



MÉCANISME D'ACTION ET INDICATIONS AMM ¹

ITK
JAK2,
FLT3




- Thérapie ciblée : **inhibiteur de tyrosine kinase** 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, entraînant une diminution de la phosphorylation médiée par JAK-2 des **protéines transductrices du signal et activatrices de la transcription (STAT3/5)**, ce qui inhibe la prolifération des cellules malignes.
- Indication : traitement de la **splénomégalie ou des symptômes liés** à la maladie chez les adultes atteints d'une **myélofibrose** primitive, d'une myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou d'une **thrombocytémie essentielle**, naïfs d'inhibiteur de JAK ou précédemment traités par ruxolitinib.

PRÉSENTATION ET CARACTÉRISTIQUES ¹



- Gélule dosée à **100 mg**, opaque, de couleur rougeâtre-marron, portant l'impression blanche « FEDR » sur la tête et « 100 mg » sur le corps
- Flacon de 120 gélules avec fermeture sécurité enfant
- Conservation à température ambiante
- Ne pas déconditionner dans un pilulier.

PRESCRIPTION ET DISPENSATION ²

- Prescription **hospitalière** (liste I) réservée aux spécialistes et services d'hématologie et aux médecins compétents en maladie du sang.
- Surveillance particulière pendant le traitement
- Dispensation en pharmacies de ville 

1 POSOLOGIE & MODALITÉS DE PRISE

Dose recommandée : **400 mg/jour**, soit 4 gélules de 100 mg, en **1 prise/jour** ; traitement en continu poursuivi aussi longtemps que les patients en retirent un bénéfice clinique.

Adaptations possibles : modifications de dose (diminution voire ré-augmentation) nécessaires selon le type de toxicité et le grade (toxicités hématologique et digestive, taux de thiamine ; voir § 4.2 RCP)



- IR **légère à modérée** : aucun ajustement posologique
- IR **sévère** : réduire la dose initiale à 200 mg/jour



- IH **légère à modérée** : aucun ajustement posologique
- IH **sévère** : à éviter (absence de données)

Modalités de prise : 1 prise/jour

à heure fixe, pendant ou en dehors d'un repas

La prise avec de la nourriture peut réduire l'apparition des nausées et vomissements.


- En cas d'oubli ou de vomissement** : ne pas prendre la dose manquée/ne pas prendre de nouvelle dose. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle, sans la doubler. Le noter dans le carnet de suivi⁴.

SURVEILLANCES SPÉCIFIQUES ¹

◆ NFS	◆ Surveillance régulière et selon indication clinique
◆ Fonctions hépatique et rénale	◆ Surveillance 1 fois par mois les 3 premiers mois puis régulièrement
◆ Lipasémie (voire amylosémie)	◆ Surveillance 1 fois par mois les 3 premiers mois puis régulièrement
◆ Surveillance neurologique + du taux de thiamine (vitamine B1)	<p>Surveillance régulière (cas graves et mortels d'encéphalopathie, notamment d'encéphalopathie de Wernicke -<i>urgence neurologique résultant d'une carence en thiamine</i>- ont été rapportés). Signes et symptômes peuvent inclure ataxie, modifications de l'état mental et ophtalmoplégie (ex : nystagmus, diplopie). Toute modification de l'état mental, confusion mentale ou atteinte de la mémoire doit faire suspecter une encéphalopathie et donner lieu à une évaluation complète (examen neurologique, évaluation des taux de thiamine et imagerie) ; interrompre immédiatement fédératinib et administrer de la thiamine par voie parentérale tout en évaluant les autres causes possibles.</p> <p>Évaluation du taux de thiamine : 1 fois par mois les 3 premiers mois puis tous les 3 mois et lorsque cliniquement indiqué.</p>
◆ Contraception	◆ Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et durant au moins 4 semaines après la dernière prise.
◆ Grossesse/Allaitement	◆ Traitement contre-indiqué pendant la grossesse ; interrompre l'allaitement pendant le traitement et durant au moins 4 semaines après la dernière prise.

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse
Association déconseillée	Vaccins vivants atténués	⚠ Avis nécessaire de l'oncologue avant injection (toxicité hématologique du fédératinib)
	Inhibiteurs puissants du CYP3A4 <i>Chardon-Marie, clarithromycine, inhibiteurs de protéase, orange de Séville, pamplemousse, posaconazole, réglisse</i>	↗ C° plasmatique du fédératinib (toxicité) ; envisager des thérapies alternatives. • Si coadministration inévitable, réduire la dose du fédératinib à 200 mg/jour. Surveillance étroite au moins 1 fois par semaine au regard de la tolérance. • Si coadministration interrompue, augmenter la dose du fédératinib à 300 mg, 1 fois par jour pendant les 2 premières semaines après l'arrêt de l'inhibiteur du CYP3A4, puis à 400 mg 1 fois par jour par la suite, selon la tolérance.
	Inhibiteurs simultanés du CYP3A4 et 2C19 <i>Fluconazole, fluvoxamine</i>	↗ C° plasmatique fédératinib (toxicité) ; coadministration avec fédératinib à éviter.
	Inducteurs puissants du CYP3A4 <i>Millepertuis, phénytoïne, rifampicine</i>	↘ C° plasmatique du fédératinib (inefficacité) ; coadministration à éviter.
Précaution d'emploi	Antiacides gastriques, résines chélatrices, topiques gastro-intestinaux	↘ Absorption intestinale du fédératinib (inefficacité) → Respecter un intervalle minimum de 2h entre les prises.
	Substrats du CYP3A4, 2C19 ou 2D6 <i>Métoprolol, midazolam, oméprazole...</i>	↗ C° des substrats (toxicité) → Surveillance étroite de la sécurité d'emploi et de l'efficacité de ces substrats pour lesquels des modifications de dose peuvent être nécessaires.
	Substrats du MATE1/2K et/ou OCT2 <i>Metformine</i>	↗ C° des substrats (toxicité) → Prudence ; surveillance de la glycémie et ajustement de la dose de metformine si nécessaire
A prendre en compte	Phytothérapie, tisanes, huiles essentielles	⚠ A évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles (ex : HEDRINE)


MATE1/2K : Multidrug and Toxin Extrusion 1/2 –Kidney ; OCT2 : Organic Cation Transporter 2

 **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
Affections du système nerveux	
Céphalées, fatigue	Prescription recommandée de vitamine B1 en systématique les 3 premiers mois. Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Céphalées : traitement symptomatique avec antalgiques de palier I ou II. Avis spécialiste si grade ≥ 3 (douleur sévère ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ; voir § 4.2 du RCP). Fatigue : surveillances biologique et clinique. Avis spécialiste si grade ≥ 3 (fatigue ne cédant pas avec le repos ; interférant avec les activités élémentaires de la vie ; voir § 4.2 du RCP).
Affections gastro-intestinales	
Effets digestifs : constipation, diarrhée, nausées, vomissements	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). En cas de constipation : traitement symptomatique (laxatifs ± probiotiques en prévention des récurrences). Surveillance du transit. Avis spécialiste si grade ≥ 3 (constipation interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ; voir § 4.2 du RCP). En cas de diarrhée : traiter rapidement dès la 1 ^{ère} apparition des symptômes. Réhydratation et traitement symptomatique selon sévérité (antidiarrhéique ± probiotiques) ± anti-infectieux selon étiologie (voir fiche d'aide à la prise en charge de la diarrhée ⁴). Avis spécialiste si grade ≥ 3 (augmentation de 7 selles ou plus/j par rapport à l'état habituel ; voir § 4.2 du RCP). En cas de nausées/vomissements : traitement prophylactique par antiémétiques recommandé pendant les 8 premières semaines de traitement et poursuivi si cliniquement indiqué. Réhydratation selon sévérité (voir fiche d'aide à la prise en charge des nausées et vomissements ⁴). Avis spécialiste si grade ≥ 3 (≥ 6 vomissements/j, nécessitant une sonde de nutrition entérale, une nutrition parentérale totale ou une hospitalisation ; voir § 4.2 du RCP).
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Anémie, neutropénie, thrombopénie	Surveillances biologique et clinique adaptées (voir page 1 et fiche patient). Avis spécialiste si thrombopénie de grade ≥ 3 avec hémorragie active (plaquettes < 50 G/L ; voir § 4.2 du RCP) ou thrombopénie grade 4 (plaquettes < 25 G/L ; voir § 4.2 du RCP), si neutropénie de grade ≥ 4 (PNN < 0,5 G/L ; voir § 4.2 du RCP) et/ou si anémie de grade ≥ 3 (Hb < 8 g/dL ; voir § 4.2 du RCP).
Affections vasculaires	
Hémorragie	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Surveillances clinique et biologique. Avis médical en cas de saignement important.
Hypertension artérielle	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Surveillance ; automesure ambulatoire. Traitement symptomatique selon recommandations en vigueur. Avis spécialiste si grade ≥ 3 (PAS ≥ 160 mmHg ou PAD ≥ 100 mmHg ; nécessitant un traitement médical ; voir § 4.2 du RCP).

D'autres EI peuvent survenir : douleurs osseuses, dyspepsie, prise de poids, spasmes musculaires, vertiges... (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

Pour plus d'information, se reporter aux sources suivantes (consultées le 15/12/2023) : 1 - [RCP](#) ; 2 - [RSP ANSM](#) ; 3 - [Thésaurus IM de l'ANSM 08/2023](#) ; 4 - Fiches « Aide à la prise en charge des EI chimio-induits » et carnet de suivi disponibles sur www.omeditbretagne.fr ou www.omedit-paysdelaloire.fr