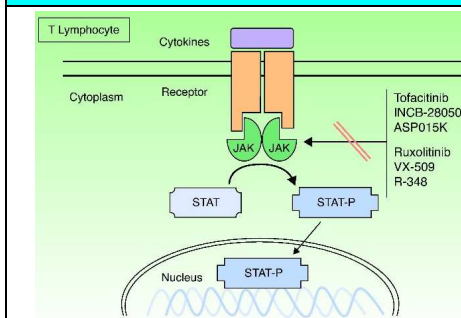


JAKAVI® ruxolitinib

INDICATION AMM



Le *ruxolitinib* est un agent antinéoplasique, **inhibiteur sélectif des Janus kinases (JAK) JAK1 et JAK2**, enzymes qui sont impliquées dans la signalisation de différents facteurs de croissance et cytokines qui sont importants pour l'hématopoïèse et la fonction immunitaire. Une dérégulation de la signalisation JAK est observée chez les patients atteints de myélofibrose.

JAKAVI® est indiqué dans le traitement de la **splénomégalie** ou des symptômes liés à la maladie chez l'adulte atteint de **myélofibrose primitive** (appelée également myélofibrose chronique idiopathique), de **myélofibrose secondaire** à la **maladie de Vaquez** (polycythémie vraie) ou de myélofibrose secondaire à la **thrombocythémie essentielle**.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière (LISTE I). Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en maladies du sang. Il est disponible dans les **pharmacies de ville**.

PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES

Trois présentations sont disponibles sous la forme de flacon de 60 comprimés dosés à :



5 mg (1927,17 € HT)



15 mg (3853,81 € HT)



20 mg (3853,81 € HT)

A conserver à une température inférieure à 25°C et 1 mois après ouverture. Conserver hors de la portée des enfants.

POSOLOGIE

La posologie recommandée de ruxolitinib est de :

- **20 mg deux fois par jour** chez les patients ayant un taux de plaquettes supérieur à 200 000/mm³
- **15 mg deux fois par jour** chez les patients ayant un taux de plaquettes entre 100 000/mm³ et 200 000/mm³
- **5 mg deux fois par jour** chez les patients ayant un taux de plaquettes entre 50 000/mm³ et 100 000/mm³.

Les modifications et adaptations posologiques doivent être faites avec prudence en fonction de la tolérance, de l'efficacité, d'une insuffisance rénale sévère et d'une insuffisance hépatique (voir RCP). La dose maximale de ruxolitinib est de 50 mg/j.

INTERACTIONS

Le ruxolitinib est éliminé par un métabolisme catalysé par les **CYP3A4** et **CYP2C9**, les inhibiteurs ou inducteurs de ce CYP 3A4 modifient la concentration du ruxolitinib. Liste ci-dessous :

INHIBITEURS CYP 3A4 = Toxicité accrue	INDUCTEURS CYP 3A4 = Efficacité moindre
Pamplemousse, pomelo (jus et pulpe) Amiodarone Diltiazem, Vérapamil Antifongiques azolés Antiviraux, inhibiteurs de protéases Macrolides	Anticonvulsivants : Carbamazépine, Phénobarbital, Phénytoïne Anti-infectieux : Rifampicine, Rifabutine, Efavirenz, Névirapine Griséofulvine Alcool (en prise chronique) Tabac Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>) Corticoïdes à fortes doses

La liste complète des médicaments pris par le patient, même les médicaments vendus sans ordonnance devra être fournie. Le ruxolitinib peut agir sur la concentration des substrats du CYP 3A4 en particulier ceux qui subissent un important métabolisme intestinal (voir liste Vidal).

Si le ruxolitinib doit être administré avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou des doubles inhibiteurs des enzymes du CYP2C9 et du CYP3A4 (par exemple le fluconazole), la dose unitaire doit être réduite d'environ 50 %, à administrer deux fois par jour.

Le ruxolitinib peut inhiber la P-glycoprotéine et la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP) dans l'intestin. Cela peut conduire à une augmentation de l'exposition systémique aux substrats de ces transporteurs, tels que le dabigatran étéxilate, la ciclosporine, la rosuvastatine et potentiellement la digoxine. La surveillance des concentrations médicamenteuses ou la surveillance clinique de la substance affectée est conseillée.

Tisanes ou préparation de phytothérapie : Attention aux nouvelles plantes dont les interactions sont inconnues.

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Neutropénie, thrombopénie, anémie	La surveillance hématologique est à réaliser par un hémogramme complet, au rythme préconisé par le spécialiste L'anémie est à surveiller de très près.	Une adaptation du traitement (réduction de posologie voire arrêt) en fonction des résultats est à voir avec le spécialiste.

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Ecchymoses et hémorragies	Surveillance étroite.	Arrêt du traitement devant des caractères de gravité des symptômes.
Infections	Surveillance des signes évocateurs d'infection.	Bilan sanguin à réaliser Fréquentes : infections urinaires ; Rarement : zona, tuberculose. Arrêt du traitement, et adaptation posologique à voir avec le spécialiste et instaurer rapidement un traitement anti-infectieux approprié.
Augmentation de l'ALAT et de l'ASAT	Faire pratiquer régulièrement un dosage de ces 2 enzymes.	Voir avec le spécialiste pour une adaptation posologique éventuelle.
HTA, étourdissements, céphalées	Un dépistage de l'HTA doit être réalisé avant initiation du traitement. Si la PA systolique est >140 mmHg, elle doit être traitée avant l'introduction du ruxolitinib. En cours de traitement, l'auto-mesure ambulatoire de la PA est nécessaire.	Traitement antihypertenseur standard (IEC, ARA II, diurétiques et bêta bloquants) dès que PA>150 mm HG ou augmentation de 20 mm hg. Arrêt du ruxolitinib si HTA sévère et non contrôlée.
Palpitations cardiaques	Surveillance de l'ECG et de l'ionogramme notamment chez les patients à risque.	Voir avec le spécialiste pour une adaptation posologique éventuelle.
Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)	Les médecins doivent être particulièrement attentifs aux symptômes évocateurs de LEMP.	En cas de suspicion de LEMP, le traitement devra être suspendu jusqu'à ce que la LEMP soit écartée par un neurologue.

D'autres effets indésirables, à titre du trouble du métabolisme (Hypercholestérolémie et prise de poids), de flatulences peuvent survenir au cours du traitement.
Avant de commencer le traitement, les patients doivent être évalués selon les recommandations locales, afin de rechercher la présence d'une tuberculose active ou inactive (« latente »).

RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS



JAKAVI[®] se prend quotidiennement **en deux prises par jour au cours ou en dehors des repas**. Une fois le traitement instauré, les prises devront se faire toujours au même moment de la journée et toujours au même moment par rapport au repas.



Il ne faut pas jeter les emballages entamés ni les comprimés à la poubelle mais les rapporter au pharmacien pour aide dans les prises.



Les comprimés ne doivent pas être broyés, écrasés ou coupés.



A conserver à une température inférieure à 25°C, dans l'emballage d'origine, hors de portée des enfants.



Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes. Le patient doit préciser à son médecin, les **médicaments, plantes ou tisanes (ex millepertuis) avec ou sans ordonnance** qu'il prend ou qu'il souhaite prendre.



Il ne faut pas consommer de pamplemousse ou de jus de pamplemousse (ou pomelo) au cours du traitement.



JAKAVI[®] ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Il est recommandé aux femmes en âge de procréer d'avoir recours à une méthode efficace de contraception et d'éviter de débiter une grossesse pendant le traitement par *ruxolitinib*. L'innocuité du *ruxolitinib* pendant l'allaitement n'a pas été établie.



Il ne faut jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur.



En cas d'oubli d'une prise, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire ni doubler la prise suivante. Prendre la dose suivante habituellement prescrite et noter cet oubli dans le carnet de suivi.



JAKAVI[®] contient du lactose. Contacter le médecin en cas d'intolérance (ballonnements, douleurs ou crampes abdominales, diarrhée ou constipation, troubles de la concentration).

Contactez rapidement le médecin en cas de :

- ecchymoses, hémorragies inattendues, signes d'infection.
- signes de zona
- signes de tuberculose
- signes de leucoencéphalopathie multifocale progressive (symptômes ou signes cognitifs, neurologiques ou psychiatriques).



REMARQUES :

Pour une information complète, se reporter au RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit).

Remerciements : - Groupe VOCC B PL : Observatoire dédié au cancer BPL, réseaux OncoBretagne et ONCO Pays de la Loire, cliniciens, pharmaciens et infirmières d'établissements volontaires B PL, Conseils de l'Ordre B PL, Directions Régionales du Service Médical B PL, OMEDIT B PL, Cancéropôle Grand Ouest, Comité de patients et URPS B PL
- à l'ICO René Gauducheau Nantes, au CHD La Roche sur Yon