



INREBIC[®]

(fedratinib) capsules

100mg

INREBIC[®] remboursé en Belgique à partir du 1^{er} septembre 2023

Braine-l'Alleud, 1^{er} septembre 2023

Cher Docteur,

Bristol Myers Squibb a le plaisir de vous informer qu'**INREBIC**[®] (fedratinib) est désormais remboursé pour le traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie chez les bénéficiaires adultes atteints de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou à une thrombocytémie essentielle qui ont été précédemment traités par ruxolitinib et qui ne sont plus éligibles pour un traitement avec ruxolitinib, chez les bénéficiaires:

- présentant un niveau de risque intermédiaire-1 symptomatique (score DIPSS = 1) OU un niveau de risque intermédiaire-2 à élevé (score DIPSS \geq 2)
- ET présentant un taux de blastes dans le sang périphérique $<$ 10%
- ET présentant une splénomégalie symptomatique palpable de \geq 5 cm sous le rebord costal gauche
- ET présentant un taux de plaquettes sanguines \geq 50 $\times 10^9/l$
- ET présentant une espérance de vie de plus de 6 mois

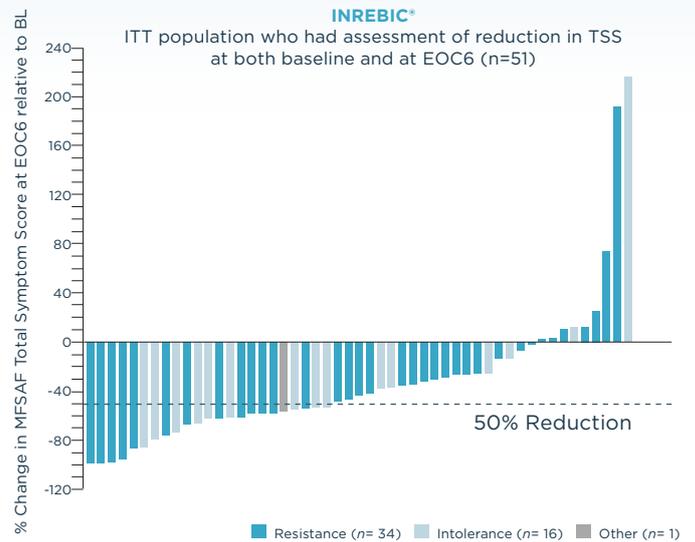
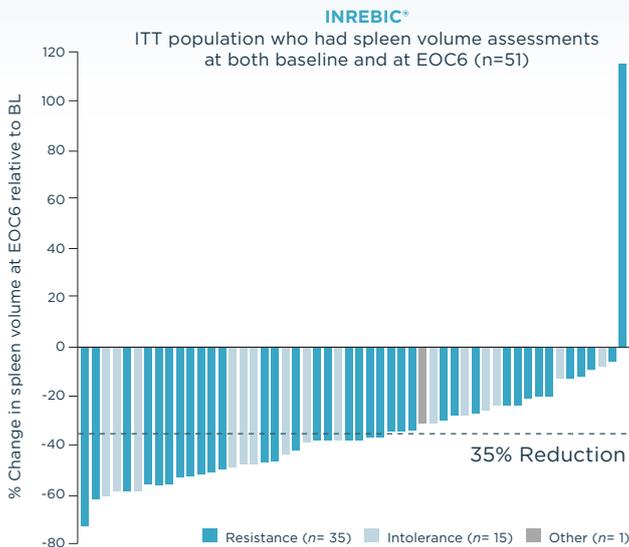
Une mesure transitoire est d'application pour les bénéficiaires qui ont été repris dans un programme clinique et traités par cette spécialité non remboursée pour le traitement de bénéficiaires adultes atteints de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou à une thrombocytémie essentielle qui ont été traités par ruxolitinib, et pour autant que le bénéficiaire répondait aux critères de remboursement décrit au point ci-dessus lors de l'initiation du traitement par **INREBIC**[®].

La poursuite du traitement avec cette spécialité remboursée est possible à condition qu'il soit clairement documenté que le bénéficiaire a un avantage clinique à poursuivre le traitement, à savoir une diminution persistante de la taille de la rate et/ou une amélioration persistante des symptômes par rapport aux données initiales du traitement.

*Cette approbation est basée sur les résultats de l'étude JAKARTA2 (Phase 2), qui a démontré l'efficacité d'**INREBIC**[®] dans cette indication, ainsi que sa sécurité d'utilisation.*

JAKARTA2 (ré-analyse) : données d'efficacité d'INREBIC® chez les patients traités par ruxolitinib

- ▶ **INREBIC®** a démontré une réduction de la taille splénique ($\geq 35\%$) cliniquement significative chez 31%* des patients à la fin du cycle 6.²
- ▶ **INREBIC®** a démontré une diminution de la taille splénique chez 98% des patients.^{2**}
- ▶ **INREBIC®** a démontré une réduction des symptômes ($\geq 50\%$) cliniquement significative chez 27% des patients à la fin du cycle 6.²



Le nombre de conditionnements remboursables tiendra compte d'une posologie maximale de 400 mg par jour. **INREBIC®** est présenté en flacon contenant 120 gélules de 100 mg.

Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que le bénéficiaire en retire un bénéfice clinique. Des modifications de la dose doivent être envisagées pour les toxicités hématologiques et non hématologiques. Le traitement doit être arrêté chez les bénéficiaires qui ne peuvent tolérer une dose de 200 mg par jour.¹

Le traitement par **INREBIC®** ne doit pas être instauré chez les patients présentant une carence en thiamine, tant que les taux de thiamine n'ont pas été corrigés. Pendant le traitement, les taux de thiamine doivent être évalués périodiquement.¹

Le remboursement de la spécialité doit être demandé par un médecin spécialiste en médecine interne, possédant la qualification particulière en hématologie. Il est accordé pour des périodes renouvelables de maximum 12 mois chaque fois sur base d'une demande de remboursement électronique introduite par le médecin spécialiste, identifié et authentifié par la plateforme e-Health.

INREBIC® (100 mg - 120 gélules) est commercialisé au prix de **3788,40€** (ex-usine).

N'hésitez pas à me contacter pour toute information complémentaire.

Cordialement,

Frédéric Mauroy
Product Specialist Hematology
GSM: +32 495 90 45 19



¹ INREBIC® SmPC ; ² Harrison et al., 2020
ITT, intent-to-treat; TSS, total symptom score; BL, baseline; MSAF, myelofibrosis symptom assessment form
*22.7% des patients ayant reçu INREBIC® 400 mg ont obtenu une réduction de $\geq 35\%$ de la taille splénique à la fin du cycle 6.
**Analyse réalisée chez les 51 patients ayant eu une évaluation du volume splénique à l'inclusion et à la fin du cycle 6.

INFORMATIONS ESSENTIELLES ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **1.DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Inrebic 100 mg gélules **2.COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque gélule contient du dichlorhydrate de fédératinib monohydraté équivalent à 100 mg de fédératinib. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3.FORME PHARMACEUTIQUE** Gélule. Gélules opaques de couleur rougeâtre-marbré, de 21,4 x 22,0 mm (taille D), portant l'impression à l'encre blanche « FEDR » sur la tête et « 100 mg » sur le corps.

INREBIC® Belgique
100 mg - 120 gélules [3788,40 €] (ex-usine HTVA)

4.INFORMATIONS CLINIQUES 4.1.Indications thérapeutiques Inrebic est indiqué dans le traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie chez les patients adultes atteints de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocythémie essentielle qui sont nés d'inhibiteur de Janus kinase (JAK) ou qui ont été traités par ruxolitinib.

4.2.Posologie et mode d'administration Le traitement par Inrebic doit être instauré et supervisé par des médecins expérimentés dans l'utilisation des médicaments anticancéreux. **Posologie** Les patients sous traitement par ruxolitinib, avant de commencer le traitement par Inrebic, doivent progressivement diminuer puis arrêter le ruxolitinib, conformément aux informations de prescription du ruxolitinib. Une analyse initiale des taux de thiamine (vitamine B1), de la numération formule sanguine, du bilan hépatique, des taux d'amylase/lipase, de l'azote uréique sanguin (BUN) et de la créatinine doit être obtenue avant d'instaurer le traitement par Inrebic, puis effectuée périodiquement pendant le traitement, et lorsque cela est cliniquement indiqué. Le traitement par Inrebic ne doit pas être instauré chez les patients présentant une carence en thiamine, tant que les taux de thiamine n'ont pas été corrigés (voir rubrique 4.4). Instaurer un traitement par Inrebic n'est pas recommandé chez les patients présentant une numération plaquettaire initiale inférieure à 50 x 10⁹/l et un taux de PNN < 1,0 x 10⁹/l. Il est recommandé qu'un traitement prophylactique par antiémétiques soit utilisé, conformément aux recommandations locales, pendant les 8 premières semaines de traitement et poursuivi par la suite, lorsque cela est cliniquement indiqué (voir rubrique 4.4). L'administration d'Inrebic avec un repas riche en lipides peut réduire l'incidence de nausées et de vomissements. La dose recommandée d'Inrebic est de 400 mg une fois par jour. Le traitement peut être poursuivi aussi longtemps que les patients en retirent un bénéfice clinique. Des modifications de la dose doivent être envisagées pour les toxicités hématologiques et non hématologiques (Tableau 1). Inrebic doit être arrêté chez les patients qui ne peuvent tolérer une dose de 200 mg par jour. Si une dose est oubliée, la prochaine dose prévue doit être prise le jour suivant. Aucune gélule supplémentaire ne doit être prise pour compenser la dose oubliée. **Modifications de la dose** Les modifications de la dose en fonction des toxicités hématologiques et non hématologiques, et de la prise en charge d'une encéphalopathie de Wernicke (EW) sont présentées dans le Tableau 1. **Gestion de la dose en fonction des taux de thiamine** Avant l'instauration du traitement et pendant le traitement, les taux de thiamine doivent être reconstitués s'ils sont faibles. Pendant le traitement, les taux de thiamine doivent être évalués périodiquement (par ex., une fois par mois pendant les 3 premiers mois puis tous les 3 mois par la suite) et lorsque cela est cliniquement indiqué (voir rubrique 4.4).

Modifications de la dose avec l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 Si l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 ne peut être évitée, la dose d'Inrebic doit être réduite à 200 mg. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite (par ex., au moins une fois par semaine) au regard de la tolérance (voir rubrique 4.4 et 4.5). Si l'administration concomitante avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 est interrompue, la dose d'Inrebic doit être augmentée à 300 mg une fois par jour pendant les deux premières semaines après l'arrêt de l'inhibiteur du CYP3A4, puis à 400 mg une fois par jour par la suite, selon la tolérance. Des ajustements supplémentaires de la dose doivent être effectués si nécessaire, en s'appuyant sur la surveillance de la tolérance et de l'efficacité d'Inrebic. **Ré-augmentation de la dose** Si l'effet indésirable dû à Inrebic et ayant entraîné une réduction de la dose est contrôlé par une prise en charge efficace et si la toxicité disparaît pendant au moins 28 jours, le niveau de dose peut être de nouveau augmenté, à raison d'un palier posologique par mois, jusqu'à la dose originale. La ré-augmentation de 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'alanine aminotransférase (ALAT), d'aspartate aminotransférase (ASAT) ou de bilirubine totale de grade ≥ 3, ou à une toxicité hématologique récidivante de grade 4. **Tableau 1 : Réductions de doses en cas de survenue de toxicités hématologiques, non hématologiques pendant le traitement et de la prise en charge d'une encéphalopathie de Wernicke. Toxicité hématologique. Réduction de la dose.** Thrombopénie de grade 3 avec hémorragie active (numération plaquettaire < 50 x 10⁹/l) ou thrombopénie de grade 4 (numération plaquettaire < 25 x 10⁹/l). Interrompre le traitement par Inrebic jusqu'à résolution à un grade ≤ 2 (numération plaquettaire < 75 x 10⁹/l) ou au niveau de l'analyse initiale. Reprendre à une dose quotidienne inférieure de 100 mg à la dernière dose administrée. Neutropénie de grade 4 (numération absolue des neutrophiles [PNN] < 0,5 x 10⁹/l). Interrompre le traitement par Inrebic jusqu'à résolution à un grade ≤ 2 (PNN < 1,5 x 10⁹/l) ou au niveau de l'analyse initiale. Reprendre 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 (voir rubriques 4.4 et 4.5). Anémie de grade ≥ 3, transfusion indiquée (taux d'hémoglobine < 8,0 g/dl). Interrompre le traitement par Inrebic jusqu'à résolution à un grade ≤ 2 (taux d'hémoglobine < 10,0 g/dl) ou au niveau de l'analyse initiale. Reprendre à une dose quotidienne inférieure de 100 mg à la dernière dose administrée. Récurrence d'une toxicité hématologique de grade 4. Interruption d'Inrebic, à la discrétion du médecin. **Toxicité non hématologique. Réduction de la dose.** Nausées, vomissements ou diarrhées de grade ≥ 3 ne répondant pas aux soins de support dans un délai de 48 heures. Interrompre le traitement par Inrebic jusqu'à résolution à un grade ≤ 1 ou au niveau de l'analyse initiale. Reprendre à une dose quotidienne inférieure de 100 mg à la dernière dose administrée. Élévation des taux d'ALAT, d'ASAT (> 5,0 à 20,0 x la limite supérieure de la normale [LSN]) ou de bilirubine (> 3,0 à 10,0 LSN) de grade ≥ 3. Interrompre le traitement par Inrebic jusqu'à résolution à un grade ≤ 1 (ASAT/ALAT > LSN - 3,0 x LSN) ou bilirubine > LSN - 1,5 x LSN) ou au niveau de l'analyse initiale. Reprendre à une dose quotidienne inférieure de 100 mg à la dernière dose administrée. Surveiller les taux d'ALAT, d'ASAT et de bilirubine (totale et directe) 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. Amylase/Lipase de grade ≥ 3 (> 2,0 à 5,0 x LSN). Interrompre le traitement par Inrebic jusqu'à résolution à un grade 1 (> LSN - 1,5 x LSN) ou au niveau de l'analyse initiale. Reprendre à une dose quotidienne inférieure de 100 mg à la dernière dose administrée. Surveiller les taux d'amylase/de lipase toutes les 2 semaines pendant au moins 3 mois suivant 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 résolution à un grade ≤ 1 ou au niveau de l'analyse initiale. Reprendre à une dose quotidienne inférieure de 100 mg à la dernière dose administrée. **Prise en charge des**

taux de thiamine et d'une encéphalopathie de Wernicke. Réduction de la dose. Dans le cas de taux de thiamine inférieurs à la normale (entre 74 et 222 nmol/l)* mois ≥ 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*. Envisager la reprise du traitement par Inrebic lorsque les taux de thiamine sont revenus dans les limites de la normale*. Dans le cas de taux de thiamine < 30 nmol/l sans signes ou symptômes d'EW. Interrompre le traitement par Inrebic. Instaurer un traitement de thiamine par voie parentérale à des doses thérapeutiques jusqu'à ce que le taux de thiamine soit revenu dans les limites de la normale*. Envisager la reprise du traitement par Inrebic lorsque les taux de thiamine sont revenus dans les limites de la normale*. **Populations particulières** **Insuffisance rénale** Pour les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine [ClCr] de 15 ml/min à 29 ml/min selon la formule de Cockcroft-Gault [CG]), la dose doit être réduite à 200 mg. Aucune modification de la dose initiale n'est recommandée pour les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (ClCr de 30 ml/min à 89 ml/min selon la formule de CG). En raison d'une augmentation potentielle de l'exposition, les patients atteints d'insuffisance rénale modérée préexistante peuvent nécessiter une surveillance de la tolérance au moins une fois par semaine, et au besoin, de modifications de la dose, en fonction des effets indésirables. **Insuffisance hépatique** La pharmacocinétique d'Inrebic chez les patients atteints d'insuffisance hépatique n'a pas été étudiée. L'utilisation d'Inrebic doit être évitée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe Child-Pugh C) ou de taux de bilirubine totale > 3 x LSN et quelle que soit l'élévation de l'ASAT). Aucune modification de la dose initiale n'est requise pour les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. **Personnes âgées** Aucun ajustement supplémentaire de la dose n'est requis chez les patients âgés (> 65 ans). **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité d'Inrebic chez les enfants et les adolescents âgés jusqu'à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Inrebic doit être pris par voie orale. Les gélules ne doivent être ni ouvertes, ni cassées, ni mâchées. Elles doivent être avalées entières, de préférence avec de l'eau, et peuvent être prises avec ou sans nourriture. L'administration avec un repas riche en lipides peut réduire l'incidence des nausées et des vomissements, par conséquent, la prise avec de la nourriture est recommandée.

4.3.Contre-indications Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Grossesse (voir rubrique 4.6). **4.8.Effets indésirables** **Résumé du profil de sécurité** Les informations sur le profil global de sécurité d'Inrebic ont été évaluées sur 608 patients ayant reçu des doses continues d'Inrebic dans des études cliniques de phase I, II et III. **Myélofibrose primitive ou secondaire** (JAKART1, JAKART2, ARD11936). Dans les études cliniques portant sur des patients atteints de myélofibrose (MF) primitive, de myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez (MF post-PV) ou de myélofibrose secondaire à une thrombocythémie essentielle (MF post-TE), traités par Inrebic 400 mg (N = 203), comprenant des patients ayant déjà été exposés à ruxolitinib (N = 97 ; JAKART2), la médiane de l'exposition était de 35,6 semaines (plage de 0,7 à 114,6 semaines) et le nombre médian de cycles (1 cycle = 28 jours) instauré était de 9 cycles. Soixante-trois pour cent des 203 patients ont été exposés pendant 6 mois ou plus et 38 % ont été exposés pendant 12 mois ou plus. Parmi les 203 patients atteints de MF traités avec une dose de 400 mg d'Inrebic dans les études cliniques, les effets indésirables non hématologiques les plus fréquents étaient : diarrhée (67,5 %), nausées (61,6 %) et vomissements (44,8 %). Les effets indésirables hématologiques les plus fréquents étaient l'anémie (99,0 %) et la thrombopénie (68,5 %), d'après les valeurs biologiques (Tableau 2). Les effets indésirables graves les plus fréquents chez les patients atteints de MF traités par une dose de 400 mg étaient l'anémie (2,5 % basé sur les événements indésirables rapportés et non sur les valeurs biologiques) et la diarrhée (1,5 %). L'arrêt définitif dû à un événement indésirable, toutes causes confondues, est survenu chez 24 % des patients recevant 400 mg d'Inrebic. **Liste des effets indésirables sous forme de tableau** Les effets indésirables observés au cours des études cliniques pendant toute la durée du traitement (Tableau 2) sont énumérés par classe de systèmes d'organes MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par fréquence, les plus fréquents étant indiqués en premier. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 2 : Tous les effets indésirables par classe de systèmes d'organes et terme préconisé** **Classe de systèmes d'organes**

Effet indésirable Tous les grades de fréquence **Infections et infestations** Infection des voies urinaires Très fréquent **Affections hématologiques et du système lymphatique** Anémie* Très fréquent Thrombopénie* Très fréquent Neutropénie* Très fréquent **Saignement*** Très fréquent **Troubles du métabolisme et de la nutrition** Lipase augmentée* Très fréquent **Amylase augmentée*** Très fréquent **Affections du système nerveux** Céphalée Très fréquent **Encéphalopathie de Wernicke** Fréquent **Vertige** Fréquent **Affections vasculaires** Hypertension Fréquent **Affections gastro-intestinales** Diarrhée Très fréquent Vomissements Très fréquent Nausées Très fréquent Constipation Très fréquent Dyspepsie Fréquent **Affections hépatobiliaires** Alanine aminotransférase augmentée* Très fréquent Aspartate aminotransférase augmentée* Très fréquent **Affections musculo-squelettiques et Systémiques** Douleur osseuse Fréquent Spasmes musculaires Très fréquent Douleur dans les extrémités Fréquent

Affections du rein et des voies urinaires Créatinine sanguine augmentée* Très fréquent **Dysurie** Fréquent **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Fatigue/ Asthénie Très fréquent **Investigations** Prise de poids Fréquent **MedDRA** = dictionnaire médical des activités réglementaires **SMQ** = Questions MedDRA normalisées (groupement de plusieurs termes préférentiels MedDRA afin de saisir un concept médical). * La fréquence est basée sur les valeurs biologiques. ¹ Le saignement comprend tout type de saignement associé à une thrombopénie et nécessitant une intervention clinique. Le saignement est évalué en utilisant le terme « saignement » de MedDRA SMQ (terme à portée large). **Description de certains effets indésirables** **Encéphalopathie, y compris encéphalopathie de Wernicke** Des cas graves d'encéphalopathie, y compris 1 cas confirmé d'encéphalopathie de Wernicke, ont été rapportés chez 1,3 % (8/608) des patients traités par Inrebic dans les études cliniques ; 7 patients prenaient Inrebic à une dose de 500 mg par jour avant le déclenchement d'effets neurologiques et présentaient des facteurs de prédisposition tels que malnutrition, événements indésirables gastro-intestinaux et d'autres facteurs de risque susceptibles de conduire à une carence en thiamine. Un patient traité par Inrebic 400 mg avait une encéphalopathie hépatique. La plupart des événements se sont résolus, avec quelques symptômes neurologiques résiduels, comprenant la perte de mémoire, des troubles cognitifs et des vertiges, sauf pour un cas mortel (1/608 ; 0,16 %). Il s'agissait d'un patient atteint d'un cancer de la tête et du cou, avec des métastases cérébrales, éprouvant des difficultés à manger, ayant subi une perte de poids qui avait reçu fédératinib 500 mg dans le cadre d'une étude pour une autre indication (voir rubriques 4.2 et 4.4 pour les recommandations de surveillance et de prise en charge et rubrique 4.9). **Toxicité gastro-intestinale** Nausées, vomissements et diarrhée sont parmi les effets indésirables les plus fréquents chez les patients traités par Inrebic. Chez les patients atteints de MF traités par Inrebic 400 mg, la diarrhée est survenue chez 68 % des patients, des nausées chez 62 % des patients, et des vomissements chez 45 % des patients. Des diarrhées, nausées et vomissements de grade 3 sont survenus respectivement chez 5 %, 0,5 % et 2 % des patients. Le délai médian d'apparition des nausées, des vomissements et de la diarrhée de tout grade était de 2 jours ; 75 % des cas survenant dans les 3 premières semaines du traitement. Des interruptions et réductions de doses en raison de la toxicité gastro-intestinale ont été rapportées respectivement chez 11 % et 9 % des patients. L'arrêt définitif d'Inrebic 400 mg est survenu en raison de la toxicité gastro-intestinale chez 4 % des patients (voir rubriques 4.2 et 4.4 pour les recommandations de surveillance et de prise en charge). **Anémie** Chez les patients atteints de myélofibrose primitive ou secondaire traités par Inrebic 400 mg, 52 % des patients ont développé une anémie de grade 3. Le délai médian jusqu'à la première apparition d'un événement d'anémie de grade 3 était d'environ 60 jours avec 75 % des cas survenant dans les 4 mois suivant le début du traitement. Des transfusions de globules rouges ont été reçues par 58 % des patients traités par Inrebic 400 mg et l'arrêt définitif d'Inrebic 400 mg en raison de l'anémie a eu lieu chez 1,5 % des patients (voir rubriques 4.2 et 4.4 pour les recommandations de surveillance et de prise en charge). **Thrombopénie** Chez les patients atteints de myélofibrose primitive ou secondaire traités par 400 mg d'Inrebic, 14 % et 9 % des patients ont respectivement développé une thrombopénie de grade 3 et de grade 4. Le délai médian jusqu'à la première apparition d'un événement de thrombopénie de grade 3 ou de grade 4 était d'environ 70 jours avec 75 % des cas survenant dans les 7 mois suivant le début du traitement. Des transfusions de plaquettes ont été reçues par 9 % des patients traités par Inrebic 400 mg. Un saignement (associé à une thrombopénie) nécessitant une intervention clinique est survenu chez 11 % des patients. L'arrêt définitif du traitement en raison d'une thrombopénie est survenu chez 3 % des patients (voir rubriques 4.2 et 4.4 pour les recommandations de surveillance et de prise en charge). **Neutropénie** Une neutropénie de grade 4 est survenue chez 3,5 % des patients et une interruption de dose due à une neutropénie a été rapportée chez 0,5 % des patients (voir rubriques 4.2 et 4.4 pour les recommandations de surveillance et de prise en charge). **Toxicité hépatique** Des élévations des taux d'ALAT et d'ASAT (tous grades) sont survenues chez 52 % et 59 % des patients traités par Inrebic 400 mg, ces élévations atteignant le grade 3 ou 4 chez respectivement 3 % et 2 % des patients. Le délai médian d'apparition d'une élévation des transaminases, tous grades confondus, était d'environ 1 mois ; 75 % des cas survenant dans les 3 mois suivant le début du traitement (voir rubriques 4.2 et 4.4 pour les recommandations de surveillance et de prise en charge). **Élévation des taux d'amylase/de lipase** Des élévations des taux d'amylase et/ou de lipase (tous grades) sont survenues chez respectivement 24 % et 40 % des patients atteints de MF traités par Inrebic. La plupart de ces événements étaient de grade 1 ou 2, avec des grades 3/4 chez respectivement 2,5 % et 12 % des patients (voir rubrique 4.2). Le délai médian jusqu'à la première apparition d'une élévation des taux d'amylase ou de lipase tous grades confondus, était d'environ 16 jours ; 75 % des cas survenant dans les 3 mois suivant le début du traitement. L'arrêt définitif du traitement en raison d'un taux d'amylase et/ou de lipase élevé est survenu chez 1 % des patients recevant 400 mg d'Inrebic (voir rubriques 4.2 et 4.4 pour les recommandations de surveillance et de prise en charge). **Élévation de la créatinine** Des élévations de la créatinine (tous grades) sont survenues chez 74 % des patients atteints de MF prenant 400 mg d'Inrebic. Ces élévations étaient généralement des événements asymptomatiques de grade 1 ou 2, des élévations de grade 3 étant observées chez 3 % des patients. Le délai médian jusqu'à la première apparition d'une élévation du taux de créatinine tous grades confondus était d'environ 27 jours, 75 % des cas survenant dans les 3 mois suivant le début du traitement. Des interruptions et réductions de doses en raison de la créatinine ont été rapportées respectivement chez 1 % et 0,5 % des patients. Un arrêt définitif du traitement en raison d'une élévation de la créatinine est survenu chez 1,5 % des patients traités par Inrebic 400 mg (voir rubriques 4.2 et 4.4). **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V. **7.TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG Plaza 254 Blanchardstown Corporate Park 2 Dublin 15, D15 T867 Irlande **8.NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/20/1514/001 **9.MODE DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **10.DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 23/02/2023 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.