

JAKAVI®

Ruxolitinib

INDICATION

Le ruxolitinib est un inhibiteur sélectif des Janus kinases (JAK) : enzymes impliquées dans la signalisation de différents facteurs de croissance et cytokines importants dans l'hématopoïèse et la fonction immunitaire.

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 **thrombocytémie essentielle**
- des patients adultes atteints de la **maladie de Vaquez qui sont résistants ou intolérants à l'hydroxyurée**.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Le ruxolitinib est un médicament orphelin, qui nécessite une surveillance particulière pendant le traitement. Il est soumis à une prescription hospitalière et le renouvellement sont réservés à certains médecins spécialistes (**hématologie ou médecins compétents en maladie du sang**). Il est disponible dans les **pharmacies de ville**.



JAKAVI® n'est pas remboursé par le sécurité sociale dans le traitement des patients adultes atteints de la maladie de Vaquez qui sont résistant ou intolérants à l'hydroxyurée.

PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES

Trois dosages sont disponibles, par boîtes de 56 comprimés blancs à blanchâtres sous plaquettes thermoformées : 5 mg, 15 mg, et 20mg.

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C

POSOLOGIE

Avant l'instauration du traitement par ruxolitinib, un hémogramme complet avec numération et formule leucocytaire doit être pratiqué.

La dose initiale recommandée de ruxolitinib varie en fonction du taux de plaquettes du patient :

Dans la myélofibrose :

- **Taux de plaquettes > 200 000/mm³**, dose initiale recommandée = **20 mg, 2 fois par jour** ;
- **100 000/ mm³ < Taux de plaquettes < 200 000/mm³**, dose initiale recommandée = **15 mg, 2 fois par jour** ;

Dans la maladie de Vaquez :

- Dose initiale recommandée = **10 mg, 2 fois par jour**

Chez les patients ayant un taux de plaquettes :

- **50 000/mm³ < Taux de plaquettes < 100 000/mm³**, dose initiale MAXIMALE recommandée = **5 mg, 2 fois par jour**.

La dose initiale ne doit pas être augmentée durant les quatre premières semaines de traitement et par la suite, les augmentations de doses doivent se faire à intervalles de temps d'au moins 2 semaines.

L'hémogramme complet, avec numération et formule leucocytaire, doit être contrôlé toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à stabilisation de la dose de ruxolitinib, puis lorsque cela est cliniquement indiqué.

La dose MAXIMALE de ruxolitinib est de 25 mg 2 fois par jour.

En cas d'insuffisance rénale sévère (Cl < 30 mL/min) ou d'insuffisance hépatique, la dose initiale recommandée basée sur le taux de plaquettes doit être réduite d'environ 50%, à administrer 2 fois par jour.

La dose initiale recommandée chez les patients atteints de Maladie de Vaquez et présentant une insuffisance rénale sévère est de 5 mg deux fois par jour. Le patient doit être surveillé étroitement au regard de la tolérance et de l'efficacité pendant le traitement par JAKAVI®.

Le traitement peut être poursuivi aussi longtemps que le rapport bénéfice/risque reste positif. En revanche, le traitement doit être arrêté après 6 mois en l'absence de réduction de la taille de la rate ou d'amélioration des symptômes depuis l'instauration du traitement.

Il est recommandé que, pour les patients ayant démontré un certain degré d'amélioration clinique, le traitement par ruxolitinib soit interrompu s'ils conservent une taille de rate supérieure à 40 % par rapport à la taille initiale (à peu près équivalent à une augmentation de 25 % du volume de la rate) et s'ils n'ont plus d'amélioration tangible des symptômes liés à la maladie.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

En raison de son métabolisme hépatique via les **CYP 3A4**, il peut interagir avec :

- les **substrats**, dont il peut modifier la concentration : simvastatine, BZD, inhibiteurs calcique ...
- les **inducteurs** qui diminuent la concentration en JAKAVI® : dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, fosphénytoïne, primidone, millepertuis.
- les **inhibiteurs** qui augmentent la concentration en JAKAVI® : kétoconazole, itraconazole, érythromycine, clarithromycine, jus de pamplemousse... (Liste non exhaustive). En cas d'administration concomitante, la dose unitaire de ruxolitinib doit être diminuée d'environ 50%, à administrer 2 fois par jour. Il est également recommandé de surveiller plus fréquemment (2 fois par semaine par exemple) les paramètres hématologiques et les signes et symptômes cliniques d'effets indésirables liés au ruxolitinib. Il conviendra d'adapter la posologie en fonction de la tolérance et de l'efficacité.

PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES

Effets indésirables	Prévention	Conduite à tenir
Hématologiques : neutropénie, Thrombocytopénie, anémie (+++) (effets dose-dépendants)	Hémogramme complet avant le début du traitement puis toutes les semaines le 1er mois puis tous les 15 jrs pendant au moins 2 mois puis si la dose administrée est stable 1 fois/mois.	Seuils d'alerte : PNN \leq 1000/mm ³ , plaquettes \leq 50000/mm ³ , Hb \leq 8g/dL : arrêt du traitement et avis de l'hématologue. Ne jamais arrêter le traitement sans l'avis de l'hématologue car effets rebonds.
Leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP)	Les médecins doivent être attentifs aux symptômes évocateurs de LEMP (signes cognitifs, neurologiques ou psychiatriques).	En cas d'apparition, d'aggravation de symptômes cognitifs, neurologiques ou psychiatriques, orientation en urgence vers un neurologue : il pourra suspendre le traitement si suspicion de LEMP.
Céphalées		Pas d'interruption de traitement sans l'avis de l'hématologue. Prudence en cas de conduite de véhicule. Traitement symptomatique possible sous avis médical.
Infections, Zona (++) et tuberculose	A l'instauration du traitement rechercher les infections virales : VIH, VHC, VHB, antécédents de zona, herpès et tuberculose. Informer les patients des signes infectieux et surveiller les symptômes. En cas d'infections herpétiques récurrentes, prophylaxie antivirale par voie orale après avis médical.	Le patient peut prendre sa température avant chaque prise et doit contacter le médecin si fièvre $>$ 38°C, frissons ou sueurs, toux, brûlures urinaires. Si zona : traitement antiviral et symptomatique par le médecin. Pas d'arrêt du ruxolitinib sans l'avis de l'hématologue.
Anomalies de la fonction hépatique	Fonction hépatique surveillée avant le début du traitement puis tous les 15 jrs les 2 1ers mois, puis tous les 1 à 2 mois ou lorsque cela est cliniquement indiqué.	Adaptation posologique voire arrêt du traitement sous avis de l'hématologue.
Gain de poids	Vérifier la prise de poids. Conseils diététiques et d'hygiène de vie à donner aux patients.	En cas de prise de poids $>$ 10%, bilan métabolique et vérification si prise de poids due à une augmentation de la masse grasseuse ou si rétention hydrique.
Digestifs : nausées, vomissements, diarrhées	Diarrhées : éviter café, boissons glacées, lait, fruits et légumes crus, céréales et alcool.	Diarrhées : boire au moins 2L d'eau par jour, privilégier les féculents, pas de prise au coucher, traitement symptomatique sous avis médical anti-diarrhéique
	Nausées/vomissements : boire entre les repas, éviter les aliments gras, fris ou épicés, manger lentement, faire plusieurs petits repas légers.	Nausées : prise pendant le repas, traitement symptomatique sous avis médical : antiémétique.

RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS

- Les comprimés de ruxolitinib doivent être pris **chaque jour, au cours ou en dehors des repas**. Les comprimés doivent être avalés **sans les écraser, ni les sucer avec un grand verre d'eau**.

- **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.

- **Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur.**

- Le ruxolitinib ne doit pas être utilisé durant la **grossesse** à moins d'une nécessité absolue (ni pendant l'allaitement). En cas d'utilisation pendant la grossesse, la patiente doit être informée du risque potentiel pour le fœtus. Les pilules contraceptives ne sont pas recommandées comme seule méthode de contraception.

- En raison de son métabolisme, évitez de manger des **pamplemousses** ou de boire du jus de pamplemousse pendant que vous prenez le ruxolitinib.

- Se laver soigneusement les mains avant et après chaque manipulation des comprimés

- Ne pas laisser à la portée des enfants.

- Ne pas jeter les emballages ni les comprimés à la poubelle. Rapportez-les à votre pharmacien.

- Conseiller aux hommes d'uriner en position assise (pour éviter les projections).

- En cas de contamination des vêtements ou des draps (vomissures...), les laver immédiatement et séparément, en machine, à température élevée (60-90°C).

- Contacter rapidement le médecin en cas de :

- signes de leuco-encéphalopathie multifocale progressive : signes cognitifs, neurologiques ou psychiatriques
- signes d'une infection : fièvre, frissons, sueurs...
- saignements

Pour une information complète, se reporter au RCP