



MÉCANISME D'ACTION ET INDICATIONS AMM ¹

ITK
JAK1/JAK2



- Thérapeutique ciblée : **inhibiteur de tyrosine kinases** JAK1 et JAK2, enzymes impliquées dans l'hématopoïèse et la fonction immunitaire (voie de signalisation de facteurs de croissance et cytokines). La dérégulation de cette voie, associée à la pathologie, est inhibée par le ruxolitinib.
- Indications :
 - Traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie chez l'adulte atteint de **myélofibrose primitive** ou de **myélofibrose secondaire** à la maladie de Vaquez ou à la thrombocythémie essentielle
 - Traitement des adultes atteints de la **maladie de Vaquez (polycythémie vraie)**, en cas de résistance ou d'intolérance à l'hydroxyurée

PRÉSENTATION ET CARACTÉRISTIQUES ¹

- Comprimé blanc à blanchâtre. Existence de 4 dosages : **5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg**. Inscription « NVR » sur une face et respectivement « L5 », « L10 », « L15 » et « L20 » sur l'autre face.
- Boîte de 56 comprimés, plaquettes thermoformées.
- Conservation à température ambiante, ne pas déconditionner dans un pilulier.

PRESCRIPTION ET DISPENSATION ²

- Prescription **hospitalière** (liste I) réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang
- Surveillance particulière pendant le traitement
- Dispensation en pharmacies de ville

POSOLOGIE & MODALITÉS DE PRISE ¹

| Posologie initiale : | Indication | Taux de plaquettes | Dose initiale recommandée |
|----------------------|------------|--------------------|---------------------------|
| Myélofibrose | | > 200 G/L | 20 mg deux fois par jour |
| | | 100 à 200 G/L | 15 mg deux fois par jour |
| | | 50 à 100 G/L | 5 mg deux fois par jour |
| Maladie de Vaquez | | > 100 G/L | 10 mg deux fois par jour |
| | | 50 à 100 G/L | 5 mg deux fois par jour |

Adaptations possibles (voir § 4.2 RCP) :

- Ne pas augmenter la dose initiale durant les 4 premières semaines de traitement. Si efficacité insuffisante et NFS adéquates, ↗ les doses par paliers de 5 mg deux fois/jour maximum et par intervalles d'au moins 2 semaines. Dose maximale de 25 mg deux fois/jour.

| Indication | Diminution de la dose si... | Interruption du traitement si... |
|-------------------|--|--|
| Myélofibrose | Plaquettes < 100 G/L | Plaquettes < 50 G/L et/ou PNN < 0,5 G/L |
| | | Après récupération, reprise à la dose de 5 mg 2 fois/jour. ↗ progressive de la dose (surveillance NFS) |
| Maladie de Vaquez | Plaquettes < 100 G/L et/ou Hb < 10 g/dl | Plaquettes < 50 G/L et/ou PNN < 0,5 G/L et/ou Hb < 8 g/dl |
| | | Après récupération, reprise à la dose de 5 mg 2 fois/jour. ↗ progressive de la dose (surveillance NFS) |

- IR légère ou modérée** : aucun ajustement posologique
- IR sévère** :
 - **myélofibrose** : dose initiale recommandée ↘ de 50%
 - **maladie de Vaquez** : 5 mg 2 fois/jour
- IR terminale** : patients hémodialysés → voir § 4.2 RCP
- IH** : dose initiale recommandée ↘ de 50%

Modalités de prise : 2 prises/jour, à 12h d'intervalle à heure fixe, pendant ou en dehors des repas

- En cas d'oubli ou de vomissement** : ne pas prendre la dose manquée/de nouvelle dose. Poursuivre le traitement à l'heure et à la dose habituelles de la prise suivante (ne pas doubler la dose). Le noter dans le carnet de suivi⁴.

SURVEILLANCES SPÉCIFIQUES ¹

- NFS** : Surveillance toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à stabilisation de la dose, puis selon clinique.
- Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)** : Surveillance attentive des symptômes évocateurs (symptômes ou signes cognitifs, neurologiques ou psychiatriques). En cas d'apparition ou d'aggravation, orientation vers un neurologue. En cas de suspicion d'une LEMP, suspension du traitement.
- Infections urinaires, pneumonie, zona** : Risque d'infections opportunistes graves. Surveillance étroite des signes et symptômes d'infection ; instauration rapide d'un traitement approprié si nécessaire.
- Bilan lipidique** : Surveillance régulière du poids et des paramètres lipidiques (*cholestérol total, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol et triglycérides*). Traitement des dyslipidémies selon les recommandations locales.
- Dermatologique** : Cancer cutané rapporté chez des patients traités à long terme (lien de causalité non établi) : dépistage des malignités secondaires pendant les visites de routine. Recommander au patient une exposition solaire limitée, une photoprotection ainsi qu'une inspection de sa peau pendant et après arrêt du traitement.
- Contraception** : Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.
- Grossesse/Allaitement** : Traitement contre-indiqué pendant la grossesse ; interrompre l'allaitement durant le traitement.

| Niveau | Médicaments concernés | Nature de l'interaction médicamenteuse |
|---------------------------------|--|---|
| Contre-indication | Millepertuis | ↘ Concentration (C°) plasmatique du ruxolitinib (inefficacité) |
| Association déconseillée | Inducteurs du CYP3A4 <i>Carbamazépine, phénytoïne, rifampicine</i> | ↘ C° plasmatique du ruxolitinib (inefficacité) → Adapter la dose selon tolérance/efficacité. |
| Précaution d'emploi | Inhibiteurs puissants du CYP3A4 <i>Clarithromycine, inhibiteurs de protéase, pamplemousse, posaconazole</i> | ↗ C° plasmatique du ruxolitinib (toxicité) → Réduire la dose unitaire de ruxolitinib de 50%, à administrer 2 fois par jour. → Surveiller plus fréquemment (ex : 2 fois par semaine) les paramètres hématologiques (cytopénies) + les signes et symptômes cliniques d'effets indésirables liés au ruxolitinib. Adapter la dose selon tolérance/efficacité. → Eviter l'utilisation concomitante de ruxolitinib avec des doses de fluconazole > 200 mg/jour. |
| | Doubles inhibiteurs du CYP2C9 et 3A4 <i>Amiodarone, Chardon-Marie, fluconazole, imatinib, miconazole, voriconazole</i> | |
| A prendre en compte | Substrats de la P-gp ou de la BCRP <i>Ciclosporine, colchicine, dabigatran, digoxine, rosuvastatine</i> | ↗ Risque d'↗ C° substrats (toxicité) |
| | Antisécrétoires antihistaminiques H2 <i>(cimétidine), IPP</i> | Risque de ↘ biodisponibilité du ruxolitinib (absorption pH-dépendante ; inefficacité) |
| | Phytothérapie, tisanes, huiles essentielles | A évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles (ex : HEDRINE) |

BCRP : protéine de résistance du cancer du sein ; IPP : inhibiteurs de pompes à protons ; P-gp : glycoprotéine-P



Interactions à évaluer en considérant la liste complète des traitements associés, y compris en automédication
D'autres interactions peuvent exister (liste non exhaustive) - Contactez votre OMEDIT ou votre [CRPV](#) en cas de question

GESTION DES PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES (EI) 1,4

| Toxicité | Conduite à tenir |
|---|---|
| Cardiaque | |
| Hypertension artérielle | Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Surveillance, automesure ambulatoire. Traitement symptomatique selon recommandations en vigueur. Avis spécialiste pour adaptation ou suspension du traitement si grade ≥ 2 (PAS = 140-159 mmHg ou PAD = 90-99 mmHg ; nécessitant un traitement médical ; répété ou persistant ≥ 24h ; voir § 4.2 du RCP). |
| Gastro-intestinale | |
| Constipation | Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement symptomatique ± anti-infectieux selon étiologie. Avis spécialiste pour adaptation du traitement si grade ≥ 2 (symptômes persistants avec utilisation régulière de laxatifs ou de lavements ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne ; voir § 4.2 du RCP) + surveillance (NFS, fièvre). |
| Hématologique | |
| Anémie, neutropénie, thrombopénie | Surveillances biologique et clinique adaptées (voir page 1). Avis spécialiste pour adaptation du traitement selon NFS (voir page 1). Arrêt du traitement et avis spécialiste si Plaquettes < 50 G/L, PNN < 0,5 G/L (et/ou Hb < 8 g/dl dans la maladie de Vaquez). Anémie : informer le patient sur les symptômes évocateurs (fatigue, pâleur, essoufflement, hématomes...). |
| Infections | |
| Infections urinaires, pneumonie, zona | Surveillances biologique et clinique adaptées (voir page 1). Mesures de réduction du risque de contamination (voir fiche patient). Informer le patient que tout symptôme évocateur d'infection (fièvre, frissons, toux, maux de gorge, brûlures urinaires) nécessite une information sans délai auprès du médecin. |
| Troubles généraux | |
| Céphalées, vertiges | Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). |
| Saignements (ecchymoses, hémorragie digestive, épistaxis) | Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Surveillances clinique et biologique. Avis médical en cas de saignement important. Epistaxis : avis médical en cas d'écoulement persistant au-delà de 15 min de compression des narines ou en cas d'altération de l'état général (pâleur, tachycardie, sueurs, hypotension). |



D'autres EI peuvent survenir : hypercholestérolémie/hypertriglycéridémie, prise de poids, flatulence... (liste non exhaustive, voir RCP).
Pensez à déclarer tout effet indésirable à votre [CRPV](#) et/ou à les contacter en cas de question.

Voir la « fiche Patient » correspondante pour les conseils spécifiques à donner aux patients