.

Élévation de la créatinine

Des augmentations de tous grades du taux de créatinine (68,0 %) ont été signalées chez les patients atteints de myélofibrose prenant INREBIC à 400 mg. La plupart des événements étaient asymptomatiques et de grade 1 ou 2, des événements de grade 3 étant survenus chez seulement 1,5 % des patients. Dans l'étude de phase 3 JAKARTA, le traitement a été

interrompu de façon permanente en raison d'une élévation de la créatinine chez 2,1 % des patients recevant 400 mg d'INREBIC et aucun des patients recevant le placebo.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Aperçu

In vitro, le fédératinib est métabolisé par plusieurs CYP, le CYP3A4 joue un rôle prédominant dans son métabolisme alors que les CYP2D6 et CYP2C19 et les flavines mono-oxygénases (FMO) jouent un rôle de moindre importance.

9.2 Interactions médicament-médicament

Inhibiteur de la pompe à protons (IPP)

L'administration concomitante d'un inhibiteur de la pompe à protons oral, le pantoprazole (40 mg une fois par jour aux jours 1 à 7) et d'INREBIC (500 mg par voie orale une fois au jour 7) a augmenté l'ASC du fédératinib par un facteur d'environ 1,15, ce qui indique qu'il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose d'INREBIC lorsque celui-ci est pris avec d'autres médicaments qui augmentent le pH gastrique (comme les antiacides, les antihistaminiques H2 et les IPP).

Inhibiteurs puissants et modérés du CYP3A4

L'administration concomitante d'INREBIC et d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 augmentent l'exposition au fédératinib. Une exposition accrue au fédératinib peut augmenter le risque de survenue d'effets indésirables. Une réduction de la dose est recommandée lors de l'administration d'INREBIC avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex., le kétoconazole, le ritonavir, l'itraconazole, le voriconazole et le posaconazole) (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

L'administration concomitante de kétoconazole (inhibiteur puissant du CYP3A4 : 200 mg deux fois par jour) avec une dose unique de fédératinib (300 mg) a augmenté l'ASC du fédératinib par un facteur d'environ 3. Selon les simulations pharmacocinétiques à base physiologique (PBPK), l'ASC du fédératinib serait 2,5 fois plus importante lorsqu'une dose unique par voie orale de 400 mg de fédératinib est administrée en présence d'un puissant inhibiteur du CYP3A4 (le ritonavir) que lorsqu'elle est administrée seule.

Les modèles suggèrent que les inhibiteurs modérés (c.-à-d., le diltiazem, l'érythromycine) et faibles (c.-à-d., la cimétidine, la fluvoxamine) du CYP3A4 causent une augmentation de l'ASC du fédératinib, celle-ci devenant respectivement 1,6 à 1,8 fois et 1,2 fois plus grande que l'ASC du fédératinib lorsqu'il est pris seul.

Le pamplemousse et le jus de pamplemousse peuvent inhiber l'activité de l'enzyme CYP3A et doivent être évités pendant le traitement par INREBIC.

Inducteurs puissants et modérés du CYP3A4

L'effet de l'administration concomitante d'inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 n'est pas connu. Les inducteurs puissants et modérés du CYP3A4 (p. ex., la phénytoïne, la rifampicine et l'éfavirenz), ainsi que des produits à base de plantes médicinales et des aliments (p. ex., le millepertuis), peuvent diminuer la concentration plasmatique du fédératinib. Leur utilisation est donc à éviter chez les patients recevant INREBIC.

Puissants inhibiteurs du CYP2C19

Les simulations suggèrent que l'administration concomitante d'INREBIC avec des inhibiteurs puissants du CYP2C19 et des inhibiteurs doubles du CYP3A4 et du CYP2C9 (p. ex., le fluconazole et la fluvoxamine) peuvent accroître l'exposition au fédératinib. De ce fait, l'administration concomitante d'INREBIC et de puissants inhibiteurs du CYP2C19 doit être évitée jusqu'à ce que de nouvelles données soient disponibles.

Inhibiteurs de la P-gp

In vitro, le fédératinib est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp). Aucune donnée clinique n'est disponible.

Médicament dont les concentrations plasmatiques pourraient être altérées par le fédératinib

L'administration concomitante d'INREBIC et du substrat du CYP3A4, le midazolam, du substrat du CYP2C19, l'oméprazole, et du substrat du CYP2D6, le métoprolol, a augmenté l'ASC de ces 3 médicaments par 4, 3 et 2 fois, respectivement. Ainsi, INREBIC devrait être utilisé avec précaution en association avec des médicaments qui sont des substrats sensibles du CYP3A4, du CYP2C19 et du CYP2D6. Des ajustements de dose devraient être effectués au besoin pour les substrats du CYP3A4, du CYP2C19 et du CYP2D6, et leur innocuité ainsi que leur efficacité doivent être étroitement surveillées.

Effet du fédératinib sur les transporteurs des médicaments

In vitro, le fédératinib inhibe l'activité des transporteurs P-gp, BCRP, MATE1, MATE2-K, OATP1B1, OATP1B3 et OCT2, mais n'affecte pas l'activité des transporteurs BSEP, MRP2, OAT1 et OAT3.

9.3 Interactions médicament-aliment

INREBIC peut être pris avec ou sans nourriture. Lors des études cliniques, INREBIC a été administré à jeun. Pour réduire au maximum les risques de nausées et de vomissements, INREBIC devrait être administré avec de la nourriture, de préférence avec un souper. Une étude évaluant précisément les interactions du médicament avec les aliments a démontré que l'exposition à INREBIC n'est pas changée par les aliments. Cependant, la prise d'INREBIC avec des repas riches et copieux a montré une diminution significative des nausées et des vomissements associés à INREBIC. Un repas copieux et plus riche en gras, comme celui du soir, peut accroître la tolérabilité, par rapport à un repas plus petit et plus faible en gras (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

9.4 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions médicament-plante médicinale n'ont pas été étudiées.

9.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Il n'existe aucune interaction connue avec les analyses de laboratoire.

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le fédératinib est un inhibiteur oral 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 fédératinib est un inhibiteur sélectif de la JAK2 dont l'activité cible davantage la JAK2 que les

autres enzymes de même famille, soit la JAK1, la JAK3 et la TYK2. Les néoplasmes myéloprolifératifs (NMP), incluant la myélofibrose et la polycythémie vraie, sont associés à une activation anormale de la JAK2. Dans les modèles cellulaires exprimant une JAK2 activée par mutation, le fédératinib a diminué la phosphorylation des protéines transductrices du signal et activatrices de la transcription (STAT3/5), a inhibé la prolifération cellulaire et a induit la mort des cellules par apoptose. Dans les modèles murins de maladies myéloprolifératives attribuables à une mutation JAK2^{V617F}, le fédératinib a inhibé la phosphorylation des STAT3/5 et a entraîné une amélioration de la survie ainsi qu'une atténuation des signes liés à la maladie (incluant une amélioration de la numération de globules blancs et de l'hématocrite, de la splénomégalie et de la fibrose).

10.2 Pharmacodynamique

Le fédératinib inhibe la phosphorylation de la 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 fédératinib a entraîné une inhibition maximale de la phosphorylation de la STAT3 environ deux heures après celle-ci, les valeurs étant revenues près de leur seuil initial après 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 doses de 300, 400 ou 500 mg de fédératinib une fois par jour.

Électrophysiologie cardiaque

Le potentiel d'allongement de l'intervalle QTc avec le fédératinib a été évalué chez des patients présentant des tumeurs solides. Des doses de 500 mg de fédératinib administrées tous les jours pendant 14 jours n'ont pas causé d'allongement cliniquement pertinent de l'intervalle QT. La différence moyenne appariée dans le temps la plus importante observée 4 heures après l'administration entre l'intervalle QTcF sous fédératinib et celle sous placebo a été de 4,32 msec (intervalle de confiance [IC] à 90 % : 1,16; 7,49), la limite supérieure de l'IC bilatéral à 90 % étant inférieure à 10 msec.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 7 Résumé des paramètres pharmacocinétiques de Fedratinib pour le premier jour du cycle 1 chez les patients atteints de myélofibrose recevant 400 mg d'INREBIC (n = 10)

C _{max} (ng/mL)		T _{max} (heures)		ASC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	
Moyenne (É.-T.)	Moyenne géométrique (% de CV)	Médiane	Plage	Moyenne (É.-T.)	Moyenne géométrique (% de CV)
1431 (754)	1294 (47)	2,0	1,0, 4,0	9610 (3449)	9133 (33)

Absorption : Le fédératinib est absorbé rapidement après son administration par voie orale, atteignant sa C_{max} entre 0,5 et 4 heures. Selon une étude de bilan de masse menée chez l'humain, l'absorption par voie orale du fédératinib est estimée à environ 77 %.

À une dose de 400 mg, l'ASC moyenne du fédératinib à l'état d'équilibre est d'environ 29 000 ng·h/mL chez les patients atteints de MF. La concentration plasmatique à l'état d'équilibre est atteinte dans un délai de 15 jours lors d'une administration unique quotidienne, avec une accumulation d'environ 3 fois.

Aucun effet sur l'exposition au fédératinib n'a été observé lors de l'administration de celui-ci avec

un repas riche en gras et en calories (environ 815 calories dont 52 % provenaient des lipides) ou lors de son administration avec un repas faible en calories et en gras (environ 162 calories dont 6 % provenaient des lipides) (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Distribution : Le volume apparent de distribution du fédératinib 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. Le fédératinib se lie aux protéines plasmatiques humaines dans une proportion de 92 % ou plus.

Métabolisme : *In vitro*, le fédératinib est métabolisé par plusieurs CYP, le CYP3A4 joue un rôle prédominant dans son métabolisme alors que le CYP2C19 et les flavines mono-oxygénases (FMO) jouent un rôle de moindre importance.

Le fédératinib était la substance prédominante (environ 80 % de la radioactivité plasmatique) dans la circulation générale après l'administration par voie orale de fédératinib radiomarqué. Aucun des métabolites ne représente plus de 10 % de l'exposition plasmatique totale liée au médicament.

Élimination : À la suite de l'administration d'une unique dose par voie orale de fédératinib radiomarqué, l'élimination du médicament s'est faite principalement 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. Le médicament sous forme intacte a été le principal composant de l'excreta, représentant en moyenne environ 23 % de la dose dans les selles et 3 % dans l'urine.

Le fédératinib a une demi-vie terminale d'environ 62 à 78 heures pour la plage de doses allant de 300 à 500 mg et une Cl/F d'environ 13 L/h (% de CV de 51). Les profils cinétiques du médicament mère et de ses principaux métabolites sont similaires.

Populations particulières et états pathologiques

Dans une analyse de pharmacocinétique de population des données cumulées de 452 patients, aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du fédératinib n'a été observé en lien avec l'âge (20 à 95 ans), la race, le sexe, le poids corporel (40 à 135 kg), une insuffisance hépatique légère (définie comme un taux de bilirubine totale \leq limite supérieure de la normale [LSN] et d'ASAT $>$ LSN ou comme un taux de bilirubine totale de 1 à 1,5 fois la LSN, quel que soit le taux d'ASAT) ou modérée (définie comme un taux de bilirubine totale de $>$ 1,5 à 3 fois la LSN, quel que soit le taux d'ASAT), ou une insuffisance rénale légère (définie comme une ClCr \geq 60 mL/min et $<$ 90 mL/min).

Enfants : La pharmacocinétique du fédératinib n'a pas été évaluée chez les enfants.

Personnes âgées : Dans une analyse de pharmacocinétique de population des données cumulées des patients, l'âge n'a pas été une covariable significative influençant l'ASC.

Aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du fédératinib n'a été observé en lien avec l'âge (20 à 95 ans). Aucun ajustement de dose en fonction de l'âge n'est donc recommandé chez les sujets âgés.

Insuffisance hépatique : L'innocuité et la pharmacocinétique d'une unique dose de 300 mg de fédératinib administré par voie orale ont été évaluées dans le cadre d'une étude menée chez des sujets dont la fonction hépatique était normale ainsi que chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique légère (classe Child-Pugh A). Aucun effet cliniquement significatif n'a été observé sur

la pharmacocinétique du fédératinib chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique légère par rapport à chez les sujets dont la fonction hépatique était normale.

La pharmacocinétique d'INREBIC n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe Child-Pugh C). L'utilisation d'INREBIC doit être évitée chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique grave.

Insuffisance rénale : À la suite de l'administration d'une dose unique de 300 mg de fédératinib, l'ASC_{inf} du fédératinib a augmenté par un facteur de 1,5 chez les sujets atteints d'insuffisance rénale modérée (Cl_{cr} de 30 mL/min à 59 mL/min selon la formule de Cockcroft-Gault) et un facteur de 1,9 chez les sujets atteints d'insuffisance rénale grave (Cl_{cr} de 15 mL/min à 29 mL/min selon la formule de Cockcroft-Gault), comparativement à ceux présentant une fonction rénale normale (Cl_{cr} ≥ 90 mL/min selon la formule de Cockcroft-Gault) (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à la température ambiante (entre 15 et 30 °C).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

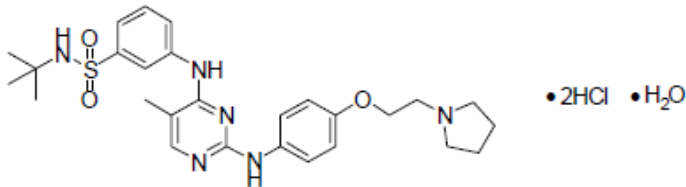
Substance pharmaceutique

Nom propre/courant : chlorhydrate de fédératinib

Nom chimique : dichlorhydrate de N-tert-butyl-3-[(5-méthyl-2-{4-[2-(pyrrolidin-1-yl)éthoxy]anilino}pyrimidin-4-yl)amino]benzènesulfonamide monohydraté

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{27}H_{36}N_6O_3S \cdot 2HCl, H_2O$; 524,68 sous forme de base libre (615,62 sous forme de dichlorhydrate monohydraté)

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : La substance pharmaceutique est une poudre blanche à blanc cassé dont les valeurs de pKa sont de 6,3 et 9,5. La solubilité du chlorhydrate de fédératinib dans les solutions aqueuses diminue de 112 mg/mL à 0,004 mg/mL avec un pH de 1,1 à 7,2. Le point de fusion est de 218 °C.

13 ESSAIS CLINIQUES

13.1 JAKARTA – Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

Patients atteints de myélofibrose (MF) primitive ou secondaire et classés comme à risque intermédiaire 2 ou élevé selon les critères IWG-MRT (International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment criteria) modifiés.

Tableau 8 Résumé de la conception de l'essai et des données démographiques des patients pour l'étude JAKARTA

Étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
JAKARTA	Étude de phase 3 à double insu, à répartition aléatoire, à 3 bras contrôlée par placebo	400 mg ou 500 mg d'INREBIC par voie orale une fois par jour, ou le placebo	INREBIC à 400 mg (n = 96)	63 ans (39 à 86) 36,5 % > 65 ans	56,3 % masculin
			INREBIC à 500 mg (n = 97)	65 ans (39 à 80) 49,5 % > 65 ans	43,7 % féminin
			Placebo (n = 96)	65 ans (27 à 85) 54,2 % > 65 ans	62,9 % masculin 37,1 % féminin
					57,3 % masculin 42,7 % féminin

L'essai JAKARTA était une étude de phase 3 à double insu et à répartition aléatoire contrôlée par placebo menée chez des patients atteints de myélofibrose de risque intermédiaire-2 ou élevé, de myélofibrose consécutive à une polycythémie vraie ou à une thrombocythémie essentielle avec splénomégalie et une numération plaquettaire $\geq 50 \times 10^9/L$. Au total, 289 patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir INREBIC à 500 mg (n = 97), INREBIC à 400 mg (n = 96) ou un placebo (n = 96) une fois par jour pendant au moins six cycles de 28 jours. L'âge médian de ces patients était de 65 ans (plage de 27 à 86 ans); 47 % de ces derniers avaient plus de 65 ans et 59 % étaient des hommes. Parmi les patients ayant participé à l'étude, 64 % étaient atteints de MF primitive, 26 %, de MF consécutive à une polycythémie vraie, et 10 %, de MF consécutive à une thrombocythémie essentielle. Quelque 67 % de l'ensemble des patients présentaient des mutations V617F de JAK2. Dans l'ensemble, 52 % des patients avaient un diagnostic à risque intermédiaire-2 et 48 % avaient un diagnostic de maladie à risque élevé. La numération moyenne de l'hémoglobine initiale était de 10,2 g/dL. La numération plaquettaire moyenne initiale était de $213,5 \times 10^9/L$; 16,3 % des patients avaient une numération plaquettaire $< 100 \times 10^9/L$ et 83,7 % des patients avaient une numération plaquettaire $\geq 100 \times 10^9/L$. Au départ, les patients présentaient une longueur splénique médiane palpable de 15 cm et un volume splénique médian, mesuré par résonance magnétique (IRM) ou tomographie à densité (TDM), de 2568 mL (plage de 316 à 8244 mL). (Le volume splénique médian normal est d'environ 215 mL.)

Le critère principal d'évaluation 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 % ou plus à la fin du cycle 6 par rapport à sa taille initiale.

L'un des critères d'évaluation secondaire était la proportion de patients avec une réduction du score total des symptômes (STS) supérieure ou égale à 50 % à la fin du cycle 6 par rapport au score initial, mesuré avec une version modifiée *Myelofibrosis Symptoms Assessment Form*

(MFSAF) V2.0.

13.2 JAKARTA – Résultats de l'étude

Les analyses de l'efficacité d'INREBIC chez les patients des groupes de traitement par INREBIC à 400 mg et par le placebo sont présentées dans le tableau 9.

Tableau 9 Pourcentage des patients ayant obtenu une réduction du volume de la rate et une réduction de la taille de la rate à la fin des cycles 3 et 6 par rapport aux valeurs initiales dans l'étude de phase 3 JAKARTA (population en IdT)

Volume et taille spléniques à la fin des cycles 3 et 6	INREBIC 400 mg n = 96 n (%) (IC à 95 %)ª	Placebo n = 96 n (%) (IC à 95 %)ª
Volume splénique		
Nombre (%) de patients avec une réduction du volume splénique de 35 % ou plus à la fin du cycle 6	45 (46,9) (36,9, 56,9)	1 (1,0) (0, 3,1)
Valeur p	p < 0,0001	
Nombre (%) de patients avec une réduction du volume splénique de 35 % ou plus à la fin du cycle 6 (avec un examen d'imagerie effectué 4 semaines plus tard)	35 (36,5) (26,8, 46,1)	1 (1,0) (0, 3,1)
Valeur p	p < 0,0001	
Nombre (%) de patients avec une réduction du volume splénique de 35 % ou plus à la fin du cycle 3	41 (42,7) (32,8, 52,6)	1 (1,0) (0, 3,1)
Valeur p	p < 0,0001	
Nombre (%) de patients avec une réduction du volume splénique de 25 % ou plus à la fin du cycle 6 (selon l'examen d'imagerie réalisé 4 semaines plus tard)	47 (49,0) (39,0, 59,0)	2 (2,1) (0, 4,9)
Valeur p	p < 0,0001	
Taille splénique		
Nombre (%) de patients avec une réduction du volume splénique égale ou supérieure à 50 % à la fin du cycle 6	37 (38,5) (28,8, 48,3)	3 (3,1) (0, 6,6)

ª Les intervalles de confiance sont calculés à l'aide d'une approximation normale.

Une plus grande proportion de patients dans le groupe recevant INREBIC 400 mg ont atteint une réduction du volume splénique égale ou supérieure à 35 % par rapport au volume initial (tableau 10), sans égard à la présence ou l'absence de mutation JAK2^{V617F}.

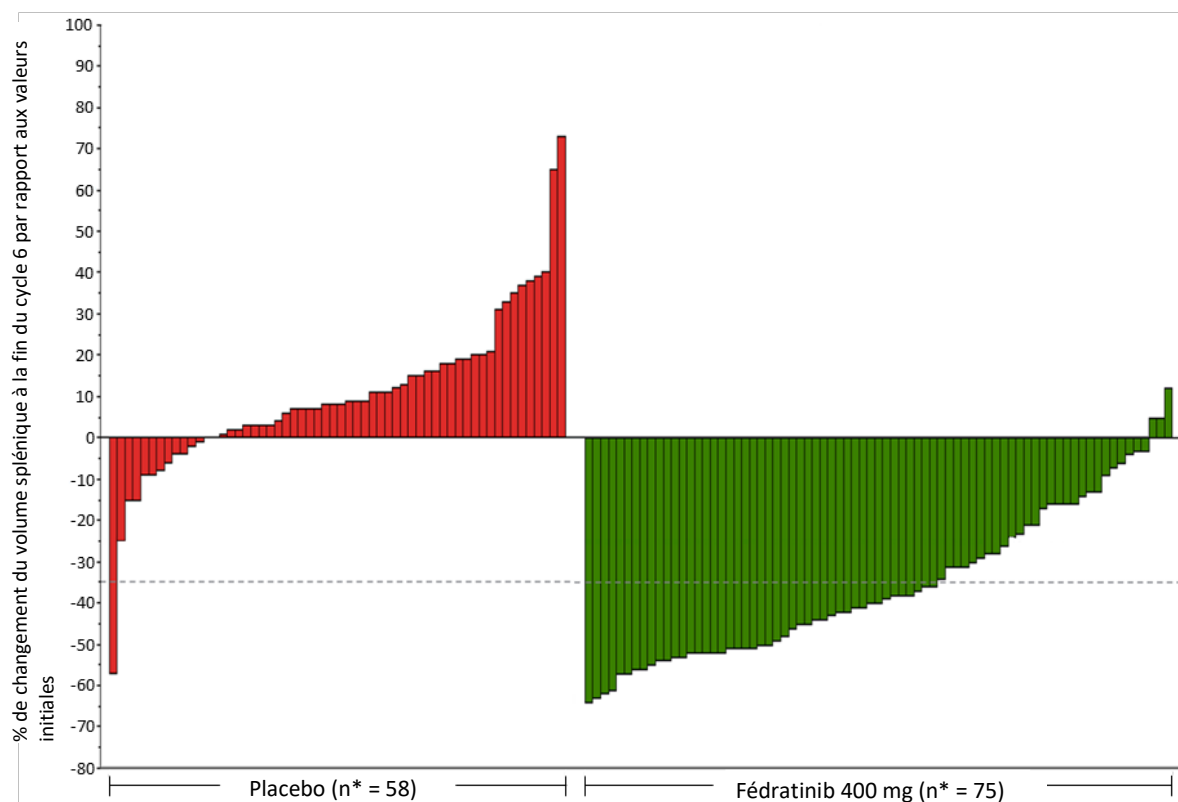
Tableau 10 Pourcentage de patients ayant obtenu une réduction de 35 % ou plus du volume splénique par rapport au volume initial selon le statut mutationnel de JAK à la fin du cycle 6 dans l'étude de phase 3 JAKARTA (population en IdT)

Statut mutationnel de JAK	INREBIC 400 mg n = 96		Placebo n = 96	
	Positif n = 62 n (%) (IC à 95 %) ^a	Négatif n = 30 n (%) (IC à 95 %) ^a	Positif n = 59 n (%) (IC à 95 %) ^a	Négatif n = 32 n (%) (IC à 95 %) ^a
Nombre (%) de patients (IC à 95 %) avec une réduction du volume splénique de 35 % ou plus à la fin du cycle 6	34 (54,8) (42,5; 67,2)	10 (33,3) (16,5; 50,2)	0 --	1 (3,1) (0, 9,2)

^a Les intervalles de confiance sont calculés à l'aide d'une approximation normale.

La figure 1 montre le pourcentage de changement du volume splénique mesuré par IRM/TDM par rapport au volume initial pour chaque patient qui avait une mesure évaluable au départ et à la fin du cycle 6 (FDC6).

Figure 1 Pourcentage de variation du volume de la rate par rapport à la valeur initiale à la fin du cycle 6 pour chaque patient dans l'étude de phase 3 JAKARTA



n* : Sujets avec un pourcentage de changement du volume splénique disponible à la FDC6.

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

Le MFSAF modifié était constitué de 6 symptômes clés associés à la MF : diaphorèse nocturne, démangeaisons, malaise abdominal, satiété précoce, douleur sous les côtes gauches et douleurs osseuses ou musculaires. Les symptômes ont été mesurés sur une échelle allant de 0 (douleur absente) à 10 (pire douleur imaginable).

La proportion de patients avec une réduction du score total des symptômes (STS) supérieure ou égale à 50 % était de 40,4 % dans le groupe recevant INREBIC 400 mg et de 8,6 % dans le groupe recevant le placebo (tableau 11).

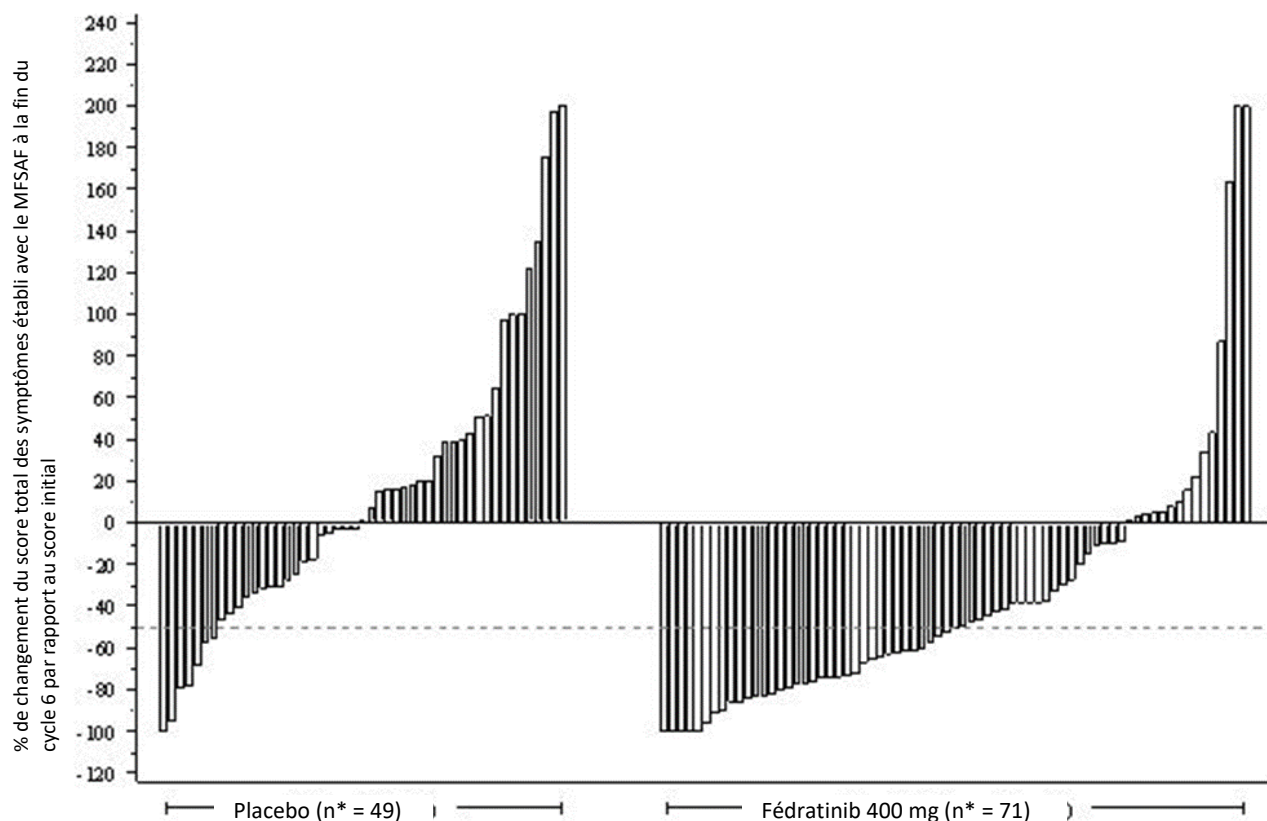
Tableau 11 Amélioration du score total des symptômes des patients de l'étude de phase 3 JAKARTA

	INREBIC 400 mg n = 89 n (%) (IC à 95 %)^a	Placebo n = 81 n (%) (IC à 95 %)^a
Nombre (%) de patients avec une réduction du score total des symptômes supérieure ou égale à 50 % à la fin du cycle 6	36 (40,4) (30,3, 50,6)	7 (8,6) (2,5, 14,8)
Valeur p	p < 0,0001	

^a Les intervalles de confiance sont calculés à l'aide d'une approximation normale.

La figure 2 montre le pourcentage de changement du score total des symptômes de chaque patient à la fin du cycle 6 par rapport au score initial.

Figure 2 Pourcentage de variation par rapport aux valeurs initiales du score total des symptômes à la fin du cycle 6 pour chaque patient dans l'étude de phase 3 JAKARTA

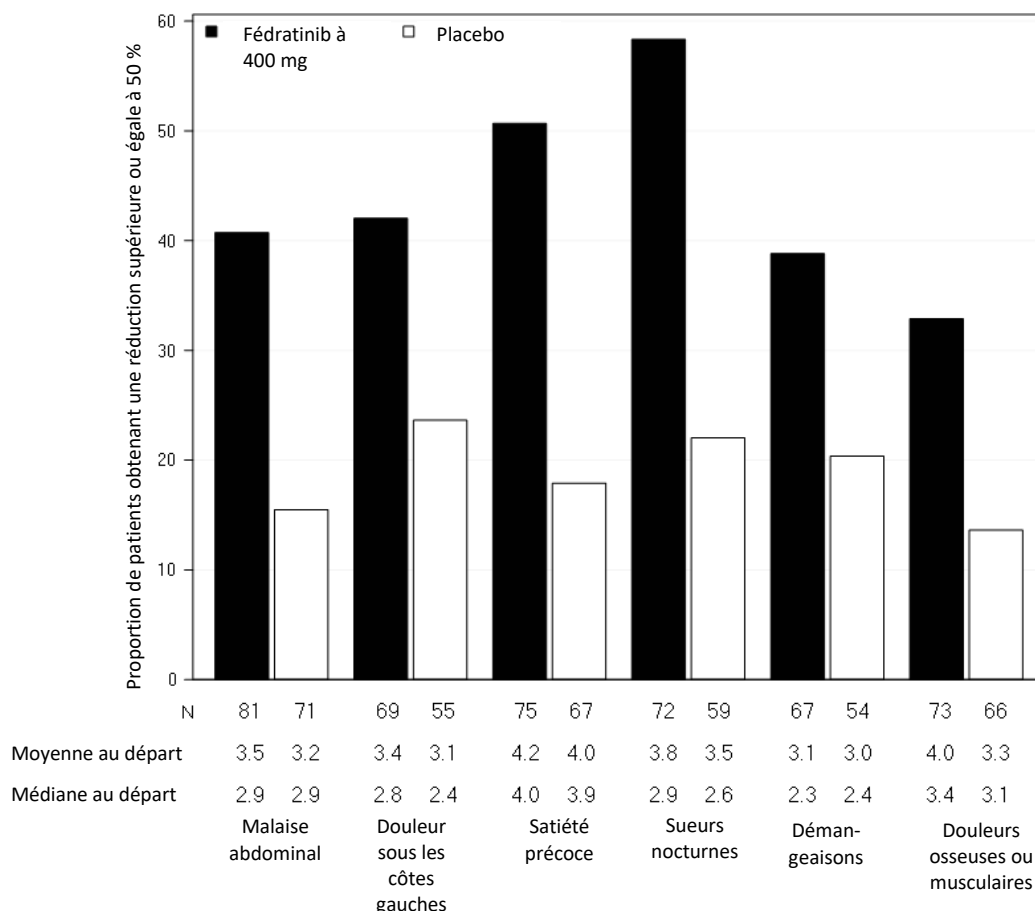


n* : Les sujets avec un pourcentage disponible de changement du score total des symptômes à la FDC6.

À la fin du cycle 6, les patients traités par INREBIC 400 mg ont connus des changements médians pour les 3 symptômes individuels clés suivants, physiquement liés au volume de la rate. Ces changements étaient de : -50,0 % pour le malaise abdominal; -66,6 % pour la satiété précoce et -61,4 % pour la douleur sous les côtes gauches. Dans le groupe placebo, le pourcentage de changement médian de ces 3 symptômes en lien avec la rate était de +4,0 %, +6,1 % et -7,0 % respectivement. Les patients dans le groupe recevant INREBIC 400 mg avaient le plus important pourcentage de changement médian à la fin du cycle 6 pour le symptôme individuel de diaphorèse nocturne (-84,2 % vs 13,5 % dans le groupe placebo). Le pourcentage de changement médian était de -27,6 % pour la douleur osseuse ou musculaire dans le groupe recevant 400 mg vs +6,5 % dans le groupe placebo et de -46,7 % pour la démangeaison dans le groupe recevant 400 mg vs -35,6 % dans le groupe placebo.

La figure 3 montre les pourcentages de changement moyens pour les scores des 6 symptômes individuels compris dans le STS. Cette figure montre une amélioration significative par rapport aux valeurs initiales pour chacun des 6 symptômes dans le groupe traité par INREBIC 400 mg.

Figure 3 Proportion de patients obtenant une réduction de 50 % ou plus des scores individuels des symptômes à la fin du cycle 6 avec des scores initiaux supérieurs à zéro



13.3 JAKARTA2 – Conception de l’essai et aspects démographiques de l’étude

Patients atteints de myélofibrose primitive et secondaire à risque intermédiaire et élevé (selon les critères IWG-MRT modifiés) ayant déjà été exposés au ruxolitinib

Tableau 12 Résumé de la conception de l’essai et des données démographiques des patients pour l’étude JAKARTA2

Étude	Conception de l’essai	Posologie, voie d’administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
JAKARTA2	Étude ouverte à un seul bras	INREBIC 400 mg, une fois par jour, par voie orale, permission d’ajuster la dose à la hausse	97	67 ans (38 à 83) 57,7 % > 65 ans	54,6 % d’hommes 45,4 % féminin

JAKARTA2 était une étude ouverte et multicentrique à un seul bras portant sur les patients précédemment exposés au ruxolitinib avec un diagnostic de myélofibrose primitive, de myélofibrose consécutive à une polycythémie vraie ou de myélofibrose consécutive à une

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 ont été inscrits et ont été traités une fois par jour par INREBIC 400 mg. L'âge médian était de 67 ans (plage de 38 à 83 ans), 58 % des patients avaient plus de 65 ans et 55 % étaient des hommes. Cinquante-cinq pour cent (55 %) des patients étaient atteints d'une MF primitive, 26 % d'une MF consécutive à une polycythémie vraie et 19 % d'une MF consécutive à une thrombocytémie essentielle. Seize pour cent (16 %) des patients avaient un diagnostic intermédiaire-1 accompagné de symptômes, 49 % avaient un diagnostic intermédiaire-2 et 35 % avaient un diagnostic de maladie à risque élevé. La numération médiane de l'hémoglobine était initialement de 9,8 g/dL. La numération plaquettaire médiane était initialement de $147,0 \times 10^9/L$; 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 avaient une longueur splénique palpable médiane de 18 cm initialement et un volume splénique médian mesuré par imagerie par résonance magnétique (IRM) ou tomodensitométrie (TDM) de 2893,5 mL (plage de 737 à 7815 mL) initialement.

La durée médiane de l'exposition au ruxolitinib dans le passé 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 de 30 mg ou 40 mg de ruxolitinib quotidiennement avant de participer à l'étude.

13.4 JAKARTA2 – Résultats de l'étude

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

L'un des critères d'évaluation secondaire comprenait le taux de réponse symptomatique, défini comme la proportion de patients avec une réduction du score total des symptômes (STS) supérieure ou égale à 50 % à la fin du cycle 6 par rapport au score initial, comme mesuré avec une version modifiée du *Myelofibrosis Symptoms Assessment Form* (MFSAF) V2.0.

En ce qui a trait au critère d'évaluation principal, la proportion de patients recevant INREBIC 400 mg qui a atteint une réduction du volume splénique égale ou supérieure à 35 %, évaluée par IRM ou TDM, était de 30,9 % à la fin du cycle 6 et de 40,2 % à la fin du cycle 3 (tableau 13).

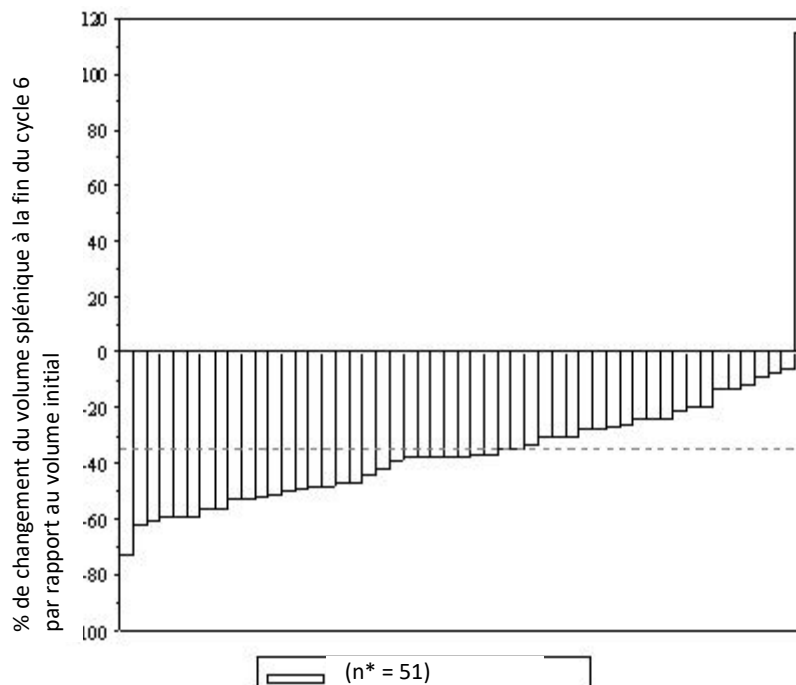
Tableau 13 Pourcentage de patients ayant atteint une réduction de 35 % ou plus du volume splénique par rapport au volume initial à la fin des cycles 3 et 6 dans l'étude de phase 2 JAKARTA2 (population en IdT)

	INREBIC (n = 97) n (%) (IC à 95 %) ^a
Nombre (%) de patients avec une réduction du volume splénique égale ou supérieure à 35 % à la fin du cycle 6	30 (30,9) (21,9, 41,1)
Nombre (%) de patients avec une réduction du volume splénique égale ou supérieure à 35 % à la fin du cycle 3	39 (40,2) (30,4, 50,7)

^a Intervalle de confiance estimé au moyen de la méthode « exacte » de Clopper-Pearson.

La figure 4 montre le pourcentage de variation du volume splénique de chaque patient par rapport au volume initial à la fin du cycle 6.

Figure 4 Diagramme en cascade (*waterfall plot*) de la variation en pourcentage du volume splénique par rapport au volume initial à la fin du cycle 6 dans l'étude de phase 2 JAKARTA2



n* : Patients avec un pourcentage de changement du volume splénique disponible à la FDC6.

La proportion de patients avec une évaluation initiale et ayant atteint une réduction du STS égale ou supérieure à 50 % à la fin du cycle 6 par rapport au volume initial était de 26,7 % (tableau 14).

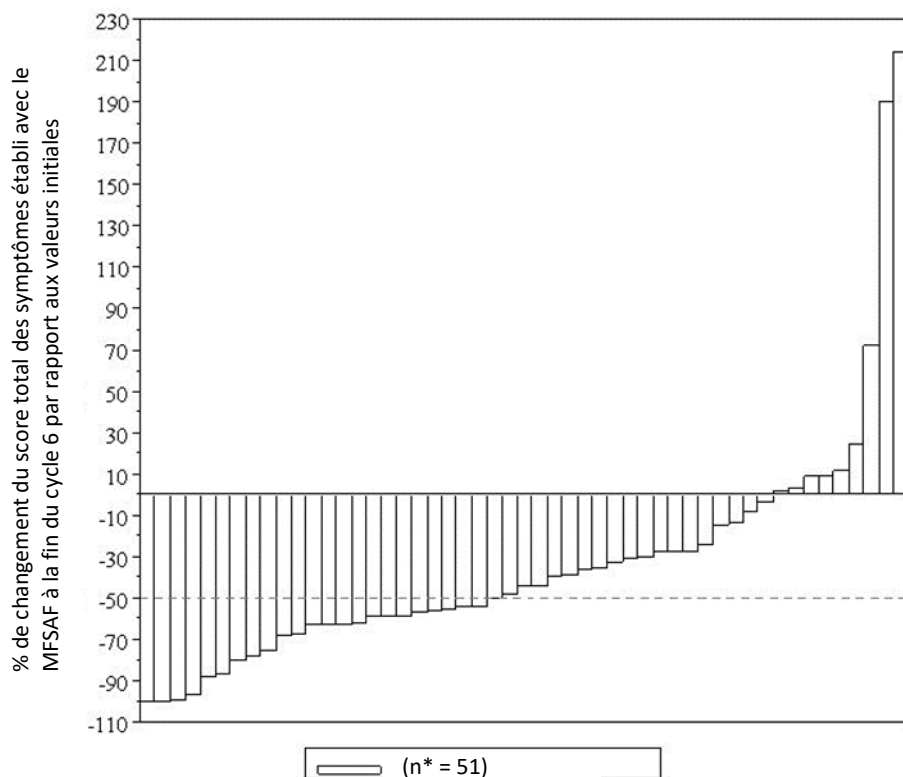
Tableau 14 Variation en pourcentage du score total des symptômes à la fin du cycle 6 par rapport aux valeurs initiales dans l'étude de phase 2 JAKARTA2 (Population d'analyse basée sur le MFSAF)

	INREBIC (n = 90) n (%) (IC à 95 %) ^a
Nombre (%) de patients avec une réduction du score total des symptômes supérieure ou égale à 50 % à la fin du cycle 6	24 (26,7) (17,9, 37)

^a Intervalle de confiance estimé au moyen de la méthode « exacte » de Clopper-Pearson.

Le pourcentage de changement médian du STS avec le MFSAF modifié à la fin du cycle 6 était de -44,3 %, indiquant une atténuation d'environ 44 % des symptômes en lien avec la MF. La plupart des sujets dans la population d'analyse basée sur le MFSAF ont connu une diminution du STS avec le MFSAF modifié à la fin du cycle 6 (figure 5).

Figure 5 Diagramme en cascade (*waterfall plot*) du pourcentage de variation du score total des symptômes par rapport aux valeurs initiales à la fin du cycle 6 mesuré avec le MFSAF modifié dans l'étude de phase 2, JAKARTA2



Remarque : Le score total des symptômes est défini comme la somme des scores quotidiens moyens des six mesures au cours d'une semaine : diaphorèse nocturne, prurit, malaise abdominal, satiété précoce, douleur sous les côtes gauches et douleurs osseuses ou musculaires.

n* : Les patients avec un pourcentage de changement disponible du score total des symptômes à la FDC6.

Tous les symptômes clés évalués s'étaient atténués à la fin du cycle 6, soit une réduction médiane de -22,2 % pour les douleurs osseuses ou musculaires, -44,1 % pour la démangeaison, -46,2 % pour le malaise abdominal, -51,3 % pour la satiété précoce, -76,0 % pour la diaphorèse nocturne et -83,3 % pour la douleur sous les côtes gauches.

14 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Les organes ciblés par le fédératinib dans les études à doses répétées comprennent la moelle osseuse (hypoplasie) et le foie (hypertrophie et nécrose du canal cholédoque, nécrose et dégénérescence hépatocellulaire, hyperplasie des cellules de Kupffer et cholestase). Des effets ont aussi été observés dans les tissus lymphoïdes (atrophie du thymus, de la rate et des ganglions mésentériques; infiltrations histiocytaires dans les ganglions mésentériques), les poumons (infiltration histiocytaire), les muscles squelettiques (nécrose), l'estomac non glandulaire (œdème et hyperplasie épithéliale), les intestins (atrophie glandulaire), le cœur (incidence accrue de cardiomyopathie), et les organes reproducteurs masculins (aspermie, dégénérescence des tubes séminifères). Des pneumonies et des abcès ont aussi été observés chez des chiens avec l'administration de doses létales; leur apparition est possiblement due aux effets sur la moelle osseuse et les organes lymphoïdes. Une comparaison des expositions

animales et humaines révèle que les expositions atteintes chez les patients ont excédé les plus importantes expositions atteintes chez des rats et des chiens; par exemple, les valeurs d'ASC des patients ayant reçu une dose de fédératinib 400 mg sont environ 6 à 10 fois plus élevées que les valeurs d'ASC les plus élevées enregistrées chez des rats et des chiens lors des études pivots de 6 et 9 mois, ce qui laisse penser que les humains sont moins sensibles que les animaux aux toxicités du fédératinib.

Le fédératinib a inhibé le courant des canaux hERG à une CI50 de 2,1 µM. Une étude cardiovasculaire/respiratoire chez des chiens beagle conscients évalués par télémétrie chez qui on a administré des doses allant jusqu'à 20 mg/kg n'a montré aucun effet sur les paramètres hémodynamiques, la fréquence respiratoire, ni l'activité sur électrocardiogramme.

Cancérogénicité

Le fédératinib n'était pas cancérogène dans le modèle de 6 mois sur des souris transgéniques Tg-rasH2.

Génotoxicité

Le fédératinib n'était pas mutagène dans un test de mutation bactérienne (test d'Ames) ni clastogène dans un test *in vitro* d'aberration chromosomique (cellules ovariennes de hamsters de Chine) ou *in vivo* dans un test du micronoyau chez des rats. Le fédératinib n'a montré aucun potentiel phototoxique *in vitro* dans des cellules 3T3.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Le fédératinib 30 mg/kg/jour administré à des rates gravides pendant l'organogenèse (jours 6 à 17 de la gestation) a été associé à des effets embryofœtaux indésirables, notamment la perte post-implantation, des poids corporels moins élevés pour les fœtus et des variations squelettiques. Ces effets se sont produits chez les rats à environ 0,1 fois l'exposition clinique à la dose quotidienne recommandée pour l'humain, soit 400 mg/jour. À des doses plus faibles de 10 mg/kg/jour, le fédératinib administré à des rates gravides a entraîné une toxicité maternelle de ralentissement de la prise de poids gestationnelle.

Chez des lapines gravides traitées pendant l'organogenèse (jours 6 à 18 de la gestation), le fédératinib n'a produit aucune toxicité développementale ou maternelle à des doses allant jusqu'à 30 mg/kg/jour, la dose testée la plus élevée (l'exposition correspond à environ 0,08 fois l'exposition clinique à l'état d'équilibre à la dose quotidienne recommandée). Au cours d'une étude distincte, l'administration de fédératinib à 80 mg/kg/jour à des lapines gravides a entraîné une mortalité maternelle et la toxicité embryofœtale n'a donc pas pu être évaluée à des doses plus élevées.

Au cours d'une étude de fertilité chez des rats, le fédératinib a été administré pendant au moins 70 jours (chez les mâles) et 14 jours (chez les femelles) avant la cohabitation et jusqu'au jour de l'implantation (jour de gestation 7). Le fédératinib n'avait aucun effet sur les paramètres du cycle œstral, la capacité d'accouplement, la fertilité, le taux de grossesse ou les paramètres reproductifs chez les mâles comme chez les femelles à des doses allant jusqu'à 30 mg/kg. L'exposition (ASC) à des doses de 30 mg/kg/jour correspond à environ 0,10 à 0,13 fois l'exposition clinique à la dose recommandée de 400 mg par jour.

Au cours d'une étude prénatale et postnatale chez des rats, le fédératinib a été administré à des rates gravides à des doses de 3, 10, ou 30 mg/kg/jour à partir du jour 6 de la gestation jusqu'au jour 20 de la lactation (sevrage le jour 21). Un léger ralentissement de la prise de poids corporel chez la mère pendant la gestation s'est produit à 30 mg/kg/jour. Les rejets des deux sexes

pour le groupe de la dose élevée (30 mg/kg) avaient un poids corporel moins important avant le sevrage et, pour les mâles, après le sevrage et pendant la phase de maturation. Ces effets se sont produits à des expositions correspondant à environ 0,1 fois l'exposition clinique à l'état d'équilibre à la dose quotidienne recommandée.

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE
DE VOTRE MÉDICAMENT**

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

**PrINREBIC®
Capsules de fédératinib**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **INREBIC** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**INREBIC**.

Mises en garde et précautions importantes

Des cas d'encéphalopathie, y compris d'encéphalopathie de Wernicke, se sont produits chez des patients traités par INREBIC. Ce trouble est grave et peut mener au décès.

L'encéphalopathie de Wernicke est une urgence neurologique. Elle peut apparaître si vous n'avez pas assez de vitamine B1 (thiamine) dans votre organisme. Votre médecin effectuera une analyse sanguine pour mesurer votre taux de thiamine avant le début du traitement, puis en effectuera périodiquement pendant le traitement. Votre médecin pourrait vous indiquer d'arrêter de prendre INREBIC et de prendre un supplément de thiamine si vous développez des effets secondaires pendant le traitement. L'encéphalopathie de Wernicke peut survenir soudainement. Vous aurez besoin d'être traité immédiatement. Appelez immédiatement votre professionnel de la santé si vous remarquez ces signes de l'encéphalopathie de Wernicke :

- troubles de l'équilibre et des mouvements, par exemple une difficulté à marcher;
- confusion, troubles de la mémoire ou somnolence;
- troubles de la vue, comme une vision double ou floue ou mouvements des yeux incontrôlables.

Pourquoi INREBIC est-il utilisé?

- INREBIC est un médicament sur ordonnance. Il sert à traiter les adultes atteints d'une expansion de la rate et/ou de symptômes associés causés par certains types de myélofibrose. La myélofibrose est une forme rare de cancer du sang.

Comment INREBIC agit-il?

INREBIC est un médicament du type des inhibiteurs des janus kinases (JAK). Les protéines JAK envoient des signaux qui indiquent à l'organisme de fabriquer plus de cellules sanguines. La myélofibrose rend la fabrication de cellules sanguines normales difficile pour la moelle osseuse, ce qui peut déplacer leur production vers la rate. En bloquant l'activité des protéines JAK, INREBIC peut réduire la taille de la rate et atténuer les symptômes.

Quels sont les ingrédients d'INREBIC?

Ingrédients médicinaux : le fédératinib, sous forme de chlorhydrate de fédératinib.

Ingrédients non médicinaux : gélatine, oxyde de fer rouge, cellulose microcristalline silicifiée, stéarylfumarate de sodium, dioxyde de titane, encre blanche.

INREBIC est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Capsules : 100 mg

Ne prenez pas INREBIC si :

- vous êtes allergique au fédératinib ou à un autre des ingrédients d'INREBIC.
- vous recevez un traitement par le ruxolitinib.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre INREBIC afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous souffrez ou avez souffert de troubles des reins ou du foie;
- si vous êtes enceinte, pensez que vous pourriez être enceinte, ou prévoyez devenir enceinte. INREBIC peut être nocif pour votre enfant à naître. Évitez de devenir enceinte pendant la prise d'INREBIC et pendant au moins 1 mois après l'arrêt d'INREBIC. Les patientes qui pourraient devenir enceintes doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant le traitement et pendant au moins 1 mois après l'arrêt d'INREBIC. Demandez à votre médecin quelles sont les options de contraception efficaces qui s'offrent à vous. Si vous devenez enceinte pendant que vous prenez INREBIC, informez votre médecin immédiatement. Votre médecin et vous déciderez ce qui convient le mieux pour votre bébé et vous;
- si vous allaitez ou prévoyez allaiter. On ignore si INREBIC passe dans le lait maternel. Vous ne devriez pas allaiter tant que vous prenez INREBIC ni pendant au moins 1 mois suivant la prise de votre dernière dose de ce médicament. Parlez à votre médecin de la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant le traitement par INREBIC.

Autres mises en garde à connaître :

Diarrhées, nausées et vomissements

INREBIC peut causer des diarrhées, des nausées et des vomissements. Ces effets secondaires apparaissent le plus souvent au cours des 2 premiers mois de traitement. Prendre INREBIC le soir avec un repas riche et copieux pourrait aider à réduire les nausées et les vomissements. Votre professionnel de la santé pourrait vous prescrire un autre médicament (par exemple, l'ondansétron) pour prévenir les nausées et les vomissements. Si vos selles sont molles ou liquides, prévenez immédiatement votre professionnel de la santé. Commencez à prendre des médicaments contre la diarrhée (comme le lopéramide) et buvez plus de liquides.

Si vous êtes pris de diarrhées, de nausées ou de vomissements que des traitements ne parviennent pas à atténuer ou que vous remarquez une perte de poids rapide, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé. Cela pourrait réduire le taux de thiamine dans votre organisme. Cela peut entraîner une encéphalopathie de Wernicke, un trouble grave et qui peut mener au décès.

Anémie (faible quantité de globules rouges) et thrombocytopénie (faible quantité de plaquettes)

Les faibles quantités de globules rouges et de plaquettes sont fréquentes avec INREBIC. Vous pourriez avoir besoin d'une transfusion sanguine si votre numération sanguine chute à un niveau trop faible. Votre professionnel de la santé effectuera une analyse sanguine pour mesurer votre quantité de globules rouges avant le traitement par INREBIC, puis il en fera fréquemment pendant celui-ci. Si des saignements ou des bleus apparaissent pendant le traitement par INREBIC, informez-en votre médecin.

Fertilité

On ne sait pas si INREBIC a un effet sur la fertilité. Si cela est un sujet d'inquiétude pour vous, parlez-en à votre médecin.

Enfants et adolescents :

INREBIC n'est pas indiqué pour une utilisation chez les patients âgés de moins de 18 ans.

Conduite de véhicules et utilisation de machines :

Pendant votre traitement par INREBIC, vous pourriez ressentir une faiblesse, de la fatigue, des étourdissements, ou de la confusion. Vous pourriez présenter une vision floue. Avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines, attendez pour voir comment vous vous sentez suivant la prise d'INREBIC.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec INREBIC :

- Certains médicaments contre les infections fongiques, comme le kétoconazole, le fluconazole, l'itraconazole, le voriconazole et le posaconazole;
- Les médicaments contre le VIH, comme le ritonavir et l'éfavirenz;
- Certains médicaments pour traiter l'hypertension, comme le diltiazem et le métoprolol;
- Certains médicaments contre les infections (des antibiotiques), comme l'érythromycine et la rifampicine;
- Certains médicaments pour traiter le reflux gastrique, comme la cimétidine;
- La fluvoxamine, un antidépresseur;
- La phénytoïne, un médicament pour traiter l'épilepsie;
- Le millepertuis (*Hypericum perforatum*), une plante médicinale utilisée pour traiter la dépression et d'autres maladies;
- Le midazolam, un médicament contre l'anxiété;
- Certains médicaments pour traiter les reflux gastro-œsophagiens (des maladies où trop d'acide se trouve dans l'estomac), comme l'oméprazole;
- Produits ou jus contenant du pamplemousse. Éviter de manger ou de boire des produits ou des jus contenant du pamplemousse pendant la prise d'INREBIC.

Comment prendre INREBIC :

- Prenez INREBIC exactement comme votre professionnel de la santé vous dit de le faire. En cas de doute, vérifiez avec votre médecin, pharmacien ou infirmier ou infirmière.

- Votre médecin vous dira combien de capsules d'INREBIC prendre.
- Prenez INREBIC avec ou sans nourriture. Prendre INREBIC le soir avec un repas riche et copieux pourrait aider à réduire les nausées et les vomissements. Exemples d'aliments riches en gras : le saumon, les œufs, le fromage, le bœuf, l'agneau et le porc.
- Avalez les capsules en entier. Ne brisez pas, ne croquez pas et n'ouvrez pas les capsules.
- Ne changez pas de dose et n'arrêtez pas de prendre INREBIC sauf avis contraire de votre médecin.

Dose habituelle : 400 mg (quatre capsules de 100 mg) une fois par jour.

Votre médecin pourrait interrompre ou modifier votre dose ou vous demander de cesser de prendre INREBIC. Cela pourrait arriver si vous :

- avez des problèmes de reins;
- présentez certains effets secondaires pendant la prise d'INREBIC;
- prenez des médicaments qui peuvent interagir avec INREBIC.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop d'INREBIC, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose d'INREBIC, sautez cette dose. Prenez votre prochaine dose au moment prévu. NE prenez PAS deux doses d'INREBIC en même temps pour compenser la dose oubliée.

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

En prenant INREBIC, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- Maux de tête
- Étourdissements
- Constipation
- Spasmes musculaires
- Démangeaisons

INREBIC peut provoquer des résultats anormaux lors des analyses sanguines. Cela comprend une faible numération sanguine et une augmentation du taux de créatinine, de bilirubine, de lipase, d'amylase et des enzymes hépatiques. Votre médecin décidera quand effectuer des analyses sanguines et en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquer avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
Anémie (faible quantité de globules rouges) : Souffle court, grande fatigue, perte d'énergie, faiblesse, rythme cardiaque irrégulier, pâleur		✓	
Thrombocytopénie (faible quantité de plaquettes) : Bleus ou saignements pour une durée supérieure à la normale quand vous vous blessez, fatigue, faiblesse		✓	
Neutropénie (faible quantité de globules blancs) : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes pseudogrippaux		✓	
Diarrhée : grave, au moins 3 selles molles ou liquides dans une journée		✓	
Nausées : sensation de devoir vomir		✓	
Vomissements		✓	
COURANT			
Lésion rénale aiguë (problèmes graves aux reins) : très peu ou pas d'urine, gonflement des jambes et des chevilles, visage et mains enflés, confusion, fatigue, faiblesse, nausées, prise de poids (due à de la rétention d'eau)		✓	
Fibrillation auriculaire (rythme cardiaque anormal qui est rapide et irrégulier) : gêne thoracique avec conscience désagréable de vos battements cardiaques, fatigue, faiblesse, étourdissements, essoufflement, sensation d'évanouissement		✓	
Encéphalopathie, y compris encéphalopathie de Wernicke (un trouble neurologique rare) : confusion, troubles de la mémoire ou somnolence, problèmes d'équilibre comme la difficulté à marcher, problèmes oculaires comme une vision trouble ou double, mouvements des yeux incontrôlables			✓
Insuffisance cardiaque (le cœur ne pompe pas le sang aussi bien qu'il le devrait) : essoufflement, fatigue, faiblesse, gonflement des jambes, des chevilles et des pieds, toux, rétention d'eau, manque d'appétit, rythme cardiaque rapide ou irrégulier, capacité à faire de l'exercice réduite		✓	
Épanchement pleural (liquide autour des		✓	

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquer avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et
poumons) : essoufflement, toux sèche, douleurs thoraciques			
Pneumonie (infection des poumons) : toux avec ou sans mucus, fatigue, fièvre, transpiration et tremblements, frissons, confusion, essoufflement, difficulté à respirer et douleur en respirant		✓	
Sepsis (infection du sang) : fièvre, étourdissements, frissons, peu ou pas d'urine, faible tension artérielle, palpitations, rythme cardiaque rapide, respiration rapide, température corporelle élevée ou très faible		✓	
Infection des voies urinaires (infection touchant le système urinaire, y compris les reins, les uretères, la vessie et l'urètre) : mictions fréquentes, douleur ou sensation de brûlure en urinant, sang dans l'urine, douleur au bassin, urine dégageant une forte odeur, urine trouble		✓	
PEU COURANT			
Choc cardiogène (le cœur n'est pas capable de pomper suffisamment de sang pour irriguer les organes de l'organisme) : respiration rapide et essoufflement grave, rythme cardiaque rapide, protubérance de grandes veines dans le cou, perte de connaissance, gonflement des pieds, transpiration, peau pâle, mains ou pieds froids			✓
Arrêt cardiorespiratoire (problème électrique au cœur faisant en sorte qu'il arrête de pomper le sang) : douleur thoracique, rythme cardiaque rapide ou irrégulier, essoufflement, évanouissement, étourdissements, effondrement soudain, insensibilité au toucher ou au bruit, arrêt respiratoire ou respiration haletante			✓
Choc hémorragique (choc provoqué par une grave perte de sang) : respiration et rythme cardiaque rapides, étourdissements, confusion, faiblesse, faible tension artérielle, production d'urine en moins grande quantité qu'à l'habitude, peau froide et humide, soif et sécheresse de la bouche, lèvres et bout des doigts bleus			✓
Accident vasculaire cérébral hémorragique (saignements dans le cerveau) : perte de connaissance, nausées, vomissements, mal de tête soudain et sévère, convulsions, faiblesse d'un côté du corps (visage, bras ou jambe), étourdissements, difficultés à parler ou à			✓

Effets secondaires graves et mesure à prendre		
Symptôme ou effet	Communiquer avec votre professionnel de la santé	Cessez de prendre le médicament et
comprendre les autres		
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleurs abdominales supérieures, nausées, vomissements, fièvre, pouls rapide, sensibilité de l'abdomen au toucher	✓	
Hémorragie rectale (saignements du rectum) : douleur abdominale, sang dans vos selles, étourdissements, évanouissement, douleur rectale	✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires
<p>Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé en :</p> <ul style="list-style-type: none"> • visitant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html) pour obtenir des informations sur la façon de signaler en ligne, par courrier ou par télécopieur ; ou • téléphonant sans frais au 1-866-234-2345. <p><i>REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.</i></p>

Entreposage :

- Conservez à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).
- **Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.**

Ne jetez pas de médicaments dans les eaux usées ni dans les poubelles domestiques. Demandez à votre pharmacien comment jeter toute portion inutilisée d'INREBIC.

Pour en savoir davantage au sujet d'INREBIC, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour le patient sur le médicament. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.celgene.ca, ou en téléphonant au 1-877-923-5436.

Le présent dépliant a été rédigé par Celgene inc.
© 2020 Celgene Corporation
INREBIC est une marque déposée d'Impact Biomedicines Inc. utilisée sous licence par
Celgene Inc.

Dernière révision 26 janvier 2021