

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Jakavi 5 mg, comprimé
Jakavi 10 mg, comprimé
Jakavi 15 mg, comprimé
Jakavi 20 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Jakavi 5 mg comprimés

Chaque comprimé contient 5 mg de ruxolitinib (sous forme de phosphate).

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé contient 71,45 mg de lactose monohydraté.

Jakavi 10 mg comprimés

Chaque comprimé contient 10 mg de ruxolitinib (sous forme de phosphate).

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé contient 142,90 mg de lactose monohydraté.

Jakavi 15 mg comprimés

Chaque comprimé contient 15 mg de ruxolitinib (sous forme de phosphate).

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé contient 214,35 mg de lactose monohydraté.

Jakavi 20 mg comprimés

Chaque comprimé contient 20 mg de ruxolitinib (sous forme de phosphate).

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé contient 285,80 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Jakavi 5 mg comprimés

Comprimés ronds, convexes, blancs à blanchâtres d'environ 7,5 mm de diamètre, portant l'inscription « NVR » gravée sur une face et « L5 » sur l'autre face.

Jakavi 10 mg comprimés

Comprimés ronds, convexes, blancs à blanchâtres d'environ 9,3 mm de diamètre, portant l'inscription « NVR » gravée sur une face et « L10 » sur l'autre face.

Jakavi 15 mg comprimés

Comprimés ovales, à faces convexes, blancs à blanchâtres d'environ 15,0 x 7,0 mm, portant l'inscription « NVR » gravée sur une face et « L15 » sur l'autre face.

Jakavi 20 mg comprimés

Comprimés allongés, à faces convexes, blancs à blanchâtres d'environ 16,5 x 7,4 mm, portant l'inscription « NVR » gravée sur une face et « L20 » sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Myélofibrose (MF)

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.

Maladie de Vaquez (polycythémie vraie, PV)

Jakavi est indiqué dans le traitement des adultes atteints de la maladie de Vaquez qui sont résistants ou intolérants à l'hydroxyurée.

Maladie du greffon contre l'hôte (GvHD)

GvHD aiguë

Jakavi est indiqué dans le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de 28 jours et plus atteints de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques (voir rubrique 5.1).

GvHD chronique

Jakavi est indiqué dans le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de 6 mois et plus atteints de la maladie du greffon contre l'hôte chronique qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Jakavi ne doit être instauré que par un médecin ayant l'expérience de l'administration de médicaments anticancéreux.

Un hémogramme complet, avec numération et formule leucocytaire, doit être pratiqué avant l'instauration du traitement par Jakavi.

L'hémogramme complet, avec numération et formule leucocytaire, doit être contrôlé toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à la stabilisation de la dose de Jakavi, puis lorsque cela est cliniquement indiqué (voir rubrique 4.4).

Posologie

Dose initiale

Myélofibrose (MF)

La dose initiale recommandée de Jakavi dans la MF est basée sur les taux de plaquettes (voir Tableau 1) :

Tableau 1 Doses initiales dans la myélofibrose

Taux de plaquettes	Dose initiale
Supérieur à 200 000/mm ³	20 mg deux fois par jour
100 000 à 200 000/mm ³	15 mg deux fois par jour
De 75 000 à moins de 100 000/mm ³	10 mg deux fois par jour
De 50 000 à moins de 75 000/mm ³	5 mg deux fois par jour

Polycythémie vraie (PV)

La dose initiale recommandée de Jakavi dans la PV est de 10 mg deux fois par jour.

Maladie du greffon contre l'hôte (GvHD)

La dose initiale recommandée de Jakavi dans la GvHD aiguë et chronique est basée sur l'âge (voir Tableaux 2 et 3) :

Tableau 2 Doses initiales dans la maladie du greffon contre l'hôte aiguë

Groupe d'âge	Dose initiale
12 ans et plus	10 mg deux fois par jour
De 6 ans à moins de 12 ans	5 mg deux fois par jour
De 28 jours à moins de 6 ans	8 mg/m ² deux fois par jour

Tableau 3 Doses initiales dans la maladie du greffon contre l'hôte chronique

Groupe d'âge	Dose initiale
12 ans et plus	10 mg deux fois par jour
De 6 ans à moins de 12 ans	5 mg deux fois par jour
De 6 mois à moins de 6 ans	8 mg/m ² deux fois par jour

Ces doses initiales dans la GvHD peuvent être administrées en utilisant soit la forme comprimé pour les patients pouvant avaler des comprimés entiers, soit la forme solution buvable.

Jakavi peut être ajouté aux corticostéroïdes et/ou aux inhibiteurs de la calcineurine (ICNs).

Modifications de la dose

La dose peut être modifiée en fonction de l'efficacité et de la tolérance.

Myélofibrose et polycythémie vraie

Si l'efficacité est considérée comme insuffisante et que les numérations sanguines sont adéquates, la dose peut être augmentée par paliers de 5 mg deux fois par jour au maximum, jusqu'à la dose maximale de 25 mg deux 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.

Le traitement doit être interrompu lorsque le taux de plaquettes est inférieur à 50 000/mm³ ou le nombre absolu de neutrophiles inférieur à 500/mm³. Dans la PV, le traitement doit également être interrompu lorsque le taux d'hémoglobine est inférieur à 8 g/dl. Après récupération des numérations sanguines au-dessus de ces seuils, le traitement peut être repris à la dose de 5 mg deux fois par jour, et la dose augmentée progressivement en surveillant étroitement l'héogramme complet, avec numération et formule leucocytaire.

Des diminutions de la dose doivent être envisagées si le taux de plaquettes diminue pendant le traitement comme indiqué dans le Tableau 4, afin d'éviter des interruptions du traitement en raison d'une thrombopénie.

Tableau 4 Dosage recommandé pour les patients atteints de MF présentant une thrombocytopénie

	Dose au moment de la diminution des plaquettes				
	25 mg deux fois par jour	20 mg deux fois par jour	15 mg deux fois par jour	10 mg deux fois par jour	5 mg deux fois par jour
Taux de plaquettes	Nouvelle dose				
100 000 à <125 000/mm ³	20 mg deux fois par jour	15 mg deux fois par jour	Aucun changemen t	Aucun changemen t	Aucun changemen t
75 000 à <100 000/mm ³	10 mg deux fois par jour	10 mg deux fois par jour	10 mg deux fois par jour	Aucun changemen t	Aucun changemen t
50 000 à <75 000/mm ³	5 mg deux fois par jour	5 mg deux fois par jour	5 mg deux fois par jour	5 mg deux fois par jour	Aucun changemen t
Moins de 50 000/mm ³	Interrompre	Interrompre	Interrompre	Interrompre	Interrompre

Dans la PV, des diminutions de la dose doivent également être envisagées si le taux d'hémoglobine diminue en dessous de 12 g/dl et elles sont recommandées en cas de diminution en dessous de 10 g/dl.

Maladie du greffon contre l'hôte

Des diminutions de la dose et des interruptions temporaires du traitement peuvent être nécessaires chez les patients présentant une GvHD avec thrombopénie, neutropénie ou élévation de la bilirubine totale après traitement de soutien standard incluant facteurs de croissance, traitements anti-infectieux et transfusions. Une diminution d'un niveau de dose est recommandée (de 10 mg deux fois par jour à 5 mg deux fois par jour ou de 5 mg deux fois par jour à 5 mg une fois par jour). Chez les patients qui ne tolèrent pas Jakavi à une dose de 5 mg une fois par jour, le traitement doit être interrompu. Les recommandations posologiques détaillées sont présentées dans le Tableau 5.

Tableau 5 Recommandations posologiques pendant le traitement par ruxolitinib pour les patients atteints de GvHD présentant une thrombopénie, une neutropénie ou une élévation de la bilirubine totale

Paramètre biologique	Recommandation posologique
Nombre de plaquettes < 20 000/mm ³	Réduire Jakavi d'un niveau de dose. Si le nombre de plaquettes est $\geq 20\,000/\text{mm}^3$ dans les sept jours, la dose peut être augmentée au niveau de dose initiale ; sinon maintenir la dose réduite.
Nombre de plaquettes < 15 000/mm ³	Suspendre Jakavi jusqu'à ce que le nombre de plaquettes soit $\geq 20\,000/\text{mm}^3$, puis reprendre à un niveau de dose inférieur.
Nombre absolu des neutrophiles (NAN) $\geq 500/\text{mm}^3$ à < 750/mm ³	Réduire Jakavi d'un niveau de dose. Reprendre au niveau de dose initial si le NAN est $> 1\,000/\text{mm}^3$.
Nombre absolu des neutrophiles < 500/mm ³	Suspendre Jakavi jusqu'à ce que le NAN soit $> 500/\text{mm}^3$, puis reprendre à un niveau de dose inférieur. Si le NAN est $> 1\,000/\text{mm}^3$, la posologie peut reprendre au niveau de dose initial.
Elévation de la bilirubine totale, non provoquée par une GvHD (pas de GvHD hépatique)	> 3,0 à 5,0 x limite supérieure de la normale (LSN) : Continuer Jakavi à un niveau de dose inférieur jusqu'à $\leq 3,0 \times \text{LSN}$.
	> 5,0 à 10,0 x LSN : Suspendre Jakavi pendant 14 jours jusqu'à ce que la bilirubine totale soit $\leq 3,0 \times \text{LSN}$. Si la bilirubine totale est $\leq 3,0 \times \text{LSN}$ le traitement peut reprendre à la dose actuelle. Si elle n'est pas $\leq 3 \times \text{LSN}$ après 14 jours, reprendre le traitement à un niveau de dose inférieur.
	> 10,0 x LSN : Suspendre Jakavi jusqu'à ce que la bilirubine totale soit $\leq 3,0 \times \text{LSN}$, puis reprendre à un niveau de dose inférieur.
Elévation de la bilirubine totale, provoquée par une GvHD (GvHD hépatique)	> 3,0 x LSN : Continuer Jakavi à un niveau de dose inférieur jusqu'à ce que la bilirubine totale soit $\leq 3,0 \times \text{LSN}$.

Adaptation de la dose en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou de doubles inhibiteurs des CYP2C9/3A4

En cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou des doubles inhibiteurs des enzymes du CYP2C9 et du CYP3A4 (par exemple le fluconazole), la dose unitaire de ruxolitinib doit être diminuée d'environ 50 %, à administrer deux fois par jour (voir rubriques 4.4 et 4.5). L'utilisation concomitante de ruxolitinib avec des doses de fluconazole supérieures à 200 mg par jour doit être évitée.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucune adaptation spécifique de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min), la dose initiale recommandée basée sur le taux de plaquettes chez les patients atteints de MF, PV et GvHD doit être réduite d'environ 50 %, à administrer deux fois par jour. Les patients doivent être surveillés étroitement au regard de la sécurité et de l'efficacité pendant le traitement par ruxolitinib (voir rubrique 4.4).

Les données permettant de déterminer les meilleures options posologiques chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) sous hémodialyse sont limitées. Les simulations pharmacocinétiques/pharmacodynamiques reposant sur les données disponibles dans cette population semblent indiquer que la dose initiale chez les patients présentant une MF et atteints d'IRT sous hémodialyse est une dose unique de 15 à 20 mg ou deux doses de 10 mg à 12 heures d'intervalle, à administrer après la dialyse, mais uniquement les jours d'hémodialyse. Une dose unique de 15 mg est

recommandée chez les patients présentant une MF lorsque le taux de plaquettes est compris entre 100 000/mm³ et 200 000/mm³. Une dose unique de 20 mg ou deux doses de 10 mg à 12 heures d'intervalle, est recommandée chez les patients présentant une MF lorsque le taux de plaquettes est supérieur à 200 000/mm³. Les doses ultérieures (en une seule administration ou en deux doses de 10 mg à 12 heures d'intervalle) doivent être administrées uniquement les jours d'hémodialyse, après chaque séance de dialyse.

La dose initiale recommandée chez les patients présentant une PV et atteints d'IRT sous hémodialyse est une dose unique de 10 mg ou deux doses de 5 mg à 12 heures d'intervalle, à administrer après la dialyse, mais uniquement les jours d'hémodialyse. Ces recommandations posologiques sont basées sur des simulations et toute modification de dose chez l'IRT doit être suivie d'une surveillance étroite de la tolérance et de l'efficacité chez chaque patient. Aucune donnée n'est disponible chez les patients sous dialyse péritonéale ou sous hémofiltration veino-veineuse continue (voir rubrique 5.2).

Il n'y a pas de données chez les patients atteints de GvHD présentant une IRT.

Insuffisance hépatique

Chez les patients atteints de MF présentant une insuffisance hépatique, la dose initiale recommandée basée sur le taux de plaquettes doit être diminuée d'environ 50 %, à administrer deux fois par jour. Les doses ultérieures doivent être adaptées sur la base d'une surveillance étroite de la tolérance et de l'efficacité. La dose initiale recommandée est de 5 mg deux fois par jour pour les patients atteints de PV. La dose de ruxolitinib peut être adaptée afin de réduire le risque de cytopénie (voir rubrique 4.4).

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère non liée à la GvHD, la dose initiale de ruxolitinib doit être diminuée de 50 % (voir rubrique 5.2).

Chez les patients présentant une GvHD hépatique et une élévation de la bilirubine totale > 3 x LSN, les numérations sanguines doivent être surveillées plus fréquemment afin de détecter une toxicité, et une diminution de la dose d'un niveau de dose est recommandée.

Patients âgés (≥ 65 ans)

Aucune adaptation posologique supplémentaire n'est recommandée chez les patients âgés.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Jakavi chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans atteints de MF et de PV n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible (voir rubrique 5.1).

Arrêt du traitement

Le traitement de la MF et de la PV peut être poursuivi aussi longtemps que l'évaluation du rapport bénéfice/risque reste positive. 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.

En cas de GvHD, une diminution de la dose de Jakavi peut être envisagée chez les patients présentant une réponse et après avoir arrêté les corticostéroïdes. Une diminution de 50 % de la dose de Jakavi tous les deux mois est recommandée. Si les signes ou les symptômes de GvHD réapparaissent pendant ou après la diminution de la dose de Jakavi, une ré-augmentation de la dose doit être envisagée.

Mode d'administration

Jakavi doit être pris par voie orale, au cours ou en dehors des repas.

En cas d'omission d'une dose, le patient ne doit pas prendre une nouvelle dose, mais doit attendre la prochaine dose selon la prescription habituelle.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Grossesse et allaitement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Myélosuppression

Le traitement par Jakavi peut provoquer des effets indésirables hématologiques, incluant thrombopénie, anémie et neutropénie. Un hémogramme complet, avec numération et formule leucocytaire, doit être pratiquée avant l'instauration du traitement par Jakavi. Le traitement doit être interrompu chez les patients atteints de MF lorsque le taux de plaquettes est inférieur à 50 000/mm³ ou le nombre absolu de neutrophiles inférieur à 500/mm³ (voir rubrique 4.2).

Il a été observé que les patients atteints de MF qui ont un taux de plaquettes bas (< 200 000/mm³) lors de l'instauration du traitement sont plus susceptibles de développer une thrombopénie pendant le traitement.

La thrombopénie est généralement réversible et gérée en réduisant la dose ou en interrompant temporairement le traitement par Jakavi (voir rubriques 4.2 et 4.8). Cependant, des transfusions de plaquettes peuvent s'avérer nécessaires si elles sont cliniquement justifiées.

Des transfusions sanguines peuvent être nécessaires chez les patients qui développent une anémie. Des modifications de la dose ou une interruption du traitement peuvent également devoir être envisagées chez ces patients.

Les patients avec un taux d'hémoglobine inférieur à 10,0 g/dl au début du traitement présentent un risque plus élevé de développer un taux d'hémoglobine inférieur à 8,0 g/dl au cours du traitement comparé aux patients avec un taux initial d'hémoglobine plus élevé (79,3 % *versus* 30,1 %). Il est recommandé de surveiller plus fréquemment les paramètres hématologiques et les signes et symptômes cliniques d'effets indésirables liés à Jakavi chez les patients avec un taux initial d'hémoglobine inférieur à 10,0 g/dl.

La neutropénie (nombre absolu de neutrophiles < 500) a été généralement réversible et gérée en interrompant temporairement le traitement par Jakavi (voir rubriques 4.2 et 4.8).

L'hémogramme doit être surveillé en fonction de la clinique et la posologie adaptée si nécessaire (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Infections

Des infections bactériennes, mycobactériennes, fongiques, virales ou d'autres infections opportunistes graves sont survenues chez des patients traités par Jakavi. Le risque de développer des infections graves doit être évalué pour chaque patient. Les médecins doivent surveiller étroitement les signes et symptômes d'infection chez les patients recevant Jakavi et instaurer rapidement un traitement approprié. Le traitement par Jakavi ne doit être instauré qu'après résolution des infections actives graves.

Des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par Jakavi. 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 »). Cela peut inclure la recherche d'antécédents médicaux, d'éventuels contacts antérieurs avec la tuberculose, et/ou la réalisation des tests de dépistage appropriés tels que la radiographie pulmonaire, le test tuberculinique et/ou le test de détection de la production d'interféron gamma, le cas échéant. Il est rappelé aux prescripteurs qu'il existe un risque de résultat faussement négatif au test cutané à la tuberculine, particulièrement chez les patients gravement malades ou immunodéprimés.

Des augmentations de la charge virale de l'hépatite B (titre d'ADN du VHB), avec et sans élévations associées de l'alanine aminotransférase et de l'aspartate aminotransférase, ont été rapportées chez des patients présentant des infections chroniques au VHB et prenant Jakavi. Il est recommandé de réaliser un dépistage d'une infection par le VHB avant l'instauration du traitement par Jakavi. Les patients présentant une infection chronique à VHB doivent être traités et surveillés conformément aux directives cliniques.

Zona

Les médecins doivent informer les patients des signes et symptômes précoces de zona et les informer qu'un traitement doit être envisagé dès que possible.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive

Une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) a été rapportée lors du traitement par Jakavi. Les médecins doivent être particulièrement attentifs aux symptômes évocateurs de LEMP que les patients pourraient ne pas remarquer (ex. les symptômes ou signes cognitifs, neurologiques ou psychiatriques). Les patients doivent être surveillés quant à l'apparition ou l'aggravation de l'un de ces symptômes ou signes, et si de tels symptômes/signes surviennent, l'orientation vers un neurologue et des moyens diagnostiques appropriés pour la LEMP doivent être envisagés. Si une LEMP est suspectée, le traitement devra être suspendu jusqu'à ce que la LEMP soit écartée.

Anomalies lipidiques / élévation des lipides

Le traitement par Jakavi a été associé à des élévations des paramètres lipidiques dont le cholestérol total, le HDL-cholestérol, le LDL-cholestérol et les triglycérides. Il est recommandé de surveiller le bilan lipidique et de traiter les dyslipidémies selon les recommandations locales.

Événements indésirables cardiovasculaires majeurs (MACE)

Dans une grande étude randomisée contrôlée contre comparateur actif du tofacitinib (un autre inhibiteur de JAK) menée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans et plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, il a été observé un taux plus élevé de MACE, définis comme décès de cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde (IM) non fatal et accident vasculaire cérébral non fatal avec le tofacitinib par rapport aux anti-TNF.

Des MACE ont été rapportés chez des patients traités par Jakavi. Avant l'instauration ou la poursuite du traitement par Jakavi, le rapport bénéfice/risque pour chaque patient doit être évalué, en particulier chez les patients âgés de 65 ans et plus, les patients fumeurs ou anciens fumeurs de longue durée et les patients ayant des antécédents d'athérosclérose ou d'autres facteurs de risques cardiovasculaires.

Thromboses

Dans une grande étude randomisée contrôlée contre comparateur actif du tofacitinib (un autre inhibiteur de JAK) menée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans et plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, il a été observé un taux plus élevé et dose-dépendant d'événements thromboemboliques veineux (ETV), incluant thrombose veineuse profonde (TVP) et embolie pulmonaire (EP), avec le tofacitinib par rapport aux anti-TNF.

Des cas de thromboses veineuses profondes (TVP) et embolies pulmonaires (EP) ont été rapportés chez des patients traités par Jakavi. Chez les patients atteints de MF ou de PV traités par Jakavi dans les études cliniques, les taux d'événements thromboemboliques étaient similaires entre les patients recevant Jakavi et les patients recevant le traitement contrôle.

Avant l'instauration ou la poursuite du traitement par Jakavi, le rapport bénéfice/risque pour chaque patient doit être évalué, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire (voir également « Événements indésirables cardiovasculaires majeurs (MACE) » à la rubrique 4.4).

Les patients présentant des symptômes de thrombose doivent être rapidement examinés et traités en conséquence.

Cancers secondaires

Dans une grande étude randomisée contrôlée contre comparateur actif du tofacitinib (un autre inhibiteur de JAK) menée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans et plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, il a été observé un taux plus élevé de tumeurs malignes, en particulier de cancers du poumon, de lymphomes et de cancers cutanés non-mélanomateux (CCNM) avec le tofacitinib par rapport aux anti-TNF.

Des lymphomes et autres tumeurs malignes ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de JAK, dont Jakavi.

Des cancers cutanés non-mélanomateux (CCNM), dont le carcinome basocellulaire, le carcinome épidermoïde et le carcinome à cellules de Merkel, ont été rapportés chez des patients traités par ruxolitinib. La plupart des patients atteints de MF et de PV avaient précédemment reçu un traitement prolongé par hydroxyurée et avaient déjà eu des lésions cutanées pré malignes ou des CCNM. Un examen périodique de la peau est recommandé chez les patients présentant un risque accru de cancer cutané.

Populations particulières

Insuffisance rénale

La dose initiale de Jakavi doit être réduite chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale sous hémodialyse, la dose initiale doit être basée sur le taux de plaquettes pour les patients atteints de MF, alors que la dose initiale recommandée est une dose unique de 10 mg pour les patients atteints de PV (voir rubrique 4.2). Les doses ultérieures (dose unique de 20 mg ou deux doses de 10 mg à 12 heures d'intervalle chez les patients présentant une MF ; dose unique de 10 mg ou deux doses de 5 mg à 12 heures d'intervalle chez les patients présentant une PV) doivent être administrées uniquement les jours d'hémodialyse, après chaque séance de dialyse. Les autres modifications posologiques doivent être basées sur une surveillance étroite de la tolérance et de l'efficacité du médicament. Chez les patients atteints de GvHD présentant une insuffisance rénale sévère, la dose initiale de Jakavi doit être réduite d'environ 50 % (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Insuffisance hépatique

La dose initiale de Jakavi doit être réduite d'environ 50 % chez les patients atteints de MF et de PV présentant une insuffisance hépatique. Les autres modifications posologiques doivent être basées sur la tolérance et l'efficacité du médicament. Chez les patients atteints de GvHD présentant une insuffisance hépatique non liée à la GvHD, la dose initiale de Jakavi doit être diminuée d'environ 50 % (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Si une insuffisance hépatique est diagnostiquée pendant le traitement par ruxolitinib, les patients doivent bénéficier d'une surveillance de l'hélogramme complet, avec numération et formule leucocytaire, au moins toutes les 1 à 2 semaines au cours des 6 premières semaines de traitement par

ruxolitinib, puis lorsque cela est cliniquement indiqué après stabilisation de la fonction hépatique et de l'hémogramme.

Interactions

Si Jakavi 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 (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Il est recommandé de surveiller plus fréquemment (par exemple deux fois par semaine) les paramètres hématologiques et les signes et symptômes cliniques d'effets indésirables liés à ruxolitinib au cours du traitement par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou par des doubles inhibiteurs des enzymes du CYP2C9 et du CYP3A4.

L'utilisation concomitante de traitements cytoréducteurs avec Jakavi a été associée à des cytopénies maitrisables (voir rubrique 4.2 pour les modifications de posologie en cas de cytopénies).

Effet rebond

Après interruption ou arrêt de Jakavi, les symptômes de la MF peuvent réapparaître sur une période d'environ 1 semaine. Des patients ayant arrêté le traitement par Jakavi ont présenté des événements indésirables sévères, en particulier en présence d'une comorbidité aiguë. On ne sait pas si l'arrêt brutal du traitement par Jakavi a contribué à ces événements. A moins que l'arrêt brutal du traitement soit nécessaire, une diminution progressive de la dose de Jakavi peut être envisagée, même si l'utilité de la diminution progressive de la dose n'est pas prouvée.

Excipients à effet notoire

Jakavi contient du lactose monohydraté. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Ruxolitinib est éliminé par un métabolisme catalysé par les CYP3A4 et CYP2C9. Aussi, les médicaments inhibant ces enzymes peuvent entraîner une augmentation de l'exposition au ruxolitinib.

Interactions nécessitant une réduction de la dose de ruxolitinib

Inhibiteurs du CYP3A4

Inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que, entre autres, bocéprévir, clarithromycine, indinavir, itraconazole, kétoconazole, lopinavir/ritonavir, mibéfradil, néfazodone, nelfinavir, posaconazole, saquinavir, telaprévir, téli-thromycine, voriconazole)

Chez des volontaires sains, l'administration concomitante de ruxolitinib (dose unique de 10 mg) et d'un inhibiteur puissant du CYP3A4, le kétoconazole, a entraîné une augmentation de la C_{max} et de l'ASC du ruxolitinib de respectivement 33 % et 91 % par rapport à l'administration de Jakavi seul. La demi-vie a été prolongée de 3,7 à 6,0 heures en cas d'administration concomitante de kétoconazole.

En cas d'administration de ruxolitinib avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4, la dose unitaire de ruxolitinib doit être diminuée d'environ 50 %, à administrer deux fois par jour.

Il est nécessaire de surveiller étroitement (par exemple, deux fois par semaine) les cytopénies et d'adapter la dose en fonction de la tolérance et de l'efficacité (voir rubrique 4.2).

Doubles inhibiteurs du CYP2C9 et du CYP3A4

Chez des volontaires sains, l'administration concomitante de ruxolitinib (dose unique de 10 mg) et d'un double inhibiteur des enzymes CYP2C9 et CYP3A4, le fluconazole, a entraîné une augmentation de la C_{\max} et de l'ASC du ruxolitinib de respectivement 47 % et 232 % par rapport à l'administration du ruxolitinib seul.

Une réduction de 50 % de la dose peut être envisagée en cas d'utilisation de médicaments qui sont des doubles inhibiteurs des enzymes du CYP2C9 et du CYP3A4 (par exemple le fluconazole). Eviter l'utilisation concomitante de ruxolitinib avec des doses de fluconazole supérieures à 200 mg par jour.

Inducteurs enzymatiques

Inducteurs du CYP3A4 (tels que, entre autres, avasimibe, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifabutine, rifampicine, extrait de millepertuis (Hypericum perforatum))

Il est nécessaire de surveiller étroitement les patients et d'adapter la dose en fonction de la tolérance et de l'efficacité (voir rubrique 4.2).

Chez des volontaires sains recevant du ruxolitinib (dose unique de 50 mg) après la rifampicine un inducteur puissant du CYP3A4 (dose quotidienne de 600 mg pendant 10 jours), l'ASC du ruxolitinib a été inférieure de 70 % par rapport à celle observée suite à l'administration de ruxolitinib seul.

L'exposition aux métabolites actifs du ruxolitinib a été inchangée. Dans l'ensemble, l'activité pharmacodynamique du ruxolitinib a été similaire, semblant indiquer que l'induction du CYP3A4 a eu un effet pharmacodynamique minime. Toutefois cela pourrait être lié à la dose élevée de ruxolitinib entraînant des effets pharmacodynamiques proches de E_{\max} . Il est possible que chez le patient, une augmentation de la dose de ruxolitinib soit nécessaire lorsque le traitement est initié avec un inducteur enzymatique fort.

Autres interactions affectant ruxolitinib à prendre en compte

Inhibiteurs faibles ou modérés du CYP3A4 (tels que, entre autres, ciprofloxacine, érythromycine, amprénavir, atazanavir, diltiazem, cimétidine)

Chez des volontaires sains, l'administration concomitante de ruxolitinib (dose unique de 10 mg) et d'érythromycine 500 mg deux fois par jour pendant 4 jours a entraîné une augmentation de la C_{\max} et de l'ASC du ruxolitinib de respectivement 8 % et 27 % par rapport à l'administration de ruxolitinib seul.

Aucune adaptation posologique n'est recommandée en cas d'administration concomitante de ruxolitinib avec des inhibiteurs faibles ou modérés du CYP3A4 (par exemple érythromycine). Toutefois, les cytopénies doivent être surveillées étroitement en cas d'instauration d'un inhibiteur modéré du CYP3A4.

Effets du ruxolitinib sur les autres médicaments

Substances transportées par la glycoprotéine P ou d'autres transporteurs

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 étexilate, la ciclosporine, la rosuvastatine et potentiellement la digoxine. La surveillance des concentrations médicamenteuses (TDM) ou la surveillance clinique de la substance affectée est conseillée.

Il est possible que l'inhibition potentielle de la P-gp et de la BCRP dans l'intestin puisse être minimisée si le délai entre les administrations est le plus long possible.

Une étude chez le volontaire sain a montré que le ruxolitinib n'inhibait pas le métabolisme du midazolam par voie orale, qui est un substrat du CYP3A4. Par conséquent, une augmentation de l'exposition des substrats du CYP3A4 n'est pas attendue lorsque ceux-ci sont associés à ruxolitinib. Une autre étude chez le volontaire sain a montré que ruxolitinib ne modifiait pas la pharmacocinétique d'un contraceptif oral contenant de l'éthinylestradiol et du levonorgestrel. Par conséquent, il n'est pas prévu que l'efficacité contraceptive de cette combinaison soit compromise par la co-administration de ruxolitinib.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Jakavi chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont montré que le ruxolitinib est embryotoxique et fœtotoxique. Aucun effet tératogène n'a été mis en évidence chez le rat ou le lapin. Toutefois, les marges d'exposition comparées à la dose clinique la plus forte ont été faibles et les résultats ont donc une pertinence limitée chez l'homme (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu. Par mesure de précaution, l'utilisation de Jakavi pendant la grossesse est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Femmes en âge de procréer/Contraception

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Jakavi. Si une patiente débute une grossesse pendant le traitement par Jakavi, le rapport bénéfice/risque doit être évalué de façon individuelle en conseillant soigneusement la patiente sur les risques potentiels pour le fœtus (voir rubrique 5.3).

Allaitement

Jakavi ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3) et l'allaitement doit donc être arrêté lors de l'instauration du traitement. On ne sait pas si le ruxolitinib et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour le nourrisson allaité ne peut être exclu. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence une excrétion du ruxolitinib et de ses métabolites dans le lait (voir rubrique 5.3).

Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets du ruxolitinib sur la fertilité humaine. Dans les études animales, aucun effet sur la fertilité n'a été observé.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Jakavi a un effet sédatif nul ou négligeable. Les patients qui présentent des étourdissements après la prise de Jakavi doivent toutefois éviter de conduire des véhicules ou utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Synthèse du profil de tolérance

Myélofibrose

Les effets indésirables les plus fréquents ont été une thrombopénie et une anémie.

Les effets indésirables hématologiques (de tout grade CTCAE [Critères communs de terminologie pour les événements indésirables]) ont inclus : anémie (83,8 %), thrombopénie (80,5 %) et neutropénie (20,8 %).

L'anémie, la thrombopénie et la neutropénie sont des effets dose-dépendants.

Les trois effets indésirables non hématologiques les plus fréquents ont été : ecchymoses (33,3 %), autres saignements (incluant épistaxis, hémorragie post-opératoire et hématurie) (24,3%) et étourdissements (21,9 %).

Les trois anomalies biologiques non hématologiques les plus fréquentes identifiées comme effets indésirables ont été une élévation de l'alanine aminotransférase (40,7 %), une élévation de l'aspartate aminotransférase (31,5 %) et une hypertriglycémie (25,2 %). Aucun cas d'hypertriglycémie de grade CTCAE 3 ou 4, d'élévation de l'aspartate aminotransférase, ou d'élévation de l'alanine aminotransférase de grade CTCAE 4 ou d'hypercholestérolémie n'a été observé dans les études cliniques de phase 3 dans la MF.

Un arrêt du traitement dû à des événements indésirables, quel que soit le lien de causalité, a été observé chez 30,0% des patients.

Maladie de Vaquez

Les effets indésirables les plus fréquents ont été une anémie et une élévation de l'alanine aminotransférase.

Les effets indésirables hématologiques (de tout grade CTCAE) ont inclus l'anémie (61,8 %), la thrombocytopénie (25,0 %) et la neutropénie (5,3 %). Une anémie et une thrombocytopénie de grade CTCAE 3 ou 4 ont été rapportées chez respectivement 2,9 % et 2,6 % des patients.

Les trois effets indésirables non hématologiques les plus fréquents ont été : prise de poids (20,3%), étourdissements (19,4 %) et céphalées (17,9%).

Les trois anomalies biologiques non hématologiques les plus fréquentes (de tout grade CTCAE) identifiées comme effets indésirables étaient une élévation de l'alanine aminotransférase (45,3 %), une élévation de l'aspartate aminotransférase (42,6 %), et une hypercholestérolémie (34,7 %). Aucune élévation de l'alanine aminotransférase ou hypercholestérolémie de grade CTCAE 4 n'a été observée. Une élévation de l'aspartate aminotransférase de grade CTCAE 4 a été observée.

Un arrêt du traitement dû à des événements indésirables, quel que soit le lien de causalité, a été observé chez 19,4 % des patients.

GvHD aiguë

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans l'étude clinique REACH2 (patients adultes et adolescents) ont été une thrombopénie, une anémie, une neutropénie, une élévation de l'alanine aminotransférase et une élévation de l'aspartate aminotransférase. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans le groupe de patients pédiatriques (patients adolescents dans REACH2 et patients pédiatriques dans REACH4) ont été une anémie, une neutropénie, une élévation de l'alanine aminotransférase, une hypercholestérolémie et une thrombopénie.

Les anomalies biologiques hématologiques identifiées en tant qu'effets indésirables dans REACH2 (patients adultes et adolescents) et dans le groupe de patients pédiatriques (REACH2 et REACH4) ont respectivement inclus une thrombopénie (85,2 % et 55,1 %), une anémie (75,0 % et 70,8 %) et une neutropénie (65,1 % et 70,0 %). Une anémie de grade 3 a été rapportée chez 47,7 % des patients dans REACH2 et chez 45,8 % des patients dans le groupe pédiatrique. Des thrombopénies de grade 3 et 4 ont respectivement été rapportées chez 31,3 % et 47,7 % des patients dans REACH2 et chez 14,6 % et 22,4 % des patients dans le groupe pédiatrique. Des neutropénies de grade 3 et 4 ont respectivement été rapportées chez 17,9 % et 20,6 % des patients dans REACH2 et chez 32,0 % et 22,0 % des patients dans le groupe pédiatrique.

Les effets indésirables non hématologiques les plus fréquents dans REACH2 (patients adultes et adolescents) et dans le groupe de patients pédiatriques (REACH2 et REACH4) ont respectivement été une infection par cytomégalovirus (CMV) (32,3 % et 31,4 %), un sepsis (25,4 % et 9,8 %), des

infections des voies urinaires (17,9 % et 9,8 %), une hypertension (13,4 % et 17,6 %) et des nausées (16,4 % et 3,9 %).

Les anomalies biologiques non hématologiques les plus fréquentes identifiées comme étant des effets indésirables dans REACH2 (patients adultes et adolescents) et dans le groupe de patients pédiatriques (REACH2 et REACH4) ont respectivement été une élévation de l'alanine aminotransférase (54,9 % et 63,3 %), une élévation de l'aspartate aminotransférase (52,3 % et 50,0 %) et une hypercholestérolémie (49,2 % et 61,2 %). La majorité des effets indésirables ont été de grade 1 ou 2, toutefois une élévation de l'alanine aminotransférase de grade 3 a été rapportée chez 17,6 % des patients dans REACH2 et 27,3 % des patients dans le groupe pédiatrique.

Un arrêt de traitement dû à des événements indésirables, quelle que soit leur causalité, a été observé chez 29,4 % des patients dans REACH2 et chez 21,6 % des patients dans le groupe pédiatrique.

GvHD chronique

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans REACH3 (patients adultes et adolescents) ont été une anémie, une hypercholestérolémie et une élévation de l'aspartate aminotransférase. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans le groupe de patients pédiatriques (patients adolescents dans REACH3 et patients pédiatriques dans REACH5) ont été une neutropénie, une hypercholestérolémie et une élévation de l'alanine aminotransférase.

Les anomalies biologiques hématologiques identifiées en tant qu'effets indésirables dans REACH3 (patients adultes et adolescents) et dans le groupe de patients pédiatriques (REACH3 et REACH5) ont respectivement inclus une anémie (68,6 % et 49,1 %), une neutropénie (36,2 % et 59,3 %) et une thrombopénie (34,4 % et 35,2 %). Une anémie de grade 3 a été rapportée chez 14,8 % des patients dans REACH3 et chez 17,0 % des patients dans le groupe pédiatrique. Des neutropénies de grade 3 et 4 ont respectivement été rapportées chez 9,5 % et 6,7 % des patients dans REACH3 et chez 17,3 % et 11,1 % des patients dans le groupe pédiatrique. Des thrombopénies de grade 3 et 4 ont respectivement été rapportées chez 5,9 % et 10,7 % des patients adultes et adolescents dans REACH3 et chez 7,7 % et 11,1 % des patients dans le groupe pédiatrique.

Les effets indésirables non hématologiques les plus fréquents dans REACH3 (patients adultes et adolescents) et dans le groupe de patients pédiatriques (REACH3 et REACH5) ont respectivement été une hypertension (15,0 % et 14,5 %) et des céphalées (10,2 % et 18,2 %).

Les anomalies biologiques non hématologiques les plus fréquentes identifiées comme étant des effets indésirables dans REACH3 (patients adultes et adolescents) et dans le groupe de patients pédiatriques (REACH3 et REACH5) ont été une hypercholestérolémie (52,3 % et 54,9 %), une élévation de l'aspartate aminotransférase (52,2 % et 45,5 %) et une élévation de l'alanine aminotransférase (43,1 % et 50,9 %). La majorité des effets indésirables ont été de grade 1 ou 2, toutefois des anomalies biologiques de grade 3 ont été rapportées dans le groupe de patients pédiatriques y compris une élévation de l'alanine aminotransférase (14,9 %) et une élévation de l'aspartate aminotransférase (11,5 %).

Un arrêt de traitement dû à des événements indésirables, quelle que soit leur causalité, a été observé chez 18,1 % des patients dans REACH3 et chez 14,5 % des patients dans le groupe pédiatrique.

Tableau listant les effets indésirables

La sécurité d'emploi de Jakavi chez les patients atteints de MF a été évaluée en utilisant les données de suivi à long terme de deux études de phase 3 (COMFORT-I et COMFORT-II) incluant des données chez les patients initialement randomisés dans le bras ruxolitinib (n=301) et chez les patients ayant reçu ruxolitinib après cross-over depuis le bras des traitements contrôle (n=156). Les catégories de fréquence des effets indésirables chez les patients atteints de MF sont basées sur une exposition médiane de 30,5 mois (comprise entre 0,3 et 68,1 mois).

La sécurité d'emploi de Jakavi chez les patients atteints de PV a été évaluée en utilisant les données de suivi à long terme de deux études de phase 3 (RESPONSE, RESPONSE 2) incluant des données chez les patients initialement randomisés dans le bras ruxolitinib (n=184) et chez les patients ayant reçu ruxolitinib après cross-over depuis le bras des traitements contrôle (n=156). Les catégories de fréquence des effets indésirables chez les patients atteints de PV sont basées sur une exposition médiane de 41,7 mois (comprise entre 0,03 et 59,7 mois).

La sécurité d'emploi de Jakavi chez les patients atteints d'une GvHD aiguë a été évaluée dans l'étude de phase 3 REACH2 et dans l'étude de phase 2 REACH4. REACH2 a inclus des données à partir de 201 patients âgés de 12 ans et plus initialement randomisés dans le bras Jakavi (n=152) et chez les patients ayant reçu Jakavi après cross-over depuis le bras meilleur traitement disponible (n=49). Les catégories de fréquence des effets indésirables sont basées sur une exposition médiane de 8,9 semaines (comprise entre 0,3 et 66,1 semaines). Dans le groupe de patients pédiatriques âgés de ≥ 2 ans (6 patients dans REACH2 et 45 patients dans REACH4), l'exposition médiane était de 16,7 semaines (comprise entre 1,1 et 48,9 semaines).

La sécurité d'emploi de Jakavi chez les patients atteints d'une GvHD chronique a été évaluée dans l'étude de phase 3 REACH3 et dans l'étude de phase 2 REACH5. REACH3 a inclus des données à partir de 226 patients âgés de 12 ans et plus initialement randomisés dans le bras Jakavi (n=165) et chez les patients ayant reçu Jakavi après cross-over depuis le bras meilleur traitement disponible (n=61). Les catégories de fréquence des effets indésirables sont basées sur une exposition médiane de 41,4 semaines (comprise entre 0,7 et 127,3 semaines). Dans le groupe de patients pédiatriques âgés de ≥ 2 ans (10 patients dans REACH3 et 45 patients dans REACH5), l'exposition médiane était de 57,1 semaines (comprise entre 2,1 et 155,4 semaines).

Dans le programme d'études cliniques, la sévérité des effets indésirables a été évaluée selon les CTCAE, définissant les grades comme : grade 1 = léger, grade 2 = modéré, grade 3 = sévère, grade 4 = engageant le pronostic vital ou invalidant, grade 5 = décès.

Les effets indésirables observés dans les études cliniques dans la MF et la PV (Tableau 6) et dans la GvHD aiguë et chronique (Tableau 7) sont présentés par classes de systèmes d'organes MedDRA. Au sein de chaque classe de système d'organe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de fréquence. De plus, pour chaque effet indésirable, la catégorie de fréquence correspondante est également présentée selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 6 Catégorie de fréquence des effets indésirables rapportés dans les études de phase 3 dans la MF et la PV

Effet indésirable	Catégorie de fréquence chez les patients présentant une MF	Catégorie de fréquence chez les patients présentant une PV
Infections et infestations		
Infections urinaires ^d	Très fréquent	Très fréquent
Zona ^d	Très fréquent	Très fréquent
Pneumonie	Très fréquent	Fréquent
Sepsis	Fréquent	Peu fréquent
Tuberculose	Peu fréquent	Indéterminée ^e
Réactivation du VHB	Indéterminée ^e	Peu fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique^{a,d}		
Anémie ^a		
Grade CTCAE ^c 4 (<6,5 g/dl)	Très fréquent	Peu fréquent
Grade CTCAE ^c 3 (<8,0 – 6,5 g/dl)	Très fréquent	Fréquent
Tout grade CTCAE ^c	Très fréquent	Très fréquent
Thrombocytopénie ^a		
Grade CTCAE ^c 4 (<25 000/mm ³)	Fréquent	Peu fréquent
Grade CTCAE ^c 3 (50 000 – 25 000/mm ³)	Très fréquent	Fréquent
Tout grade CTCAE ^c	Très fréquent	Très fréquent
Neutropénie ^a		
Grade CTCAE ^c 4 (<500/mm ³)	Fréquent	Peu fréquent
Grade CTCAE ^c 3 (<1 000 – 500/mm ³)	Fréquent	Peu fréquent
Tout grade CTCAE ^c	Très fréquent	Fréquent
Pancytopenie ^{a,b}	Fréquent	Fréquent
Saignements (tout saignement incluant hémorragie intracrânienne et digestive, ecchymoses et autres saignements)	Très fréquent	Très fréquent
Ecchymoses	Très fréquent	Très fréquent
Hémorragie digestive	Très fréquent	Fréquent
Hémorragie intracrânienne	Fréquent	Peu fréquent
Autres saignements (incluant épistaxis, hémorragie post-opératoire et hématurie)	Très fréquent	Très fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Hypercholestérolémie ^a Tout grade CTCAE ^c	Très fréquent	Très fréquent
Hypertriglycéridémie ^a Tout grade CTCAE ^c	Très fréquent	Très fréquent
Prise de poids	Très fréquent	Très fréquent
Affections du système nerveux		
Etourdissement	Très fréquent	Très fréquent
Céphalée	Très fréquent	Très fréquent

Affections gastro-intestinales		
Élévation de la lipase, tout grade CTCAE ^c	Très fréquent	Très fréquent
Constipation	Très fréquent	Très fréquent
Flatulence	Fréquent	Fréquent
Affections hépatobiliaires		
Élévation de l'alanine aminotransférase ^a		
Grade CTCAE ^c 3 (>5x – 20 x LSN)	Fréquent	Fréquent
Tout grade CTCAE ^c	Très fréquent	Très fréquent
Élévation de l'aspartate aminotransférase ^a		
Tout grade CTCAE ^c	Très fréquent	Très fréquent
Affections vasculaires		
Hypertension	Très fréquent	Très fréquent
^a La fréquence est basée sur l'apparition ou l'aggravation d'anomalies biologiques comparé à l'état initial. ^b La pancytopenie est définie par un taux d'hémoglobine <100 g/l, une numération plaquettaire <100x10 ⁹ /l, et une numération des neutrophiles <1,5x10 ⁹ /l (ou une faible numération des globules blancs de grade 2 si la numération des neutrophiles est manquante), simultanément dans la même analyse d'un laboratoire ^c Critères de terminologie communs pour les événements indésirables (CTCAE) version 3.0 ; grade 1 = léger, grade 2 = modéré, grade 3 = sévère, grade 4 = engageant le pronostic vital ^d Ces effets indésirables sont abordés dans le texte. ^e Effets indésirables recensés depuis la commercialisation		

Après l'arrêt du traitement, les symptômes de la MF tels que fatigue, douleurs osseuses, fièvre, prurit, sueurs nocturnes, splénomégalie symptomatique et perte de poids peuvent réapparaître chez les patients atteints de MF. Dans les études cliniques dans la MF, le score total des symptômes de la MF est revenu progressivement à la valeur initiale dans les 7 jours suivant l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

Tableau 7 Catégorie de fréquence des effets indésirables rapportés dans les études cliniques pour la GvHD

	GvHD aiguë (REACH2)	GvHD aiguë (groupe pédiatrique)	GvHD chronique (REACH3)	GvHD chronique (groupe pédiatrique)
Effet indésirable	Catégorie de fréquence	Catégorie de fréquence	Catégorie de fréquence	Catégorie de fréquence
Infections et infestations				
Infections par CMV	Très fréquent	Très fréquent	Fréquent	Fréquent
Grade CTCAE ³ ≥3	Très fréquent	Fréquent	Fréquent	N/A ⁵
Sepsis	Très fréquent	Fréquent	- ⁶	- ⁶
Grade CTCAE ≥3 ⁴	Très fréquent	Fréquent	- ⁶	- ⁶
Infections des voies urinaires	Très fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Grade CTCAE ≥3	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Infections par le virus BK	- ⁶	- ⁶	Fréquent	Fréquent
Grade CTCAE ≥3	- ⁶	- ⁶	Peu fréquent	N/A ⁵
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Thrombopénie ¹	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Grade CTCAE 3	Très fréquent	Très fréquent	Fréquent	Fréquent
Grade CTCAE 4	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Anémie ¹	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Grade CTCAE 3	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Neutropénie ¹	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Grade CTCAE 3	Très fréquent	Très fréquent	Fréquent	Très fréquent
Grade CTCAE 4	Très fréquent	Très fréquent	Fréquent	Très fréquent
Pancytopénie ^{1,2}	Très fréquent	Très fréquent	- ⁶	- ⁶
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Hypercholestérolémie ¹	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Grade CTCAE 3	Fréquent	N/A ⁵	Fréquent	Fréquent
Grade CTCAE 4	Fréquent	N/A ⁵	Peu fréquent	Fréquent
Prise de poids	- ⁶	- ⁶	Fréquent	Fréquent
Grade CTCAE ≥3	- ⁶	- ⁶	N/A ⁵	Fréquent
Affections du système nerveux				
Céphalées	Fréquent	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Grade CTCAE ≥3	Peu fréquent	N/A ⁵	Fréquent	Fréquent
Affections vasculaires				
Hypertension	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Grade CTCAE ≥3	Fréquent	Très fréquent	Fréquent	Fréquent
Affections gastro-intestinales				
Elévation de la lipase ¹	- ⁶	- ⁶	Très fréquent	Très fréquent
Grade CTCAE 3	- ⁶	- ⁶	Fréquent	Fréquent
Grade CTCAE 4	- ⁶	- ⁶	Peu fréquent	Fréquent
Elévation de l'amylase ¹	- ⁶	- ⁶	Très fréquent	Très fréquent
Grade CTCAE 3	- ⁶	- ⁶	Fréquent	Fréquent
Grade CTCAE 4	- ⁶	- ⁶	Fréquent	N/A ⁵
Nausées	Très fréquent	Fréquent	- ⁶	- ⁶
Grade CTCAE ≥3	Peu fréquent	N/A ⁵	- ⁶	- ⁶
Constipation	- ⁶	- ⁶	Fréquent	Fréquent
Grade CTCAE ≥3	- ⁶	- ⁶	N/A ⁵	N/A ⁵

Affections hépatobiliaires				
Elévation de l'alanine aminotransférase ¹	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Grade CTCAE 3	Très fréquent	Très fréquent	Fréquent	Très fréquent
Grade CTCAE 4	Fréquent	N/A ⁵	Peu fréquent	Fréquent
Elévation de l'aspartate aminotransférase ¹	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Grade CTCAE 3	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Grade CTCAE 4	N/A ⁵	N/A ⁵	Peu fréquent	N/A ⁵
Affections musculosquelettique et du tissu conjonctif				
Elévation de la créatine phosphokinase sanguine ¹	- ⁶	- ⁶	Très fréquent	Très fréquent
Grade CTCAE 3	- ⁶	- ⁶	Fréquent	N/A ⁵
Grade CTCAE 4	- ⁶	- ⁶	Fréquent	N/A ⁵
Affections du rein et des voies urinaires				
Elévation de la créatinine sanguine ¹	- ⁶	- ⁶	Très fréquent	Fréquent
Grade CTCAE 3	- ⁶	- ⁶	Fréquent	N/A ⁵
Grade CTCAE 4	- ⁶	- ⁶	N/A ⁵	N/A ⁵
¹ La fréquence est basée sur l'apparition ou l'aggravation d'anomalies biologiques comparé à l'état initial. ² La pancytopenie est définie comme un taux d'hémoglobine <100 g/l, un nombre de plaquettes <100 x 10 ⁹ /l, et un nombre de neutrophiles <1,5 x 10 ⁹ /l (ou un faible nombre de globules blancs de grade 2 si le nombre de neutrophiles est manquant), simultanément lors de la même évaluation en laboratoire. ³ CTCAE Version 4.03. ⁴ Le sepsis de grade ≥3 inclut 20 événements (10 %) de grade 5 dans REACH2. Il n'y avait aucun événement de grade 5 dans le groupe pédiatrique. ⁵ Non Applicable : aucun cas rapporté ⁶ « - » : non identifié comme effet indésirable dans cette indication				

Description d'effets indésirables sélectionnés

Anémie

Dans les études cliniques de phase III dans la MF, le délai médian jusqu'à apparition d'une anémie de grade CTCAE ≥ 2 a été de 1,5 mois. Un patient (0,3 %) a arrêté le traitement en raison d'une anémie.

Chez les patients recevant ruxolitinib, les diminutions moyennes de l'hémoglobine ont atteint un nadir d'environ 10 g/litre en dessous de la valeur initiale après 8 à 12 semaines de traitement et les taux ont ensuite augmenté progressivement pour atteindre un nouvel état d'équilibre inférieur d'environ 5 g/litre à la valeur initiale. Ce schéma a été observé quel que soit le statut transfusionnel des patients pendant le traitement.

Dans l'étude randomisée contrôlée *versus* placebo COMFORT-I, 60,6 % des patients atteints de MF traités par Jakavi et 37,7 % des patients atteints de MF sous placebo ont reçu des transfusions de globules rouges pendant le traitement. Dans l'étude COMFORT-II, le taux de transfusions de culot globulaire a été de 53,4 % dans le groupe Jakavi et de 41,1 % dans le groupe « meilleur traitement disponible ».

Durant la période de randomisation des études pivots, l'anémie a été moins fréquente chez les patients atteints de PV que chez les patients atteints de MF (40,8 % *versus* 82,4 %). Des événements de grade CTCAE 3 et 4 ont été rapportés chez 2,7 % des patients de la population présentant une PV, tandis que chez les patients présentant une MF, la fréquence était de 42,56 %.

Dans les études de phase 3 sur la GvHD aiguë (REACH2) et chronique (REACH3), une anémie (tous grades) a été rapportée chez 75,0 % et 68,6 % des patients, une anémie de grade CTCAE 3 a été

rapportée chez respectivement 47,7 % et 14,8 % des patients. Chez les patients pédiatriques atteints de GvHD aiguë et chronique, une anémie (tous grades) a été rapportée chez respectivement 70,8 % et 49,1 % des patients, une anémie de grade CTCAE 3 a été rapportée chez respectivement 45,8 % et 17,0 % des patients.

Thrombopénie

Dans les études cliniques de phase III dans la MF, le délai médian d'apparition d'une thrombopénie a été d'environ 8 semaines chez les patients ayant développé une thrombopénie de grade 3 ou 4. En général, la thrombopénie a été réversible avec une réduction de la dose ou l'interruption du traitement. Le délai médian de récupération d'un taux de plaquettes supérieur à 50 000/mm³ a été de 14 jours. Au cours de la période de randomisation, des transfusions de plaquettes ont été réalisées chez 4,7 % des patients recevant ruxolitinib et 4,0 % des patients recevant les traitements comparateurs. Les taux d'arrêt du traitement en raison d'une thrombopénie ont été de 0,7 % chez les patients recevant ruxolitinib et 0,9 % des patients recevant les traitements comparateurs. La fréquence des thrombopénies de grade 3 ou 4 a été plus élevée chez les patients qui avaient un taux de plaquettes compris entre 100 000/mm³ et 200 000/mm³ avant l'instauration du traitement par ruxolitinib que chez ceux dont le taux de plaquettes était supérieur à 200 000/mm³ (64,2 % *versus* 38,5 %).

Durant la période de randomisation des études pivots, le taux de patients présentant une thrombocytopénie était plus faible dans la population atteinte de PV (16,8 %) comparativement à la population atteinte de MF (69,8 %). La fréquence des thrombocytopénies sévères (c'est-à-dire de grade CTCAE 3 et 4) était plus faible chez les patients atteints de PV (2,7 %) que chez les patients atteints de MF (11,6 %).

Dans l'étude de phase 3 sur la GvHD aiguë (REACH2), une thrombopénie de grade 3 et 4 a été observée chez respectivement 31,3 % et 47,7 % des patients. Dans l'étude de phase 3 sur la GvHD chronique (REACH3), les cas de thrombopénie de grade 3 et 4 ont été plus faibles (5,9 % et 10,7 %) que dans la GvHD aiguë. La fréquence des thrombopénies de grade 3 (14,6 %) et 4 (22,4 %) chez les patients pédiatriques atteints de GvHD aiguë a été plus faible que dans REACH2. Chez les patients pédiatriques atteints de GvHD chronique, les cas de thrombopénie de grade 3 et 4 ont été plus faibles (7,7 % et 11,1 %) que chez les patients pédiatriques atteints de GvHD aiguë.

Neutropénie

Dans les études cliniques de phase III dans la MF, le délai médian d'apparition d'une neutropénie a été d'environ 12 semaines chez les patients ayant développé une neutropénie de grade 3 ou 4. Au cours de la période de randomisation, des interruptions du traitement ou des réductions de dose dues à une neutropénie ont été rapportées chez 1,0 % des patients et 0,3 % des patients ont arrêté le traitement en raison d'une neutropénie.

Durant la période de randomisation des études de phase 3 chez les patients atteints de PV, une neutropénie a été rapportée chez 1,6 % des patients exposés au ruxolitinib contre 7 % des patients sous traitements de référence. Dans le bras ruxolitinib, un patient a développé une neutropénie de grade CTCAE 4. Lors du suivi prolongé des patients traités par ruxolitinib, 2 patients ont développé une neutropénie de grade CTCAE 4.

Dans l'étude de phase 3 sur la GvHD aiguë (REACH2), une neutropénie de grade 3 et 4 a été observée chez respectivement 17,9 % et 20,6 % des patients. Dans l'étude de phase 3 sur la GvHD chronique (REACH3), les cas de neutropénie de grade 3 et 4 ont été plus faibles (9,5 % et 6,7 %) que dans la GvHD aiguë. Chez les patients pédiatriques, la fréquence des neutropénies de grade 3 et 4 était respectivement de 32,0 % et 22,0 % dans la GvHD aiguë et respectivement de 17,3 % et 11,1 % dans la GvHD chronique.

Saignements

Dans les études pivots de phase III dans la MF, des événements hémorragiques (incluant des événements intracrâniens et digestifs, ecchymoses et autres saignements) ont été rapportés chez 32,6 % des patients exposés à ruxolitinib et 23,2 % des patients exposés aux traitements de référence (placebo ou meilleur traitement disponible). La fréquence des événements de grade 3 à 4 a été

similaire chez les patients traités par ruxolitinib et chez les patients recevant les traitements de référence (4,7 % *versus* 3,1 %). La plupart des patients avec des événements hémorragiques survenus au cours du traitement ont rapporté des ecchymoses (65,3 %). Les ecchymoses ont été rapportées plus fréquemment chez les patients traités par ruxolitinib *versus* les traitements de référence (21,3 % *versus* 11,6 %). Des hémorragies intracrâniennes ont été rapportées chez 1 % des patients exposés à ruxolitinib et 0,9 % des patients exposés aux traitements de référence. Des hémorragies digestives ont été rapportées chez 5,0 % des patients exposés à ruxolitinib *versus* 3,1 % des patients exposés aux traitements de référence. D'autres événements hémorragiques (incluant des événements tels qu'épistaxis, hémorragie post opératoire et hématurie) ont été rapportés chez 13,3 % des patients traités par ruxolitinib et 10,3 % des patients traités par les traitements de référence.

Au cours du suivi à long terme des études cliniques de phase 3 dans la MF, la fréquence cumulée des saignements a augmenté proportionnellement à l'allongement du temps de suivi. Les ecchymoses étaient les événements hémorragiques les plus fréquemment rapportés (33,3%). Les hémorragies intracrâniennes et digestives ont été rapportées respectivement chez 1,3% et 10,1% des patients.

Durant la période comparative des études de phase 3 chez les patients atteints de PV, des événements hémorragiques (incluant hémorragie intracrânienne et digestive, ecchymoses et autres saignements) ont été rapportés chez 16,8 % des patients traités par ruxolitinib, chez 15,3 % des patients recevant le meilleur traitement disponible dans l'étude RESPONSE et chez 12,0% des patients recevant le meilleur traitement disponible dans l'étude RESPONSE 2. Les ecchymoses ont été rapportées chez 10,3% des patients traités par ruxolitinib, chez 8,1% des patients recevant le meilleur traitement disponible dans l'étude RESPONSE et chez 2,7% des patients recevant le meilleur traitement disponible dans l'étude RESPONSE 2. Aucune hémorragie intracrânienne ou digestive n'a été rapportée chez les patients recevant ruxolitinib. Un patient traité par ruxolitinib a présenté un événement hémorragique de grade 3 (hémorragie post-opératoire) ; aucun saignement de grade 4 n'a été rapporté. D'autres événements hémorragiques (incluant des événements tels qu'épistaxis, hémorragie post-opératoire, saignement gingival) ont été rapportés chez 8,7 % des patients traités par ruxolitinib, chez 6,3 % des patients traités par le meilleur traitement disponible dans l'étude RESPONSE et chez 6,7% des patients traités par le meilleur traitement disponible dans l'étude RESPONSE 2.

Au cours du suivi à long terme des études cliniques de phase 3 dans la PV, la fréquence cumulée des saignements a augmenté proportionnellement à l'allongement du temps de suivi. Les ecchymoses étaient les événements hémorragiques les plus fréquemment rapportés (17,4%). Les hémorragies intracrâniennes et digestives ont été rapportées respectivement chez 0,3% et 3,5% des patients.

Durant la période comparative de l'étude de phase 3 chez les patients atteints de GvHD aiguë (REACH2), des événements hémorragiques ont été rapportés chez 25,0 % et 22,0 % des patients traités dans les bras ruxolitinib et meilleur traitement disponible, respectivement. Les sous-groupes d'événements hémorragiques ont généralement été similaires entre les bras de traitement : ecchymoses (5,9 % dans le bras ruxolitinib *versus* 6,7 % dans le bras meilleur traitement disponible), événements gastro-intestinaux (9,2 % *versus* 6,7 %) et autres événements hémorragiques (13,2 % *versus* 10,7 %). Les événements hémorragiques intracrâniens ont été rapportés chez 0,7 % des patients dans le bras meilleur traitement disponible et chez aucun patient dans le bras ruxolitinib. Chez les patients pédiatriques, la fréquence des événements hémorragiques était de 23,5 %. Les événements rapportés chez ≥ 5 % des patients étaient la cystite hémorragique et l'épistaxis (5,9 % chacun). Aucun événement hémorragique intracrânien n'a été rapporté chez les patients pédiatriques.

Durant la période comparative de l'étude de phase 3 chez les patients atteints de GvHD chronique (REACH3), des événements hémorragiques ont été rapportés chez 11,5 % et 14,6 % des patients traités dans les bras ruxolitinib et meilleur traitement disponible, respectivement. Les sous-groupes d'événements hémorragiques ont généralement été similaires entre les bras de traitement : ecchymoses (4,2 % dans le bras ruxolitinib *versus* 2,5 % dans le bras meilleur traitement disponible), événements gastro-intestinaux (1,2 % *versus* 3,2 %) et autres événements hémorragiques (6,7 % *versus* 10,1 %). Chez les patients pédiatriques, la fréquence des événements hémorragiques était de 9,1 %. Les événements rapportés étaient l'épistaxis, l'émission de selles sanglantes, l'hématome, l'hémorragie

post-opératoire et l'hémorragie cutanée (1,8 % chacun). Aucun événement hémorragique intracrânien n'a été rapporté chez les patients atteints de GvHD chronique.

Infections

Dans les études pivots de phase III dans la MF, une infection des voies urinaires de grade 3 ou 4 a été rapportée chez 1,0 % des patients, un zona chez 4,3 % et une tuberculose chez 1,0 %. Dans les essais cliniques de phase III, un sepsis a été rapporté chez 3,0% des patients. Un suivi prolongé des patients traités par le ruxolitinib n'a montré aucune tendance vers une augmentation du taux de sepsis au cours du temps.

Durant la période de randomisation des études de phase 3 chez les patients atteints de PV, une (0,5 %) infection urinaire de grade CTCAE 3 a été rapportée et aucune de grade CTCAE 4. Le taux de zonas était similaire chez les patients atteints de PV (4,3 %) comparativement aux patients atteints de MF (4,0 %). Un cas de névralgie post-herpétique de grade CTCAE 3 a été observé parmi les patients atteints de PV. Une pneumonie a été rapportée chez 0,5% des patients traités par ruxolitinib versus 1,6% des patients sous traitements de référence. Aucun cas de septicémie ou de tuberculose n'a été rapporté chez les patients du bras ruxolitinib.

Au cours du suivi à long terme des études cliniques de phase 3 dans la PV, les infections les plus fréquemment rapportées étaient les infections urinaires (11,8%), le zona (14,7%) et la pneumonie (7,1%). Une septicémie a été rapportée chez 0,6% des patients. Aucun cas de tuberculose n'a été rapporté lors du suivi à long terme.

Dans l'étude de phase 3 chez les patients atteints de GvHD aiguë (REACH2), durant la *période comparative*, des infections des voies urinaires ont été rapportées chez 9,9 % (grade ≥ 3 ; 3,3 %) des patients du bras ruxolitinib comparé aux 10,7 % (grade ≥ 3 ; 6,0 %) du bras meilleur traitement disponible. Des infections au CMV ont été rapportées chez 28,3 % (grade ≥ 3 ; 9,3 %) des patients du bras ruxolitinib comparé aux 24,0 % (grade ≥ 3 ; 10,0 %) du bras meilleur traitement disponible. Des événements de sepsis ont été rapportés chez 12,5 % (grade ≥ 3 ; 11,1 %) des patients du bras ruxolitinib comparé aux 8,7 % (grade ≥ 3 ; 6,0 %) du bras meilleur traitement disponible. Une infection au virus BK a été rapportée uniquement dans le bras ruxolitinib chez 3 patients dont un événement de grade 3. Au cours du *suivi étendu* des patients traités par ruxolitinib, des infections des voies urinaires ont été rapportées chez 17,9 % (grade ≥ 3 ; 6,5 %) des patients et des infections au CMV ont été rapportées chez 32,3 % (grade ≥ 3 ; 11,4 %) des patients. Une infection par CMV avec atteinte des organes a été observée chez un très petit nombre de patients ; une colite à CMV, une entérite à CMV et une infection gastro-intestinale par le CMV de tout grade ont été rapportées chez respectivement quatre, deux et un patient. Des événements de sepsis, incluant un choc septique, de tout grade ont été rapportés chez 25,4 % (grade ≥ 3 ; 21,9 %) des patients. Des infections des voies urinaires et des sepsis ont été rapportés avec une fréquence plus faible chez les patients pédiatriques atteints de GvHD aiguë (9,8 % chacun) en comparaison avec les patients adultes et adolescents. Des infections au CMV ont été rapportées chez 31,4 % des patients pédiatriques (grade 3 ; 5,9 %).

Dans l'étude de phase 3 chez les patients atteints de GvHD chronique (REACH3), durant la *période comparative*, des infections des voies urinaires ont été rapportées chez 8,5 % (grade ≥ 3 ; 1,2 %) des patients du bras ruxolitinib comparé aux 6,3 % (grade ≥ 3 ; 1,3 %) du bras meilleur traitement disponible. Une infection par le virus BK a été rapportée chez 5,5 % (grade ≥ 3 ; 0,6 %) des patients du bras ruxolitinib comparé aux 1,3 % du bras meilleur traitement disponible. Des infections au CMV ont été rapportées chez 9,1 % (grade ≥ 3 ; 1,8 %) des patients du bras ruxolitinib comparé aux 10,8 % (grade ≥ 3 ; 1,9 %) du bras meilleur traitement disponible. Des événements de sepsis ont été rapportés chez 2,4 % (grade ≥ 3 ; 2,4 %) des patients du bras ruxolitinib comparé aux 6,3 % (grade ≥ 3 ; 5,7 %) du bras meilleur traitement disponible. Au cours du *suivi étendu* des patients traités par ruxolitinib, des infections des voies urinaires et des infections par le virus BK ont été rapportées chez respectivement 9,3 % (grade ≥ 3 ; 1,3 %) et 4,9 % (grade ≥ 3 ; 0,4 %) des patients. Des infections par le CMV et des événements de sepsis ont été rapportés chez respectivement 8,8 % (grade ≥ 3 ; 1,3 %) et 3,5 % (grade ≥ 3 ; 3,5 %) des patients. Chez les patients pédiatriques atteints de GvHD chronique, des infections des voies urinaires ont été rapportées chez 5,5 % (grade 3 ; 1,8 %) des patients et une

infection par le virus BK a été rapportée chez 1,8 % (aucun grade ≥ 3) des patients. Des infections au CMV ont été rapportées chez 7,3 % (aucun grade ≥ 3) des patients.

Elévation de la lipase

Durant la période randomisée de l'étude RESPONSE, l'aggravation des valeurs de la lipase était plus importante dans le bras ruxolitinib que dans le bras contrôle, principalement en raison des différences pour les élévations de grade 1 (18,2% versus 8,1%). Les élévations de grade ≥ 2 étaient similaires entre les deux bras de traitement. Dans l'étude RESPONSE 2, les fréquences étaient comparables entre le bras ruxolitinib et le bras contrôle (10,8% versus 8%). Au cours du suivi à long terme des études de phase 3 dans la PV, des élévations des valeurs de la lipase de grade 3 et de grade 4 ont été rapportées chez 7,4% et 0,9% des patients. Aucun signe ou symptôme concomitant de pancréatite avec élévation des valeurs de la lipase n'a été rapporté chez ces patients.

Dans les études de phase 3 dans la MF, des valeurs élevées de la lipase ont été rapportées chez 18,7% et 19,3% des patients dans les bras ruxolitinib contre respectivement 16,6% et 14,0% dans les bras contrôle des études COMFORT-I et COMFORT-II. Aucun signe ou symptôme concomitant de pancréatite n'a été rapporté chez les patients présentant des valeurs élevées de la lipase.

Durant la *période comparative* de l'étude de phase 3 chez les patients atteints de GvHD aiguë (REACH2), l'apparition ou l'aggravation de valeurs anormales de lipase ont été rapportées chez 19,7 % des patients du bras ruxolitinib comparé aux 12,5 % du bras meilleur traitement disponible, les élévations de grade 3 (3,1 % versus 5,1 %) et de grade 4 (0 % versus 0,8 %) correspondantes étaient similaires. Au cours du *suivi étendu* des patients traités par ruxolitinib, des valeurs élevées de la lipase ont été rapportées chez 32,2 % des patients ; des grades 3 et 4 ayant été rapportés chez respectivement 8,7 % et 2,2 % des patients. Une élévation de la lipase a été rapportée chez 20,4 % des patients pédiatriques (grade 3 et 4 : respectivement 8,5 % et 4,1 %).

Durant la *période comparative* de l'étude de phase 3 chez les patients atteints de GvHD chronique (REACH3), l'apparition ou l'aggravation de valeurs anormales de lipase ont été rapportées chez 32,1 % des patients du bras ruxolitinib comparé aux 23,5 % du bras meilleur traitement disponible, les élévations de grade 3 (10,6 % versus 6,2 %) et de grade 4 (0,6 % versus 0 %) correspondantes étaient similaires. Au cours du *suivi étendu* des patients traités par ruxolitinib, des valeurs élevées de la lipase ont été rapportées chez 35,9 % des patients ; des grades 3 et 4 ayant été rapportés chez respectivement 9,5 % et 0,4 % des patients. Une élévation de la lipase a été rapportée avec une fréquence plus faible (20,4 % ; grade 3 et 4 : respectivement 3,8 % et 1,9 %) chez les patients pédiatriques.

Elévation de la pression artérielle systolique

Dans les études cliniques pivots de phase III chez les patients atteints de MF, une élévation de la pression artérielle systolique d'au moins 20 mmHg par rapport à la valeur initiale a été enregistrée chez 31,5 % des patients lors d'au moins une visite *versus* 19,5 % des patients recevant le produit témoin. Dans l'étude COMFORT-I (patients atteints de MF), l'élévation moyenne de la PA systolique par rapport à la valeur initiale a été de 0 à 2 mmHg sous ruxolitinib *versus* une baisse de 2 à 5 mmHg dans le groupe placebo. Dans l'étude COMFORT-II, les valeurs moyennes ont montré peu de différence entre les patients traités par le ruxolitinib et les patients atteints de MF recevant le produit témoin.

Durant la période de randomisation de l'étude pivot chez les patients atteints de PV, l'élévation moyenne de la pression artérielle systolique a été de 0,65 mmHg dans le bras ruxolitinib *versus* une baisse de 2 mmHg dans le bras BAT.

Populations spéciales

Patients pédiatriques

La sécurité a été analysée sur un total de 106 patients âgés de 2 à < 18 ans atteints de GvHD : 51 patients (45 patients dans REACH4 et 6 patients dans REACH2) dans les études sur la GvHD aiguë et 55 patients (45 patients dans REACH5 et 10 patients dans REACH3) dans les études sur la GvHD chronique. Le profil de sécurité observé chez les patients pédiatriques ayant reçu un traitement avec ruxolitinib était similaire à celui observé chez les patients adultes.

Personnes âgées

La sécurité a été analysée sur un total de 29 patients dans l'étude REACH2 et 25 patients dans l'étude REACH3, âgés de > 65 ans et traités par ruxolitinib. Dans l'ensemble, aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié et le profil de sécurité chez les patients âgés > 65 ans est généralement cohérent avec celui des patients âgés de 18 à 65 ans.

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](#).

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage par Jakavi. Des doses uniques allant jusqu'à 200 mg ont été administrées avec une tolérance aiguë acceptable. L'administration répétée de doses supérieures à la dose recommandée est associée à une augmentation de l'insuffisance médullaire incluant leucopénie, anémie et thrombopénie. Un traitement de soutien approprié doit être administré.

L'hémodialyse n'est pas susceptible d'améliorer l'élimination du ruxolitinib.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques, inhibiteurs de protéines kinases, Code ATC : L01EJ01

Mécanisme d'action

Le ruxolitinib est un inhibiteur sélectif des Janus kinases (JAK) JAK1 et JAK2 (valeurs CI_{50} de respectivement 3,3 nm et 2,8 nm pour les enzymes JAK1 et JAK2). Ces enzymes sont impliquées dans la signalisation de différents facteurs de croissance et cytokines qui sont importants pour l'hématopoïèse et la fonction immunitaire.

La MF et la PV sont des néoplasies myéloprolifératives connues pour être associées à une dérégulation de la signalisation JAK1 et JAK2. On pense que la base de cette dérégulation inclut des taux élevés de cytokines circulantes qui activent la voie JAK/STAT, des mutations activatrices telles que JAK2-V617F et l'inactivation de mécanismes régulateurs négatifs. Une dérégulation de la signalisation JAK est observée chez les patients atteints de MF, quel que soit le statut mutationnel JAK2-V617F. Des mutations activatrices de JAK2 (V617F ou exon 12) sont retrouvées chez plus de 95 % des patients atteints de PV.

Le ruxolitinib inhibe la signalisation JAK/STAT et la prolifération cellulaire de modèles de cellules d'hémopathies malignes dépendantes des cytokines, ainsi que des cellules Ba/F3 rendues indépendantes des cytokines en exprimant la protéine mutée JAK2V617F, avec des CI_{50} de 80 à 320 nm.

Les voies de signalisation JAK-STAT jouent un rôle dans la régulation du développement, de la prolifération, et de l'activation de plusieurs types de cellules immunitaires importantes pour la pathogenèse de la GvHD.

Effets pharmacodynamiques

Le ruxolitinib inhibe la phosphorylation de STAT3 induite par les cytokines dans le sang total des volontaires sains, des patients atteints de MF et des patients atteints de PV. Chez des volontaires sains et des patients atteints de MF, l'inhibition de la phosphorylation de STAT3 par le ruxolitinib a été maximale 2 heures après l'administration et elle est revenue à des valeurs proches des valeurs initiales en 8 heures, ce qui indique l'absence d'accumulation de la molécule mère ou des métabolites actifs.

Chez les patients atteints de MF, les élévations initiales des marqueurs inflammatoires associés aux symptômes constitutionnels tels que le TNF α , l'IL-6 et la CRP ont diminué après le traitement par le ruxolitinib. Les patients atteints de MF ne sont pas devenus réfractaires aux effets pharmacodynamiques du ruxolitinib au cours du temps. De même, les patients atteints de PV présentaient des élévations initiales des marqueurs inflammatoires, qui ont diminué après le traitement par ruxolitinib.

Une étude approfondie de l'intervalle QT chez des volontaires sains, n'a pas montré de signes d'un effet sur l'allongement du QT/QTc par le ruxolitinib après administration de doses uniques allant jusqu'à la dose supratherapeutique de 200 mg, ce qui indique que le ruxolitinib n'a pas d'effet sur la repolarisation cardiaque.

Efficacité et sécurité cliniques

Myélofibrose

Deux études de phase III randomisées (COMFORT-I et COMFORT-II) ont été menées chez des patients atteints de MF (MF primitive, MF secondaire à une maladie de Vaquez ou MF secondaire à une thrombocythémie essentielle). Dans les deux études, les patients présentaient une splénomégalie palpable de plus de 5 cm en dessous du rebord costal et une classification pronostique de risque intermédiaire-2 ou élevé selon les critères de consensus de l'*International Working Group* (IWG). La dose initiale de Jakavi était basée sur la numération plaquettaire. Les patients dont les taux de plaquettes étaient $\leq 100\,000/\text{mm}^3$ n'étaient pas éligibles pour le recrutement dans les études COMFORT mais 69 patients ont été recrutés dans l'étude EXPAND, une étude de Phase Ib, ouverte, de détermination de la dose chez les patients atteints de MF (MF primaire, MF secondaire à la maladie de Vaquez ou MF secondaire à la thrombocythémie essentielle) et des taux de plaquettes initiaux $\geq 50\,000$ et $< 100\,000/\text{mm}^3$.

COMFORT-I était une étude randomisée en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, menée chez 309 patients qui étaient réfractaires ou n'étaient pas candidats au traitement disponible. Le critère d'efficacité principal était le pourcentage de patients obtenant à la semaine 24 une réduction $\geq 35\%$ du volume de la rate, mesuré par Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) ou Tomodensitométrie (TDM), par rapport au début de l'étude.

Les critères secondaires étaient la durée du maintien d'une réduction $\geq 35\%$ du volume de la rate par rapport au début de l'étude, le pourcentage de patients présentant une réduction $\geq 50\%$ du score total de symptômes, les modifications des scores totaux de symptômes à la semaine 24 par rapport au score initial, évalué à l'aide du carnet patient *Myelofibrosis Symptom Assessment Form* (MFSAF) v2.0 modifié et la survie globale.

COMFORT-II était une étude randomisée en ouvert menée chez 219 patients. Les patients ont été randomisés selon un rapport 2/1 pour recevoir ruxolitinib ou le meilleur traitement disponible (BAT - *Best available therapy*). Dans le groupe BAT, 47 % des patients ont reçu de l'hydroxyurée et 16 % des corticoïdes. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était le pourcentage de patients obtenant à la semaine 48 une réduction $\geq 35\%$ du volume de la rate, mesuré par IRM ou TDM, par rapport au début de l'étude.

Les critères secondaires incluaient le pourcentage de patients obtenant une réduction $\geq 35\%$ du volume de la rate à la semaine 24 par rapport au début de l'étude et la durée du maintien d'une réduction $\geq 35\%$ par rapport au volume initiale de la rate.

Dans les études COMFORT-I et COMFORT-II, les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales des patients étaient comparables entre les groupes de traitement.

Tableau 8 Pourcentage de patients ayant obtenu une réduction ≥ 35 % du volume de la rate par rapport au début de l'étude à la semaine 24 dans l'étude COMFORT-I et à la semaine 48 dans l'étude COMFORT-II (ITT)

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Jakavi (N = 155)	Placebo (N = 153)	Jakavi (N = 144)	Meilleur traitement disponible (N = 72)
Temps d'évaluation	Semaine 24		Semaine 48	
Nombre (%) de patients présentant une réduction ≥ 35 % du volume de la rate	65 (41,9)	1 (0,7)	41 (28,5)	0
Intervalles de confiance à 95 %	34,1 - 50,1	0 - 3,6	21,3 - 36,6	0,0 - 5,0
Valeur <i>P</i>	< 0,0001		< 0,0001	

Un pourcentage significativement plus élevé de patients du groupe Jakavi a obtenu une réduction ≥ 35 % du volume de la rate par rapport au début de l'étude (Tableau 8), quel que soit le statut mutationnel JAKV617F (Tableau 9) ou le sous-type de la maladie (MF primitive, MF secondaire à une maladie de Vaquez, MF secondaire à une thrombocythémie essentielle).

Tableau 9 Pourcentage de patients ayant obtenu une réduction ≥ 35 % du volume de la rate par rapport au début de l'étude en fonction du statut mutationnel JAK (population évaluable pour la tolérance)

	COMFORT-I				COMFORT-II			
	Jakavi		Placebo		Jakavi		Meilleur traitement disponible	
Statut mutationnel JAK	Positif (N = 113) n (%)	Négatif (N = 40) n (%)	Positif (N = 121) n (%)	Négatif (N = 27) n (%)	Positif (N = 110) n (%)	Négatif (N = 35) n (%)	Positif (N = 49) n (%)	Négatif (N = 20) n (%)
Nombre (%) de patients présentant une réduction ≥ 35 % du volume de la rate	54 (47,8)	11 (27,5)	1 (0,8)	0	36 (32,7)	5 (14,3)	0	0
Temps d'évaluation	Après 24 semaines				Après 48 semaines			

La probabilité de maintenir la réponse obtenue sur la rate (réduction ≥ 35 %) sous Jakavi pendant au moins 24 semaines a été de 89 % dans l'étude COMFORT-I et de 87 % dans l'étude COMFORT-II ; la probabilité de maintenir la réponse obtenue sur la rate pendant au moins 48 semaines a été de 52 % dans l'étude COMFORT-II.

Dans l'étude COMFORT-I, 45,9 % des sujets du groupe Jakavi ont obtenu une amélioration ≥ 50 % du score total de symptômes à la semaine 24 par rapport au début de l'étude (évalué à l'aide du carnet patient MFSAF v2.0), contre 5,3 % des sujets du groupe placebo ($p < 0,0001$ en utilisant le test du

Chi²). La variation moyenne de l'état de santé général à la semaine 24, évalué au moyen du questionnaire EORTC QLQ C30, était de +12,3 pour Jakavi et de -3,4 pour le placebo ($p < 0,0001$).

Dans l'étude COMFORT-I, après un suivi médian de 34,3 mois, le taux de mortalité chez les patients randomisés dans le bras ruxolitinib était de 27,1 % contre 35,1 % chez les patients randomisés dans le bras placebo ; HR 0,687 ; IC 95 % : 0,459 - 1,029 ; $p = 0,0668$.

Dans l'étude COMFORT-I, après un suivi médian de 61,7 mois, le taux de mortalité chez les patients randomisés dans le bras ruxolitinib était de 44,5 % (69 patients sur 155) versus 53,2 % (82 sur 154) chez les patients randomisés dans le groupe placebo. Une réduction de 31% du risque de décès a été observée dans le bras ruxolitinib comparé au bras placebo (HR 0,69 ; IC 95 % : 0,50 - 0,96 ; $p = 0,025$).

Dans l'étude COMFORT-II, après un suivi médian de 34,7 mois, le taux de mortalité chez les patients randomisés dans le bras ruxolitinib était de 19,9 % contre 30,1 % chez les patients randomisés dans le bras meilleur traitement disponible (BAT) ; HR 0,48 ; IC 95 % : 0,28 - 0,85 ; $p = 0,009$. Dans les deux études, les taux de mortalité moins élevés constatés dans le bras ruxolitinib étaient principalement liés aux résultats obtenus dans les sous-groupes myélofibrose secondaire à la maladie de Vaquez et myélofibrose secondaire à la thrombocyémie essentielle.

Dans l'étude COMFORT-II, après un suivi médian de 55,9 mois, le taux de mortalité chez les patients randomisés dans le bras ruxolitinib était de 40,4 % (59 patients sur 146) versus 47,9 % (35 patients sur 73) chez les patients randomisés dans le bras meilleur traitement disponible (BAT). Une réduction de 33 % du risque de décès a été observée dans le bras ruxolitinib comparé au bras BAT (HR 0,67 ; IC 95 % : 0,44 - 1,02 ; $p = 0,062$).

Maladie de Vaquez

Une étude de phase 3 (RESPONSE) randomisée, en ouvert, contrôlée versus traitement actif a été menée chez 222 patients atteints de PV résistants ou intolérants à l'hydroxyurée, définis sur la base des critères publiés par le groupe de travail international ELN (European LeukemiaNet). 110 patients ont été randomisés dans le bras ruxolitinib et 112 patients dans le bras BAT. La dose initiale de Jakavi était de 10 mg deux fois par jour. Les doses ont ensuite été adaptées pour chaque patient en fonction de la tolérance et de l'efficacité, avec une dose maximale de 25 mg deux fois par jour. Le meilleur traitement disponible était choisi par l'investigateur individuellement pour chaque patient et incluait : l'hydroxyurée (59,5 %), l'interféron/interféron pégylé (11,7 %), l'anagrélide (7,2 %), le pipobroman (1,8 %) et l'observation (15,3 %).

Les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales des patients étaient comparables entre les deux bras de traitement. L'âge médian était de 60 ans (compris entre 33 et 90 ans). Les patients du bras ruxolitinib présentaient un diagnostic de PV depuis une durée médiane de 8,2 ans et avaient précédemment reçu de l'hydroxyurée pendant une durée médiane d'environ 3 ans. La plupart des patients (>80 %) avait subi au moins deux phlébotomies au cours des 24 semaines précédant la sélection. Les données comparatives concernant la survie à long terme et l'incidence des complications de la maladie ne sont pas disponibles.

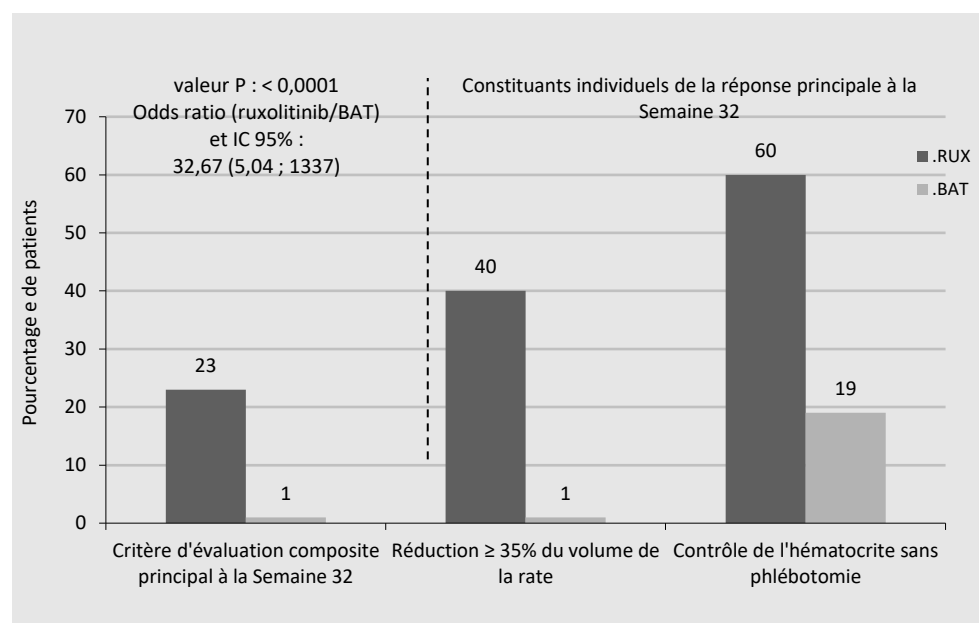
Le critère d'évaluation principal composite était la proportion de patients obtenant à la fois une non-éligibilité à la phlébotomie (contrôle de l'hématocrite - HCT) et une réduction ≥ 35 % du volume de la rate entre le début de l'étude et la semaine 32. L'éligibilité à la phlébotomie était définie comme un HCT confirmé > 45 %, c'est-à-dire au moins 3 points de pourcentage plus élevée que l'HCT obtenu au début de l'étude ou un HCT confirmé > 48 %, selon la valeur la plus faible. Les principaux critères d'évaluation secondaires incluaient la proportion de patients obtenant le critère d'évaluation principal et ne présentant toujours pas de progression à la semaine 48, ainsi que la proportion de patients obtenant une rémission hématologique complète à la semaine 32.

L'étude a atteint son objectif principal et une proportion plus élevée de patients du groupe Jakavi a obtenu le critère d'évaluation principal composite et chacun de ses composants individuels. Un nombre significativement plus élevé de patients traités par Jakavi (23 %) a obtenu une réponse primaire ($p < 0,0001$) comparativement au meilleur traitement disponible (0,9 %). Le contrôle de

l'hématocrite a été obtenu chez 60 % des patients du bras Jakavi, contre 18,8 % du bras BAT, et une réduction ≥ 35 % du volume de la rate a été obtenue chez 40 % des patients du bras Jakavi contre 0,9 % des patients du bras BAT (Figure 1).

Les deux principaux critères d'évaluation secondaires étaient également atteints. La proportion de patients obtenant une rémission hématologique complète était de 23,6 % sous Jakavi contre 8,0 % sous BAT ($p = 0,0013$) et la proportion de patients obtenant une réponse primaire durable à la semaine 48 était de 20 % sous Jakavi et 0,9 % sous le meilleur traitement disponible ($p < 0,0001$).

Figure 1 Patients atteignant le critère d'évaluation principal et les composants du critère d'évaluation principal à la semaine 32



Le poids des symptômes a été évalué en utilisant le carnet patient électronique du score total de symptômes MPN-SAF, qui consistait en 14 questions. À la semaine 32, 49 % et 64 % des patients traités par ruxolitinib ont respectivement obtenu une réduction ≥ 50 % de TSS-14 et de TSS-5, contre seulement 5 % et 11 % des patients sous le meilleur traitement disponible.

La perception du bénéfice du traitement a été mesurée en utilisant le questionnaire PGIC (Patient Global Impression of Change – impression globale de changement par le patient). 66 % des patients traités par ruxolitinib contre 19 % des patients traités par BAT ont indiqué une amélioration dès quatre semaines après le début du traitement. L'amélioration de la perception du bénéfice du traitement était également supérieure chez les patients traités par ruxolitinib à la semaine 32 (78 % *versus* 33 %).

Des analyses additionnelles de l'étude RESPONSE évaluant la durée de réponse ont été menées à la semaine 80 et à la semaine 256 après randomisation. Parmi les 25 patients ayant atteint une réponse primaire à la semaine 32, 3 patients avaient ensuite progressé à la semaine 80 et 6 patients à la semaine 256. La probabilité de maintien de la réponse de la semaine 32 jusqu'à la semaine 80 et 256 était respectivement de 92% et 74% (voir Tableau 10).

Tableau 10 Maintien de la réponse primaire dans l'étude RESPONSE

	Semaine 32	Semaine 80	Semaine 256
Réponse primaire atteinte à la semaine 32* n/N (%)	25/110 (23%)	n/a	n/a
Patients ayant maintenu leur réponse primaire	n/a	22/25	19/25
Probabilité de maintien de la réponse primaire	n/a	92%	74%
* Selon le critère de jugement composite de la réponse primaire : non éligibilité à la phlébotomie (contrôle de l'hématocrite) et réduction $\geq 35\%$ du volume de la rate par rapport à la valeur initiale. n/a: non applicable			

Une deuxième étude de phase 3b, randomisée, en ouvert, contrôlée versus traitement actif (RESPONSE 2) a été menée chez 149 patients atteints de PV qui étaient résistants ou intolérants à l'hydroxyurée mais ne présentant pas de splénomégalie palpable. Le critère primaire définit par la proportion de patients (non-éligibles à la phlébotomie) ayant obtenu un contrôle de l'HCT à la semaine 28 a été atteint (62,2% dans le bras Jakavi contre 18,7% dans le bras BAT). Le principal critère secondaire définit comme la proportion de patients ayant obtenu une rémission hématologique complète à la semaine 28 a lui aussi été atteint (23,0% dans le bras Jakavi contre 5,3% dans le bras BAT).

Maladie du greffon contre l'hôte

Deux études randomisées de phase 3, ouvertes, multicentriques ont été menées pour étudier Jakavi chez des patients de 12 ans et plus présentant une GvHD aiguë (REACH2) et une GvHD chronique (REACH3) après une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques (allo-CSH) et une réponse insuffisante aux corticostéroïdes et/ou à d'autres traitements systémiques. La dose initiale de Jakavi était de 10 mg deux fois par jour.

Maladie du greffon contre l'hôte aiguë

Dans l'étude REACH2, 309 patients de grade II à IV réfractaire aux corticostéroïdes, présentant une GvHD aiguë ont été randomisés selon un ratio de 1:1 pour recevoir Jakavi ou le meilleur traitement disponible. Les patients ont été stratifiés selon la sévérité de la GvHD aiguë au moment de la randomisation. Un état réfractaire aux corticostéroïdes a été défini comme une progression de la maladie après au moins 3 jours de traitement, l'absence de réponse après 7 jours de traitement ou l'impossibilité de réduire la dose de corticostéroïdes.

Le meilleur traitement disponible a été choisi par l'investigateur au cas par cas et incluait globuline anti-thymocyte (GAT), photophérèse extracorporelle (PEC), cellules stromales mésenchymateuses (CSM), méthotrexate (MTX) à faible dose, mycophénolate mofétil (MMF), inhibiteurs de mTOR (évérolimus ou sirolimus), étanercept, ou infliximab.

En plus de Jakavi ou du meilleur traitement disponible, les patients pouvaient avoir reçu un traitement de soutien standard pour greffe de cellules souches allogéniques incluant des médicaments anti-infectieux et une transfusion de soutien. Le ruxolitinib a été ajouté à l'utilisation continue de corticostéroïdes et/ou des inhibiteurs de la calcineurine (ICNs) comme la cyclosporine ou le tacrolimus et/ou des traitements par corticostéroïdes topiques ou par inhalation, conformément aux directives de l'établissement.

Les patients ayant reçu un traitement systémique antérieur autre que les corticostéroïdes et les ICN pour la GvHD aiguë pouvaient être éligibles à l'inclusion dans l'étude. En plus des corticostéroïdes et

des ICN, les médicaments systémiques antérieurs pour la GvHD aiguë ne pouvaient être poursuivis que s'ils étaient utilisés pour la prophylaxie de la GvHD aiguë (c'est-à-dire commencé avant le diagnostic de GvHD aiguë) conformément à la pratique médicale courante.

Les patients sous le meilleur traitement disponible pouvaient passer au ruxolitinib après le jour 28 s'ils répondaient aux critères suivants :

- N'ont pas répondu à la définition du critère principal de réponse (réponse complète [RC] ou réponse partielle [RP]) au jour 28 ; OU
- Ont perdu la réponse par la suite et ont répondu aux critères de progression, de réponse mixte ou d'absence de réponse, nécessitant un nouveau traitement immunosuppresseur systémique supplémentaire pour la GvHD aiguë, ET
- N'a pas présenté de signes/symptômes de GvHD chronique.

Une diminution de la dose de Jakavi a été autorisée après la visite du jour 56 pour les patients répondant au traitement.

Les caractéristiques démographiques et pathologiques à l'état initial étaient équilibrées entre les deux bras de traitement. L'âge médian était de 54 ans (compris entre 12 et 73 ans). L'étude a inclus 2,9 % d'adolescents, 59,2 % de patients de sexe masculin et 68,9 % de patients caucasiens. La majorité des patients inclus présentaient une pathologie maligne sous-jacente.

La sévérité de la GvHD aiguë était de grade II chez 34 % et 34 %, de grade III chez 46 % et 47 %, et de grade IV chez 20 % et 19 % des bras Jakavi et meilleur traitement disponible, respectivement.

Les causes de la réponse insuffisante des patients aux corticostéroïdes dans les bras Jakavi et meilleur traitement disponible ont été i) échec à obtenir une réponse après 7 jours de traitement par corticostéroïdes (46,8 % et 40,6 %, respectivement), ii) échec de la diminution des corticostéroïdes (30,5 % et 31,6 %, respectivement) ou iii) progression de la pathologie après 3 jours de traitement (22,7 % et 27,7 %, respectivement).

Parmi tous les patients, les organes les plus fréquemment atteints par la GvHD aiguë étaient la peau (54,0 %) et la partie inférieure du tractus gastro-intestinal (68,3 %). Dans le bras Jakavi, plus de patients ont présentés des atteintes de la peau (60,4 %) et du foie (23,4 %) dues à la GvHD aiguë que dans le bras meilleur traitement disponible (peau : 47,7 % et foie : 16,1 %).

Les traitements systémiques antérieurs de la GvHD aiguë les plus fréquemment utilisés étaient des corticostéroïdes + ICNs (49,4 % dans le bras Jakavi et 49,0 % dans le bras meilleur traitement disponible).

Le critère d'évaluation principal était le taux de réponse global (TRG) au jour 28, défini comme étant la proportion de patients de chaque bras ayant une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP) sans que des traitements systémiques supplémentaires soient nécessaires en raison d'une progression plus précoce, d'une réponse mixte ou d'une absence de réponse basée sur l'évaluation de l'investigateur, suivant les critères de Harris et al. (2016).

Le principal critère d'évaluation secondaire était la proportion de patients ayant atteint une RC ou une RP au jour 28 et ayant maintenu une RC ou une RP au jour 56.

REACH2 a atteint son objectif principal. Le TRG au jour 28 du traitement a été plus élevé dans le bras Jakavi (62,3 %) comparé au bras meilleur traitement disponible (39,4 %). Il y a eu une différence statistiquement significative entre les bras de traitement (test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié $p < 0,0001$, bilatéral, OR : 2,64 ; IC 95 % : 1,65 - 4,22).

Il y a aussi eu une proportion plus élevée de répondeurs complets dans le bras Jakavi (34,4 %) comparé au bras meilleur traitement disponible (19,4 %).

Le TRG au jour 28 était de 76 % pour la GvHD de grade II, 56 % pour la GvHD de grade III, et 53 % pour la GvHD de grade IV dans le bras Jakavi, et de 51 % pour la GvHD de grade II, 38 % pour la GvHD de grade III, et 23 % pour la GvHD de grade IV dans le bras meilleur traitement disponible.

Parmi les patients non répondeurs au jour 28 dans les bras Jakavi et meilleur traitement disponible, 2,6 % et 8,4 % présentaient une progression de la maladie, respectivement.

Les résultats globaux sont présentés dans le Tableau 11.

Tableau 11 Taux de réponse global au jour 28 dans REACH2

	Jakavi N=154		Meilleur traitement disponible N=155	
	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%
Réponse globale	96 (62,3)	54,2 - 70,0	61 (39,4)	31,6 - 47,5
OR (IC 95%)	2,64 (1,65 - 4,22)			
Valeur p (bilatéral)	p < 0.0001			
Réponse complète	53 (34,4)		30 (19,4)	
Réponse partielle	43 (27,9)		31 (20,0)	

L'étude a atteint son principal critère d'évaluation secondaire basé sur l'analyse des données primaires. Le TRG durable au jour 56 était de 39,6 % (IC 95 % : 31,8 - 47,8) dans le bras Jakavi et de 21,9 % (IC 95 % : 15,7 - 29,3) dans le bras meilleur traitement disponible. Il y avait une différence statistiquement significative entre les deux bras de traitement (OR : 2,38 ; IC 95 % : 1,43 - 3,94 ; p=0,0007). La proportion de patients avec RC était de 26,6 % dans le bras Jakavi, contre 16,1 % dans le bras meilleur traitement disponible. Au total, 49 patients (31,6 %) à l'origine randomisés dans le bras meilleur traitement disponible sont passés dans le bras Jakavi.

Maladie du greffon contre l'hôte chronique

Dans REACH3, 329 patients présentant une GvHD chronique modérée ou sévère réfractaire aux corticostéroïdes ont été randomisés selon un ratio de 1:1 entre Jakavi ou le meilleur traitement disponible. Les patients ont été stratifiés selon la sévérité de la GvHD chronique au moment de la randomisation. Un état réfractaire aux corticostéroïdes a été déterminé lorsque les patients ne présentaient pas de réponse ou une progression de la maladie après 7 jours, ou une persistance de la maladie pendant 4 semaines ou un échec de réduction de la dose de corticostéroïde à deux reprises.

Le meilleur traitement disponible a été choisi par l'investigateur au cas par cas et incluait photophérèse extracorporelle (PEC), méthotrexate (MTX) à faible dose, mycophénolate mofétil (MMF), inhibiteurs de mTOR (évérolimus ou sirolimus), infliximab, rituximab, pentostatine, imatinib ou ibrutinib.

En plus de Jakavi ou du meilleur traitement disponible, les patients pouvaient avoir reçu un traitement de soutien standard pour la greffe de cellules souches allogéniques incluant des médicaments anti-infectieux et une transfusion de soutien. La poursuite de l'utilisation des corticostéroïdes et des ICNs comme la cyclosporine ou le tacrolimus et les traitements par corticostéroïdes topiques ou par inhalation était autorisée conformément aux directives de l'établissement.

Les patients ayant reçu un traitement systémique antérieur autre que les corticostéroïdes et/ou les ICN pour la GvHD chronique pouvaient être éligibles à l'inclusion dans l'étude. En plus des corticostéroïdes et des ICN, les médicaments systémiques antérieurs pour la GvHD chronique ne pouvaient être poursuivis que s'ils étaient utilisés pour la prophylaxie de la GvHD chronique (c'est-à-dire commencé avant le diagnostic de GvHD chronique) conformément à la pratique médicale courante.

Les patients sous le meilleur traitement disponible peuvent passer au ruxolitinib au jour 169 et par la suite en cas de progression de la maladie, de réponse mixte, ou de réponse inchangée, en raison de la toxicité du meilleur traitement disponible, ou en raison d'une poussée de GvHD chronique.

L'efficacité chez les patients qui passent d'une GvHD aiguë active à une GvHD chronique sans diminuer les corticostéroïdes et tout autre traitement systémique est inconnue. L'efficacité dans la GvHD aiguë ou chronique après une perfusion de lymphocytes du donneur (DLI) et chez les patients qui n'ont pas toléré le traitement par stéroïdes est inconnue.

Une diminution de la dose de Jakavi était autorisée après la visite du jour 169.

Les caractéristiques démographiques et pathologiques à l'état initial étaient équilibrées entre les deux bras de traitement. L'âge médian était de 49 ans (compris entre 12 et 76 ans) L'étude a inclus 3,6 % d'adolescents, 61,1 % de patients de sexe masculin et 75,4 % de patients caucasiens. La majorité des patients inclus présentaient une pathologie maligne sous-jacente.

La sévérité de la GvHD chronique réfractaire aux corticostéroïdes lors du diagnostic était équilibrée entre les deux bras de traitement, avec 41 % et 45 % modérés, et 59 % et 55 % sévères dans les bras Jakavi et meilleur traitement disponible, respectivement.

La réponse insuffisante des patients aux corticostéroïdes dans le bras Jakavi et meilleur traitement disponible a été caractérisée par i) une absence de réponse ou une progression de la maladie après traitement par corticostéroïdes pendant au moins 7 jours à 1 mg/kg/jour d'équivalents de prednisone (37,6 % et 44,5 %, respectivement), ii) persistance de la maladie après 4 semaines à 0,5 mg/kg/jour (35,2 % et 25,6 %), ou iii) dépendance aux corticostéroïdes (27,3 % et 29,9 %, respectivement).

Sur l'ensemble des patients, 73 % et 45 % présentaient une atteinte cutanée et pulmonaire dans le bras Jakavi, comparé à 69 % et 41 % dans le bras meilleur traitement disponible.

Les traitements antérieurs systémiques de la GvHD chronique les plus fréquemment utilisés étaient des corticostéroïdes seuls (43 % dans le bras Jakavi et 49 % dans le bras meilleur traitement disponible) et des corticostéroïdes + ICN (41 % dans le bras Jakavi et 42 % dans le bras meilleur traitement disponible).

Le critère d'évaluation principal était le TRG au jour 169, défini comme étant la proportion de patients de chaque bras ayant une RC ou une RP sans que des traitements systémiques supplémentaires soient nécessaires en raison d'une progression plus précoce, d'une réponse mixte ou d'une absence de réponse basée sur l'évaluation de l'investigateur suivant les critères des National Institute of Health (NIH).

Un critère principal d'évaluation secondaire était la survie sans échec (SSEC), critère d'évaluation composite de temps jusqu'à l'événement défini comme le temps écoulé entre randomisation et : i) rechute ou récurrence de la pathologie sous-jacente ou décès dû à la pathologie sous-jacente, ii) mortalité sans rechute, ou iii) ajout ou instauration d'un autre traitement systémique de la GvHD chronique.

REACH3 a atteint son objectif principal. Au moment de l'analyse primaire (date de clôture des données : 08-Mai-2020), le TRG à la semaine 24 a été plus élevée dans le bras Jakavi (49,7 %) comparé au bras meilleur traitement disponible (25,6 %). Il y a eu une différence statistiquement significative entre les bras de traitement (test de Cochrane-Mantel-Haenszel stratifié $p < 0,0001$, bilatéral, OR : 2,99 ; IC 95 % : 1,86 - 4,80). Les résultats sont présentés dans le Tableau 12.

Parmi les patients non répondeurs au jour 169 dans les bras Jakavi et meilleur traitement disponible, 2,4 % et 12,8 % présentaient une progression de la maladie, respectivement.

Tableau 12 Taux de réponse globale au jour 169 dans REACH3

	Jakavi N=165		Meilleur traitement disponible N=164	
	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%
Réponse globale	82 (49,7)	41,8 – 57,6	42 (25,6)	19,1 – 33,0
OR (IC95%)	2,99 (1,86 – 4,80)			
Valeur p (bilatéral)	p < 0.0001			
Réponse complète	11 (6,7)		5 (3,0)	
Réponse partielle	71 (43,0)		37 (22,6)	

Le critère d'évaluation secondaire clé, la SSEC, a démontré une réduction statistiquement significative de 63 % du risque de Jakavi versus le meilleur traitement disponible (HR : 0,370 ; IC 95 % : 0,268 - 0,510 ; p<0,0001). À 6 mois, la majorité des événements de SSEC ont été « ajout ou instauration d'un autre traitement systémique de la cGvHD » (la probabilité de cet événement était de 13,4 % versus 48,5 % pour les bras Jakavi et meilleur traitement disponible, respectivement). Les résultats pour « la rechute de la pathologie sous-jacente » et la mortalité sans rechute (MSR) étaient de 2,46 % versus 2,57 % et 9,19 % versus 4,46 % dans les bras Jakavi et meilleur traitement disponible, respectivement. Aucune différence d'incidences cumulées entre les bras de traitement n'a été observée en se concentrant seulement sur la MSR.

Population pédiatrique

L'Agence Européenne des Médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Jakavi dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la MF et de la PV. Chez les patients pédiatriques âgés de plus de 2 ans présentant une GvHD, la sécurité et l'efficacité de Jakavi sont soutenues par les preuves issues des études randomisées de phase 3 REACH2 et REACH3 ainsi que des études de phase 2 à un seul bras, en ouvert REACH4 et REACH5 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique). Le design à un seul bras n'isole pas la contribution du ruxolitinib à l'efficacité globale.

Maladie du greffon contre l'hôte aiguë

Dans REACH4, 45 patients pédiatriques atteints d'une GvHD aiguë de grade II à IV ont été traités par Jakavi en association à des corticostéroïdes +/- des ICNs afin d'évaluer la sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique de Jakavi. Les patients ont été inclus dans 4 groupes basés sur l'âge (Groupe 1 [≥ 12 ans à < 18 ans ; N=18], Groupe 2 [≥ 6 ans à < 12 ans ; N=12], Groupe 3 [≥ 2 ans à < 6 ans ; N=15] et Groupe 4 [≥ 28 jours à < 2 ans ; N=0]). Les posologies testées étaient 10 mg deux fois par jour pour le Groupe 1, 5 mg deux fois par jour pour le Groupe 2 et 4 mg/m² deux fois par jour pour le Groupe 3 et les patients ont été traités pendant 24 semaines ou jusqu'à l'arrêt du traitement. Chez les patients âgés de moins de 12 ans, Jakavi était administré soit sous forme de comprimé à 5 mg, soit sous forme de gélule/solution buvable.

Les patients ont été recrutés avec un statut de maladie réfractaire aux corticostéroïdes ou naïf de traitement. Les patients étaient considérés réfractaires aux corticostéroïdes selon les critères institutionnels ou selon la décision du médecin dans le cas où les critères institutionnels n'étaient pas disponibles et ils ne pouvaient pas avoir reçu plus d'un traitement systémique antérieur additionnel pour la GvHD aiguë, en plus des corticostéroïdes. Les patients étaient considérés comme naïfs de traitement lorsqu'ils n'avaient reçu aucun traitement systémique antérieur pour la GvHD aiguë (à l'exception d'un traitement corticostéroïde systémique antérieur d'une durée maximale de 72 heures à base de méthylprednisolone ou d'un équivalent après l'apparition de la GvHD aiguë). En plus de Jakavi, les patients étaient traités avec des corticostéroïdes systémiques et/ou un INC (cyclosporine ou tacrolimus) et des corticostéroïdes par voie topique étaient également autorisés conformément aux directives de l'établissement. Dans REACH4, 40 patients (88,9 %) ont reçu une administration concomitante d'ICNs. Les patients pouvaient aussi avoir reçu des soins de support standards suite à la greffe de cellules souches allogéniques, y compris des médicaments anti-infectieux et une transfusion. Jakavi devait être arrêté en cas de manque de réponse du traitement de la GvHD au jour 28.

Une diminution de la dose de Jakavi était autorisée après la visite du jour 56.

Les patients de sexe masculin et de sexe féminin représentaient respectivement 62,2 %, (n=28) et 37,8 % (n=17) des patients. Dans l'ensemble, 27 patients (60,0 %) avaient une pathologie maligne sous-jacente, le plus souvent une leucémie (26 patients, 57,8 %). Parmi les 45 patients pédiatriques inclus dans REACH4, 13 (28,9 %) étaient naïfs de traitement pour la GvHD aiguë et 32 (71,1 %) avaient une GvHD aiguë cortico réfractaire. A l'état initial, la GvHD aiguë était de grade II chez 64,4 % des patients, de grade III chez 26,7 % des patients et de grade IV chez 8,9 % des patients.

Le taux de réponse globale (TRG) au jour 28 (critère d'efficacité primaire) dans REACH4 était de 84,4 % (IC 90 % : 72,8 - 92,5) chez tous les patients, avec une RC chez 48,9 % des patients et une RP chez 35,6 % des patients. Concernant le statut des patients avant traitement, le TRG au jour 28 était de 90,6 % chez les patients cortico-réfractaires (CR).

Le taux de TRG durable au jour 56 (critère clé secondaire) mesuré par la proportion de patients ayant atteints une RC ou RP au jour 28 et ayant maintenu une RC ou RP au jour 56 était de 66,7 % chez tous les patients de REACH4 et de 68,8 % chez les patients CR.

Maladie du greffon contre l'hôte chronique

Dans REACH5, 45 patients pédiatriques atteints d'une GvHD chronique modérée à sévère ont été traités par Jakavi en association avec des corticostéroïdes +/- des ICNs afin d'évaluer la sécurité l'efficacité et la pharmacocinétique du traitement par Jakavi. Les patients ont été inclus dans 4 groupes basés sur l'âge (Groupe 1 ≥ 12 ans à < 18 ans ; N=22], Groupe 2 ≥ 6 ans à < 12 ans ; N=16], Groupe 3 ≥ 2 ans à < 6 ans ; N=7] et Groupe 4 ≥ 28 jours à < 2 ans ; N=0]). Les posologies testées étaient 10 mg deux fois par jour pour le Groupe 1, 5 mg deux fois par jour pour le Groupe 2 et 4 mg/m² deux fois par jour pour le Groupe 3 et les patients ont été traités pendant 39 cycles / 156 semaines ou jusqu'à l'arrêt du traitement. Chez les patients âgés de moins de 12 ans, Jakavi était administré soit sous forme de comprimés à 5 mg, soit sous forme de solution buvable.

Les patients ont été recrutés avec un statut de maladie réfractaire aux corticostéroïdes ou naïf de traitement. Les patients étaient considérés réfractaires aux corticostéroïdes selon les critères institutionnels ou selon la décision du médecin dans le cas où les critères institutionnels n'étaient pas disponibles et ils pouvaient avoir reçu un traitement systémique antérieur pour la GvHD chronique, en plus des corticostéroïdes. Les patients étaient considérés comme naïfs de traitement lorsqu'ils n'avaient reçu aucun traitement systémique antérieur pour la GvHD chronique (à l'exception d'un traitement corticostéroïde systémique antérieur d'une durée maximale de 72 heures à base de méthylprednisolone ou d'un équivalent après l'apparition de la GvHD chronique). En plus de Jakavi, les patients ont continué l'utilisation de corticostéroïdes systémiques et/ou d'INC (cyclosporine ou tacrolimus) et des corticostéroïdes par voie topique étaient également autorisés conformément aux directives de l'établissement. Dans REACH5, 23 patients (51,1 %) ont reçu une administration concomitante d'ICNs. Les patients pouvaient aussi avoir reçu des soins de support standards suite à la greffe de cellules souches allogéniques, y compris des médicaments anti-infectieux et une transfusion. Jakavi devait être arrêté en cas de manque de réponse du traitement de la GvHD au jour 169.

Une diminution de la dose de Jakavi était autorisée après la visite du jour 169.

Les patients de sexe masculin et de sexe féminin représentaient respectivement 64,4 %, (n=29) et 35,6 % (n=16) des patients, avec 30 patients (66,7 %) ayant un antécédant de pathologie maligne sous-jacente avant la transplantation, le plus souvent une leucémie (27 patients, 60,0 %).

Parmi les 45 patients pédiatriques inclus dans REACH5, 17 (37,8 %) étaient des patients naïfs de traitement pour la GvHD chronique et 28 (62,2 %) étaient des patients présentant une GvHD chronique CR. La maladie était sévère chez 62,2 % des patients et modérée chez 37,8 % des patients. Trente et un (68,9 %) patients avaient une atteinte cutanée, dix-huit (40 %) avaient une atteinte buccale et quatorze (31,1 %) avaient une atteinte pulmonaire.

Le TRG au jour 169 (critère principal d'efficacité) était de 40 % (IC 90 % : 27,7 - 53,3) chez l'ensemble des patients pédiatriques de REACH5 et de 39,3 % chez les patients CR.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le ruxolitinib est une molécule de classe I selon le système de classification biopharmaceutique (BCS - *Biopharmaceutical Classification System*) qui possède des caractéristiques de haute perméabilité, de haute solubilité et de dissolution rapide. Dans les études cliniques, le ruxolitinib est absorbé rapidement après une administration orale, la concentration plasmatique maximale (C_{\max}) étant atteinte en 1 heure environ. Sur la base d'une étude de *mass balance* chez l'homme, l'absorption orale du ruxolitinib sous forme du ruxolitinib ou des métabolites formés au cours du premier passage est d'au moins 95 %. La C_{\max} moyenne du ruxolitinib et l'exposition totale (ASC) augmentent proportionnellement dans un intervalle de doses uniques allant de 5 à 200 mg. Il n'a pas été observé de modification cliniquement pertinente de la pharmacocinétique du ruxolitinib après administration avec un repas à haute teneur en graisses : La C_{\max} moyenne a diminué modérément (24 %) tandis que l'ASC moyenne a été pratiquement identique (augmentation de 4 %).

Distribution

Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre est approximativement de 75 litres chez les patients atteints de MF et de PV, de 67,5 litres chez les patients adultes et adolescents atteints de GvHD aiguë et de 60,9 litres chez les patients adultes et adolescents atteints de GvHD chronique. Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre est approximativement de 30 litres chez les patients pédiatriques atteints de GvHD aiguë ou chronique et ayant une surface corporelle (SC) inférieure à 1 m². Aux concentrations cliniquement pertinentes de ruxolitinib, la liaison aux protéines plasmatiques, essentiellement à l'albumine, est d'environ 97 % *in vitro*. Une étude d'autoradiographie du corps entier chez le rat a montré que le ruxolitinib ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique.

Biotransformation

Le ruxolitinib est principalement métabolisé par le CYP3A4 (> 50 %), avec une contribution additionnelle du CYP2C9. La molécule mère est l'entité prédominante dans le plasma humain et représente environ 60 % des substances apparentées en circulation. Deux métabolites actifs majeurs, représentant 25 % et 11 % de l'ASC de la molécule mère, sont présents dans le plasma. L'activité pharmacologique de ces métabolites sur les JAK est inférieure de 50 % à 20 % à celle de la molécule mère. Le total de tous les métabolites actifs contribue à hauteur de 18 % à la pharmacodynamie globale du ruxolitinib. Aux concentrations cliniquement pertinentes, le ruxolitinib n'inhibe pas les CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4 et n'est pas un inducteur puissant du CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4 selon les études *in vitro*. Les données *in vitro* indiquent que le ruxolitinib peut inhiber la P-gp et la BCRP.

Élimination

Le ruxolitinib est principalement éliminé par métabolisme. La demi-vie d'élimination moyenne du ruxolitinib est d'environ 3 heures. Après administration d'une dose orale unique de ruxolitinib marqué au [¹⁴C] chez des volontaires sains adultes, le métabolisme a été la voie principale d'élimination, 74 % de la radioactivité étant excrétés dans les urines et 22 % dans les fèces. La molécule mère sous forme inchangée représente moins de 1 % de la radioactivité totale excrétée.

Linéarité/non-linéarité

La proportionnalité à la dose a été démontrée dans les études d'administration de doses uniques et de doses répétées.

Populations particulières

Effets de l'âge, du sexe ou du groupe ethnique

Sur la base des études menées chez le volontaire sain, aucune différence notable de la pharmacocinétique du ruxolitinib en fonction du sexe ou du groupe ethnique n'a été observée.

Pharmacocinétique de population

Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population chez des patients atteints de MF, aucune relation entre la clairance orale et l'âge ou le groupe ethnique du patient n'a été apparente. La clairance orale prédite a été de 17,7 L/h chez les femmes et de 22,1 L/h chez les hommes, avec une variabilité interindividuelle de 39 % chez les patients atteints de MF. La clairance a été de 12,7 L/h chez les patients atteints de PV, avec une variabilité interindividuelle de 42 %, et aucune relation apparente dans cette population entre la clairance orale et le sexe, l'âge ou le groupe ethnique du patient, sur la base d'une évaluation pharmacocinétique de population chez les patients atteints de PV. La clairance était de 10,4 L/h chez les patients adultes et adolescents atteints de GvHD aiguë et de 7,8 L/h chez les patients adultes et adolescents atteints de GvHD chronique, avec une variabilité inter-sujet de 49 %. Chez les patients pédiatriques atteints de GvHD aiguë ou chronique et ayant une SC inférieure à 1 m², la clairance se situait entre 6,5 et 7 L/h. Aucune relation n'était apparente entre la clairance orale et le sexe, l'âge du patient ou la race, d'après une évaluation pharmacocinétique de population chez les patients atteints de GvHD. A une dose de 10 mg deux fois par jour, l'exposition était augmentée chez les patients atteints de GvHD ayant une SC faible. Chez les sujets ayant une SC de 1 m², 1,25 m² et 1,5 m², l'exposition moyenne prévue (ASC) était respectivement supérieure de 31 %, 22 % et 12 % par rapport à un adulte normal (1,79 m²).

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de Jakavi chez les patients pédiatriques âgés de < 18 ans atteints de MF et de PV n'a pas été établie.

Comme chez les patients adultes atteints de GvHD, le ruxolitinib était rapidement absorbé après administration orale chez les patients pédiatriques atteints de GvHD. L'administration d'une dose de 5 mg deux fois par jour chez les enfants âgés de 6 à 11 ans a permis d'atteindre une exposition comparable à celle obtenue suite à l'administration d'une dose de 10 mg deux fois par jour chez les adolescents et les adultes atteints de GvHD aiguë et chronique, confirmant l'approche d'appariement de l'exposition utilisé dans l'hypothèse d'extrapolation. Chez les enfants âgés de 2 à 5 ans atteints de GvHD aiguë et chronique, l'approche d'appariement de l'exposition a suggéré l'administration d'une dose de 8 mg/m² deux fois par jour.

Le ruxolitinib n'a pas été évalué chez les patients pédiatriques atteints de GvHD aiguë ou chronique âgés de moins de 2 ans, par conséquent une modélisation qui prend en compte les aspects liés à l'âge chez les patients plus jeunes a été utilisée pour prédire l'exposition chez ces patients, sur la base des données provenant des patients adultes.

Sur la base d'une analyse de pharmacocinétique de population groupée chez des patients pédiatriques atteints de GvHD aiguë ou chronique, la clairance du ruxolitinib diminuait avec la diminution de la SC. Après correction de l'effet de la SC, d'autres facteurs démographiques tels que l'âge, le poids corporel et l'indice de masse corporelle n'ont pas eu d'effets cliniquement significatifs sur l'exposition au ruxolitinib.

Insuffisance rénale

La fonction rénale a été déterminée en utilisant à la fois l'équation MDRD et la créatinine urinaire. Après administration d'une dose unique de 25 mg de ruxolitinib, l'exposition du ruxolitinib a été similaire chez les sujets présentant différents degrés d'insuffisance rénale et chez ceux ayant une fonction rénale normale. Cependant, les valeurs de l'ASC plasmatique des métabolites du ruxolitinib ont eu tendance à augmenter avec la sévérité de l'insuffisance rénale et l'augmentation a été la plus importante chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère. On ne sait pas si une augmentation de l'exposition au métabolite constitue un problème de sécurité. Une modification de la dose est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et une insuffisance

rénale terminale (voir rubrique 4.2). La prise uniquement les jours de dialyse réduit l'exposition au métabolite, mais également l'effet pharmacodynamique, en particulier sur les jours entre les dialyses.

Insuffisance hépatique

Après administration d'une dose unique de 25 mg de ruxolitinib chez des patients présentant différents degrés d'insuffisance hépatique, l'ASC moyenne du ruxolitinib est augmentée d'environ 87 %, 28 % et 65 % respectivement chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée et sévère par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale. Aucune relation nette entre l'ASC et le degré d'insuffisance hépatique évalué par les scores de Child-Pugh n'a été mise en évidence. La demi-vie d'élimination terminale est prolongée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique par rapport aux témoins sains (4,1 à 5,0 heures *versus* 2,8 heures). Une réduction de la dose d'environ 50 % est recommandée chez les patients atteints de MF et de PV présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.2).

Chez les patients atteints de GvHD et présentant une insuffisance hépatique non liée à la GvHD, la dose initiale de ruxolitinib doit être réduite de 50 %.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le ruxolitinib a été évalué dans des études pharmacologiques de tolérance, de toxicologie à dose répétée, dans des études de génotoxicité et de toxicité de la reproduction, et dans une étude de cancérogenèse. Les organes cibles associés à l'action pharmacologique du ruxolitinib dans les études de doses répétées sont la moelle osseuse, le sang périphérique et les tissus lymphoïdes. Des infections généralement associées à une immunosuppression ont été observées chez le chien. Des diminutions délétères de la pression artérielle accompagnées d'augmentations de la fréquence cardiaque ont été observées dans une étude de télémétrie chez le chien et une diminution délétère du volume par minute a été constatée dans une étude de la fonction respiratoire chez le rat. Dans les études chez le chien et le rat, les marges (basées sur la C_{max} du médicament non lié) de la DSEO ont été respectivement 15,7 et 10,4 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'homme de 25 mg deux fois par jour. Aucun effet n'a été observé dans une évaluation des effets neuropharmacologiques du ruxolitinib.

Dans les études chez les rats juvéniles, l'administration de ruxolitinib a entraîné des effets sur la mesure de la croissance et de l'os. Une croissance osseuse diminuée a été observée à des doses ≥ 5 mg/kg/jour lorsque le traitement a commencé le 7^{ème} jour après la naissance (comparable à celui du nouveau-né humain) et ≥ 15 mg/kg/jour lorsque le traitement a commencé le 14^{ème} ou le 21^{ème} jour après la naissance (comparable à celui de l'enfant humain en bas-âge, de 1 à 3 ans). Des fractures et une mort précoce chez le rat ont été observées à des doses ≥ 30 mg/kg/jour lorsque le traitement a commencé le 7^{ème} jour après la naissance. D'après l'ASC non liée, l'exposition à la NOAEL (dose sans effet indésirable observé) chez les rats juvéniles traités dès le 7^{ème} jour après la naissance était de 0,3 fois celle des adultes à 25 mg deux fois par jour, tandis qu'une croissance osseuse diminuée et des fractures étaient respectivement de 1,5 et 13 fois celles des patients adultes à 25 mg deux fois par jour. Les effets étaient généralement plus graves lorsque l'administration avait débuté plus tôt dans la période post-natale. Hormis le développement osseux, les effets du ruxolitinib chez les rats juvéniles étaient similaires à ceux observés chez les rats adultes. Les rats juvéniles sont plus sensibles que les rats adultes à la toxicité du ruxolitinib.

Le ruxolitinib a diminué le poids des fœtus et augmenté les pertes post-implantation dans les études chez l'animal. Aucun effet tératogène n'a été mis en évidence chez le rat ou le lapin. Toutefois, les marges d'exposition comparées à la dose clinique la plus forte ont été faibles et les résultats ont donc une pertinence limitée chez l'homme. Aucun effet sur la fertilité n'a été mis en évidence. Dans une étude du développement prénatal et postnatal, un léger allongement de la période de gestation, une réduction du nombre de sites d'implantation et une réduction du nombre de petits mis bas ont été observés. Chez les petits, un poids corporel initial moyen plus faible et une courte période de diminution du gain pondéral moyen ont été observés. Chez les rates allaitantes, le ruxolitinib et/ou ses métabolites ont été excrétés dans le lait à une concentration 13 fois supérieure à la concentration plasmatique maternelle. Le ruxolitinib n'a pas été mutagène ou clastogène. Le ruxolitinib n'a pas été cancérogène chez le modèle de souris transgénique Tg.rasH2.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale anhydre
Carboxyméthylamidon sodique (type A)
Povidone K30
Hydroxypropylcellulose 300 à 600 cps
Lactose monohydraté

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes de plaquettes thermoformées PVC/PE/PVDC/aluminium contenant 14 ou 56 comprimés ou conditionnements multiples contenant 168 (3 boîtes de 56) comprimés.

Tous les modèles ou toutes les tailles de présentation peuvent ne pas être commercialisés.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Jakavi 5 mg comprimés
EU/1/12/773/004-006

Jakavi 10 mg comprimés
EU/1/12/773/014-016

Jakavi 15 mg comprimés
EU/1/12/773/007-009

Jakavi 20 mg comprimés
EU/1/12/773/010-012

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 23 août 2012
Date du dernier renouvellement : 24 avril 2017

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Jakavi 5 mg/mL solution buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 mL de solution buvable contient 5 mg de ruxolitinib (sous forme de phosphate).

60 mL de solution buvable en flacon contient 300 mg de ruxolitinib (sous forme de phosphate).

Excipients à effet notoire

Chaque mL de solution buvable contient 150 mg de propylène glycol, 1,2 mg de parahydroxybenzoate de méthyle et 0,4 mg de parahydroxybenzoate de propyle (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable.

Solution limpide, incolore à jaune clair, qui peut contenir quelques petites particules incolores ou une petite quantité de sédiments.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Maladie du greffon contre l'hôte (GvHD)

GvHD aiguë

Jakavi est indiqué dans le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de 28 jours et plus atteints de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques (voir rubrique 5.1).

GvHD chronique

Jakavi est indiqué dans le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de 6 mois et plus atteints de la maladie du greffon contre l'hôte chronique qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Jakavi ne doit être instauré que par un médecin ayant l'expérience de l'administration de médicaments anticancéreux.

Un hémogramme complet, avec numération et formule leucocytaire, doit être pratiqué avant l'instauration du traitement par Jakavi.

L'hémogramme complet, avec numération et formule leucocytaire, doit être contrôlé toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à la stabilisation de la dose de Jakavi, puis lorsque cela est cliniquement indiqué (voir rubrique 4.4).

Posologie

Dose initiale

La dose initiale recommandée de Jakavi dans la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) aiguë et chronique est basée sur l'âge (voir Tableaux 1 et 2) :

Tableau 1 Doses initiales dans la maladie du greffon contre l'hôte aiguë

Groupe d'âge	Dose initiale
12 ans et plus	10 mg / 2 mL deux fois par jour
De 6 ans à moins de 12 ans	5 mg / 1 mL deux fois par jour
De 28 jours à moins de 6 ans	8 mg/m ² deux fois par jour (voir Tableau 3)

Tableau 2 Doses initiales dans la maladie du greffon contre l'hôte chronique

Groupe d'âge	Dose initiale
12 ans et plus	10 mg / 2 mL deux fois par jour
De 6 ans à moins de 12 ans	5 mg / 1 mL deux fois par jour
De 6 mois à moins de 6 ans	8 mg/m ² deux fois par jour (voir Tableau 3)

Ces doses initiales dans la GvHD peuvent être administrées en utilisant soit la forme comprimé pour les patients pouvant avaler des comprimés entiers, soit la forme solution buvable.

Le volume de Jakavi à administrer deux fois par jour en cas d'utilisation d'une posologie initiale de 8 mg/m² chez les patients âgés de moins de 6 ans est présenté dans le Tableau 3.

Table 3 Volume de solution buvable de Jakavi (5 mg/mL) à administrer deux fois par jour en cas d'utilisation d'une posologie initiale de 8 mg/m² chez les patients âgés de moins de 6 ans

Surface corporelle (SC) (m ²)		Volume (mL)
Min	Max	
0,16	0,21	0,3
0,22	0,28	0,4
0,29	0,34	0,5
0,35	0,40	0,6
0,41	0,46	0,7
0,47	0,53	0,8
0,54	0,59	0,9
0,60	0,65	1,0
0,66	0,71	1,1
0,72	0,78	1,2
0,79	0,84	1,3
0,85	0,90	1,4
0,91	0,96	1,5
0,97	1,03	1,6
1,04	1,09	1,7
1,10	1,15	1,8

Jakavi peut être ajouté aux corticostéroïdes et/ou aux inhibiteurs de la calcineurine (ICNs).

Modifications de la dose

La dose peut être modifiée en fonction de l'efficacité et de la tolérance.

Des diminutions de la dose et des interruptions temporaires du traitement peuvent être nécessaires chez les patients présentant une GvHD avec thrombopénie, neutropénie ou élévation de la bilirubine

totale après traitement de soutien standard incluant facteurs de croissance, traitements anti-infectieux et transfusions. La dose initiale recommandée pour les patients atteints de GvHD doit être réduite d'environ 50 % ; à administrer deux fois par jour. Chez les patients qui ne tolèrent pas Jakavi à un niveau de dose réduit, le traitement doit être interrompu. Les recommandations posologiques détaillées sont présentées dans le Tableau 4.

Tableau 4 Recommandations posologiques pendant le traitement par ruxolitinib pour les patients atteints de GvHD présentant une thrombopénie, une neutropénie ou une élévation de la bilirubine totale

Paramètre biologique	Recommandation posologique
Nombre de plaquettes < 20 000/mm ³	Réduire Jakavi d'un niveau de dose. Si le nombre de plaquettes est $\geq 20\,000/\text{mm}^3$ dans les sept jours, la dose peut être augmentée au niveau de dose initiale ; sinon maintenir la dose réduite.
Nombre de plaquettes < 15 000/mm ³	Suspendre Jakavi jusqu'à ce que le nombre de plaquettes soit $\geq 20\,000/\text{mm}^3$, puis reprendre à un niveau de dose inférieur.
Nombre absolu des neutrophiles (NAN) $\geq 500/\text{mm}^3$ à < 750/mm ³	Réduire Jakavi d'un niveau de dose. Reprendre au niveau de dose initial si le NAN est $> 1\,000/\text{mm}^3$.
Nombre absolu des neutrophiles < 500/mm ³	Suspendre Jakavi jusqu'à ce que le NAN soit $> 500/\text{mm}^3$, puis reprendre à un niveau de dose inférieur. Si le NAN est $> 1\,000/\text{mm}^3$, la posologie peut reprendre au niveau de dose initial.
Elévation de la bilirubine totale, non provoquée par une GvHD (pas de GvHD hépatique)	> 3,0 à 5,0 x limite supérieure de la normale (LSN) : Continuer Jakavi à un niveau de dose inférieur jusqu'à $\leq 3,0 \times \text{LSN}$.
	> 5,0 à 10,0 x LSN : Suspendre Jakavi pendant 14 jours jusqu'à ce que la bilirubine totale soit $\leq 3,0 \times \text{LSN}$. Si la bilirubine totale est $\leq 3,0 \times \text{LSN}$ le traitement peut reprendre à la dose actuelle. Si elle n'est pas $\leq 3 \times \text{LSN}$ après 14 jours, reprendre le traitement à un niveau de dose inférieur.
	> 10,0 x LSN : Suspendre Jakavi jusqu'à ce que la bilirubine totale soit $\leq 3,0 \times \text{LSN}$, puis reprendre à un niveau de dose inférieur.
Elévation de la bilirubine totale, provoquée par une GvHD (GvHD hépatique)	> 3,0 x LSN : Continuer Jakavi à un niveau de dose inférieur jusqu'à ce que la bilirubine totale soit $\leq 3,0 \times \text{LSN}$.

Adaptation de la dose en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou de doubles inhibiteurs des CYP2C9/3A4

En cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou des doubles inhibiteurs des enzymes du CYP2C9 et du CYP3A4 (par exemple le fluconazole), la dose unitaire de ruxolitinib doit être diminuée d'environ 50 %, à administrer deux fois par jour (voir rubriques 4.4 et 4.5). L'utilisation concomitante de ruxolitinib avec des doses de fluconazole supérieures à 200 mg par jour doit être évitée.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucune adaptation spécifique de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée.

La dose initiale recommandée chez les patients atteints de GvHD présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min) doit être réduite d'environ 50 %, à administrer deux fois par jour. Les patients doivent être surveillés étroitement au regard de la sécurité et de l'efficacité pendant le traitement par ruxolitinib (voir rubrique 4.4).

Il n'y a pas de données chez les patients atteints de GvHD présentant une insuffisance rénale terminale (IRT).

Insuffisance hépatique

La dose de ruxolitinib peut être adaptée afin de réduire le risque de cytopénie.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère non liée à la GvHD, la dose initiale de ruxolitinib doit être diminuée de 50 % (voir rubrique 5.2).

Chez les patients présentant une GvHD hépatique et une élévation de la bilirubine totale $> 3 \times$ LSN, les numérations sanguines doivent être surveillées plus fréquemment afin de détecter une toxicité, et une diminution de la dose d'un niveau de dose est recommandée (voir rubrique 4.4).

Patients âgés (≥ 65 ans)

Aucune adaptation posologique supplémentaire n'est recommandée chez les patients âgés.

Arrêt du traitement

Une diminution de la dose de Jakavi peut être envisagée chez les patients présentant une réponse et après avoir arrêté les corticostéroïdes. Une diminution de 50 % de la dose de Jakavi tous les deux mois est recommandée. Si les signes ou les symptômes de GvHD réapparaissent pendant ou après la diminution de la dose de Jakavi, une ré-augmentation de la dose doit être envisagée.

Mode d'administration

Jakavi doit être pris par voie orale, au cours ou en dehors des repas.

Avant administration de la première dose, il est recommandé qu'un professionnel de santé explique comment administrer la dose journalière prescrite de solution buvable à l'aidant.

Il est recommandé que la dose de Jakavi soit prise à la même heure chaque jour, en utilisant la seringue pour administration orale réutilisable fournie.

En cas d'omission d'une dose, le patient ne doit pas prendre une nouvelle dose, mais doit attendre la prochaine dose selon la prescription habituelle.

Le patient peut boire de l'eau après la prise de la solution buvable pour s'assurer que le médicament a bien été complètement avalé. Si le patient est dans l'incapacité d'avaler et a une sonde nasogastrique ou gastrique *in situ*, la solution buvable de Jakavi peut être administrée par l'intermédiaire d'une sonde nasogastrique ou gastrique de taille French 4 (ou supérieure) et ne dépassant pas 125 cm de longueur. La sonde doit être rincée à l'eau immédiatement après administration de la solution buvable.

Les instructions de préparation sont fournies dans les instructions d'utilisation à la fin de la notice.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Grossesse et allaitement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Myélosuppression

Le traitement par Jakavi peut provoquer des effets indésirables hématologiques, incluant thrombopénie, anémie et neutropénie. Un hémogramme complet, avec numération et formule leucocytaire, doit être pratiquée avant l'instauration du traitement par Jakavi.

La thrombopénie est généralement réversible et gérée en réduisant la dose ou en interrompant temporairement le traitement par Jakavi (voir rubriques 4.2 et 4.8). Cependant, des transfusions de plaquettes peuvent s'avérer nécessaires si elles sont cliniquement justifiées.

Des transfusions sanguines peuvent être nécessaires chez les patients qui développent une anémie. Des modifications de la dose ou une interruption du traitement peuvent également devoir être envisagées chez ces patients.

Les patients avec un taux d'hémoglobine inférieur à 10,0 g/dl au début du traitement présentent un risque plus élevé de développer un taux d'hémoglobine inférieur à 8,0 g/dl au cours du traitement comparé aux patients avec un taux initial d'hémoglobine plus élevé (79,3 % *versus* 30,1 %). Il est recommandé de surveiller plus fréquemment les paramètres hématologiques et les signes et symptômes cliniques d'effets indésirables liés à Jakavi chez les patients avec un taux initial d'hémoglobine inférieur à 10,0 g/dl.

La neutropénie (nombre absolu de neutrophiles < 500) a été généralement réversible et gérée en interrompant temporairement le traitement par Jakavi (voir rubriques 4.2 et 4.8).

L'hémogramme doit être surveillé en fonction de la clinique et la posologie adaptée si nécessaire (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Infections

Des infections bactériennes, mycobactériennes, fongiques, virales ou d'autres infections opportunistes graves sont survenues chez des patients traités par Jakavi. Le risque de développer des infections graves doit être évalué pour chaque patient. Les médecins doivent surveiller étroitement les signes et symptômes d'infection chez les patients recevant Jakavi et instaurer rapidement un traitement approprié. Le traitement par Jakavi ne doit être instauré qu'après résolution des infections actives graves.

Des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par Jakavi. 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 »). Cela peut inclure la recherche d'antécédents médicaux, d'éventuels contacts antérieurs avec la tuberculose, et/ou la réalisation des tests de dépistage appropriés tels que la radiographie pulmonaire, le test tuberculinique et/ou le test de détection de la production d'interféron gamma, le cas échéant. Il est rappelé aux prescripteurs qu'il existe un risque de résultat faussement négatif au test cutané à la tuberculine, particulièrement chez les patients gravement malades ou immunodéprimés.

Des augmentations de la charge virale de l'hépatite B (titre d'ADN du VHB), avec et sans élévations associées de l'alanine aminotransférase et de l'aspartate aminotransférase, ont été rapportées chez des patients présentant des infections chroniques au VHB et prenant Jakavi. Il est recommandé de réaliser un dépistage d'une infection par le VHB avant l'instauration du traitement par Jakavi. Les patients présentant une infection chronique à VHB doivent être traités et surveillés conformément aux directives cliniques.

Zona

Les médecins doivent informer les patients des signes et symptômes précoces de zona et les informer qu'un traitement doit être envisagé dès que possible.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive

Une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) a été rapportée lors du traitement par Jakavi. Les médecins doivent être particulièrement attentifs aux symptômes évocateurs de LEMP que les patients pourraient ne pas remarquer (ex. les symptômes ou signes cognitifs, neurologiques ou psychiatriques). Les patients doivent être surveillés quant à l'apparition ou l'aggravation de l'un de ces

symptômes ou signes, et si de tels symptômes/signes surviennent, l'orientation vers un neurologue et des moyens diagnostiques appropriés pour la LEMP doivent être envisagés. Si une LEMP est suspectée, le traitement devra être suspendu jusqu'à ce que la LEMP soit écartée.

Anomalies lipidiques / élévation des lipides

Le traitement par Jakavi a été associé à des élévations des paramètres lipidiques dont le cholestérol total, le HDL-cholestérol, le LDL-cholestérol et les triglycérides. Il est recommandé de surveiller le bilan lipidique et de traiter les dyslipidémies selon les recommandations locales.

Événements indésirables cardiovasculaires majeurs (MACE)

Dans une grande étude randomisée contrôlée contre comparateur actif du tofacitinib (un autre inhibiteur de JAK) menée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans et plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, il a été observé un taux plus élevé de MACE, définis comme décès de cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde (IM) non fatal et accident vasculaire cérébral non fatal avec le tofacitinib par rapport aux anti-TNF.

Des MACE ont été rapportés chez des patients traités par Jakavi. Avant l'instauration ou la poursuite du traitement par Jakavi, le rapport bénéfice/risque pour chaque patient doit être évalué, en particulier chez les patients âgés de 65 ans et plus, les patients fumeurs ou anciens fumeurs de longue durée et les patients ayant des antécédents d'athérosclérose ou d'autres facteurs de risques cardiovasculaires.

Thromboses

Dans une grande étude randomisée contrôlée contre comparateur actif du tofacitinib (un autre inhibiteur de JAK) menée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans et plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, il a été observé un taux plus élevé et dose-dépendant d'événements thromboemboliques veineux (ETV), incluant thrombose veineuse profonde (TVP) et embolie pulmonaire (EP), avec le tofacitinib par rapport aux anti-TNF.

Des cas de thromboses veineuses profondes (TVP) et embolies pulmonaires (EP) ont été rapportés chez des patients traités par Jakavi. Chez les patients atteints de MF ou de PV traités par Jakavi dans les études cliniques, les taux d'événements thromboemboliques étaient similaires entre les patients recevant Jakavi et les patients recevant le traitement contrôle.

Avant l'instauration ou la poursuite du traitement par Jakavi, le rapport bénéfice/risque pour chaque patient doit être évalué, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire (voir également « Événements indésirables cardiovasculaires majeurs (MACE) » à la rubrique 4.4).

Les patients présentant des symptômes de thrombose doivent être rapidement examinés et traités en conséquence.

Cancers secondaires

Dans une grande étude randomisée contrôlée contre comparateur actif du tofacitinib (un autre inhibiteur de JAK) menée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans et plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, il a été observé un taux plus élevé de tumeurs malignes, en particulier de cancers du poumon, de lymphomes et de cancers cutanés non-mélanomateux (CCNM) avec le tofacitinib par rapport aux anti-TNF.

Des lymphomes et autres tumeurs malignes ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de JAK, dont Jakavi.

Des cancers cutanés non-mélanomateux (CCNM), dont le carcinome basocellulaire, le carcinome épidermoïde et le carcinome à cellules de Merkel, ont été rapportés chez des patients traités par

ruxolitinib. Un examen périodique de la peau est recommandé chez les patients présentant un risque accru de cancer cutané.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Chez les patients atteints de GvHD présentant une insuffisance rénale sévère, la dose initiale de Jakavi doit être réduite d'environ 50 % (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Chez les patients atteints de GvHD présentant une insuffisance hépatique non liée à la GvHD, la dose initiale de Jakavi doit être diminuée d'environ 50 % (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Si une insuffisance hépatique est diagnostiquée pendant le traitement par ruxolitinib, le patient doit bénéficier d'une surveillance de l'hémogramme complet, avec numération et formule leucocytaire, au moins toutes les 1 à 2 semaines au cours des 6 premières semaines de traitement par ruxolitinib, puis lorsque cela est cliniquement indiqué après stabilisation de la fonction hépatique et de l'hémogramme.

Interactions

Si Jakavi 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 (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Il est recommandé de surveiller plus fréquemment (par exemple deux fois par semaine) les paramètres hématologiques et les signes et symptômes cliniques d'effets indésirables liés à ruxolitinib au cours du traitement par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou par des doubles inhibiteurs des enzymes du CYP2C9 et du CYP3A4.

L'utilisation concomitante de traitements cytoréducteurs avec Jakavi a été associée à des cytopénies maîtrisables (voir rubrique 4.2 pour les modifications de posologie en cas de cytopénies).

Excipients à effet notoire

Propylène glycol

Ce médicament contient 150 mg de propylène glycol par mL de solution buvable.

L'administration concomitante avec n'importe quel substrat pour l'alcool déshydrogénase comme l'éthanol peut induire des effets indésirables chez les enfants âgés de moins de 5 ans.

Parahydroxybenzoate

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle et de propyle, ce qui peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Ruxolitinib est éliminé par un métabolisme catalysé par les CYP3A4 et CYP2C9. Aussi, les médicaments inhibant ces enzymes peuvent entraîner une augmentation de l'exposition au ruxolitinib.

Interactions nécessitant une réduction de la dose de ruxolitinib

Inhibiteurs du CYP3A4

Inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que, entre autres, bocéprévir, clarithromycine, indinavir, itraconazole, kétoconazole, lopinavir/ritonavir, mibéfradil, néfazodone, nelfinavir, posaconazole, saquinavir, telaprévir, télichromycine, voriconazole)

Chez des volontaires sains, l'administration concomitante de ruxolitinib (dose unique de 10 mg) et d'un inhibiteur puissant du CYP3A4, le kétoconazole, a entraîné une augmentation de la C_{\max} et de l'ASC du ruxolitinib de respectivement 33 % et 91 % par rapport à l'administration de Jakavi seul. La demi-vie a été prolongée de 3,7 à 6,0 heures en cas d'administration concomitante de kétoconazole.

En cas d'administration de ruxolitinib avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4, la dose unitaire de ruxolitinib doit être diminuée d'environ 50 %, à administrer deux fois par jour.

Il est nécessaire de surveiller étroitement (par exemple, deux fois par semaine) les cytopénies et d'adapter la dose en fonction de la tolérance et de l'efficacité (voir rubrique 4.2).

Doubles inhibiteurs du CYP2C9 et du CYP3A4

Chez des volontaires sains, l'administration concomitante de ruxolitinib (dose unique de 10 mg) et d'un double inhibiteur des enzymes CYP2C9 et CYP3A4, le fluconazole, a entraîné une augmentation de la C_{\max} et de l'ASC du ruxolitinib de respectivement 47 % et 232 % par rapport à l'administration du ruxolitinib seul.

Une réduction de 50 % de la dose peut être envisagée en cas d'utilisation de médicaments qui sont des doubles inhibiteurs des enzymes du CYP2C9 et du CYP3A4 (par exemple le fluconazole). Eviter l'utilisation concomitante de ruxolitinib avec des doses de fluconazole supérieures à 200 mg par jour.

Inducteurs enzymatiques

Inducteurs du CYP3A4 (tels que, entre autres, avasimibe, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifabutine, rifampicine, extrait de millepertuis (Hypericum perforatum))

Il est nécessaire de surveiller étroitement les patients et d'adapter la dose en fonction de la tolérance et de l'efficacité (voir rubrique 4.2).

Chez des volontaires sains recevant du ruxolitinib (dose unique de 50 mg) après la rifampicine un inducteur puissant du CYP3A4 (dose quotidienne de 600 mg pendant 10 jours), l'ASC du ruxolitinib a été inférieure de 70 % par rapport à celle observée suite à l'administration de ruxolitinib seul. L'exposition aux métabolites actifs du ruxolitinib a été inchangée. Dans l'ensemble, l'activité pharmacodynamique du ruxolitinib a été similaire, semblant indiquer que l'induction du CYP3A4 a eu un effet pharmacodynamique minime. Toutefois cela pourrait être lié à la dose élevée de ruxolitinib entraînant des effets pharmacodynamiques proches de E_{\max} . Il est possible que chez le patient, une augmentation de la dose de ruxolitinib soit nécessaire lorsque le traitement est initié avec un inducteur enzymatique fort.

Autres interactions affectant ruxolitinib à prendre en compte

Inhibiteurs faibles ou modérés du CYP3A4 (tels que, entre autres, ciprofloxacine, érythromycine, amprénavir, atazanavir, diltiazem, cimétidine)

Chez des volontaires sains, l'administration concomitante de ruxolitinib (dose unique de 10 mg) et d'érythromycine 500 mg deux fois par jour pendant 4 jours a entraîné une augmentation de la C_{\max} et de l'ASC du ruxolitinib de respectivement 8 % et 27 % par rapport à l'administration de ruxolitinib seul.

Aucune adaptation posologique n'est recommandée en cas d'administration concomitante de ruxolitinib avec des inhibiteurs faibles ou modérés du CYP3A4 (par exemple érythromycine). Toutefois, les cytopénies doivent être surveillées étroitement en cas d'instauration d'un inhibiteur modéré du CYP3A4.

Effets du ruxolitinib sur les autres médicaments

Substances transportées par la glycoprotéine P ou d'autres transporteurs

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 éxétilate, la ciclosporine, la rosuvastatine et potentiellement la digoxine. La surveillance des concentrations médicamenteuses (TDM) ou la surveillance clinique de la substance affectée est conseillée.

Il est possible que l'inhibition potentielle de la P-gp et de la BCRP dans l'intestin puisse être minimisée si le délai entre les administrations est le plus long possible.

Une étude chez le volontaire sain a montré que le ruxolitinib n'inhibait pas le métabolisme du midazolam par voie orale, qui est un substrat du CYP3A4. Par conséquent, une augmentation de l'exposition des substrats du CYP3A4 n'est pas attendue lorsque ceux-ci sont associés à ruxolitinib. Une autre étude chez le volontaire sain a montré que ruxolitinib ne modifiait pas la pharmacocinétique d'un contraceptif oral contenant de l'éthinylestradiol et du levonorgestrel. Par conséquent, il n'est pas prévu que l'efficacité contraceptive de cette combinaison soit compromise par la co-administration de ruxolitinib.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Jakavi chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont montré que le ruxolitinib est embryotoxique et fœtotoxique. Aucun effet tératogène n'a été mis en évidence chez le rat ou le lapin. Toutefois, les marges d'exposition comparées à la dose clinique la plus forte ont été faibles et les résultats ont donc une pertinence limitée chez l'homme (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu. Par mesure de précaution, l'utilisation de Jakavi pendant la grossesse est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Femmes en âge de procréer/Contraception

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Jakavi. Si une patiente débute une grossesse pendant le traitement par Jakavi, le rapport bénéfice/risque doit être évalué de façon individuelle en conseillant soigneusement la patiente sur les risques potentiels pour le fœtus (voir rubrique 5.3).

Allaitement

Jakavi ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3) et l'allaitement doit donc être arrêté lors de l'instauration du traitement. On ne sait pas si le ruxolitinib et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour le nourrisson allaité ne peut être exclu. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence une excrétion du ruxolitinib et de ses métabolites dans le lait (voir rubrique 5.3).

Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets du ruxolitinib sur la fertilité humaine. Dans les études animales, aucun effet sur la fertilité n'a été observé.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Jakavi a un effet sédatif nul ou négligeable. Les patients qui présentent des étourdissements après la prise de Jakavi doivent toutefois éviter de conduire des véhicules ou utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Synthèse du profil de tolérance

GvHD aiguë

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans l'étude clinique REACH2 (patients adultes et adolescents) ont été une thrombopénie, une anémie, une neutropénie, une élévation de l'alanine aminotransférase et une élévation de l'aspartate aminotransférase. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans le groupe de patients pédiatriques (patients adolescents dans REACH2 et patients pédiatriques dans REACH4) ont été une anémie, une neutropénie, une élévation de l'alanine aminotransférase, une hypercholestérolémie et une thrombopénie.

Les anomalies biologiques hématologiques identifiées en tant qu'effets indésirables dans REACH2 (patients adultes et adolescents) et dans le groupe de patients pédiatriques (REACH2 et REACH4) ont respectivement inclus une thrombopénie (85,2 % et 55,1 %), une anémie (75,0 % et 70,8 %) et une neutropénie (65,1 % et 70,0 %). Une anémie de grade 3 a été rapportée chez 47,7 % des patients dans REACH2 et chez 45,8 % des patients dans le groupe pédiatrique. Des thrombopénies de grade 3 et 4 ont respectivement été rapportées chez 31,3 % et 47,7 % des patients dans REACH2 et chez 14,6 % et 22,4 % des patients dans le groupe pédiatrique. Des neutropénies de grade 3 et 4 ont respectivement été rapportées chez 17,9 % et 20,6 % des patients dans REACH2 et chez 32,0 % et 22,0 % des patients dans le groupe pédiatrique.

Les effets indésirables non hématologiques les plus fréquents dans REACH2 (patients adultes et adolescents) et dans le groupe de patients pédiatriques (REACH2 et REACH4) ont respectivement été une infection par cytomégalovirus (CMV) (32,3 % et 31,4 %), un sepsis (25,4 % et 9,8 %), des infections des voies urinaires (17,9 % et 9,8 %), une hypertension (13,4 % et 17,6 %) et des nausées (16,4 % et 3,9 %).

Les anomalies biologiques non hématologiques identifiées comme étant des effets indésirables dans REACH2 (patients adultes et adolescents) et dans le groupe de patients pédiatriques (REACH2 et REACH4) ont respectivement été une élévation de l'alanine aminotransférase (54,9 % et 63,3 %), une élévation de l'aspartate aminotransférase (52,3 % et 50,0 %) et une hypercholestérolémie (49,2 % et 61,2 %). La majorité des effets indésirables ont été de grade 1 ou 2, toutefois une élévation de l'alanine aminotransférase de grade 3 a été rapportée chez 17,6 % des patients dans REACH2 et 27,3 % des patients dans le groupe pédiatrique.

Un arrêt de traitement dû à des événements indésirables, quelle que soit leur causalité, a été observé chez 29,4 % des patients dans REACH2 et chez 21,6 % des patients dans le groupe pédiatrique.

GvHD chronique

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans REACH3 (patients adultes et adolescents) ont été une anémie, une hypercholestérolémie et une élévation de l'aspartate aminotransférase. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans le groupe de patients pédiatriques (patients adolescents dans REACH3 et patients pédiatriques dans REACH5) ont été une neutropénie, une hypercholestérolémie et une élévation de l'alanine aminotransférase.

Les anomalies biologiques hématologiques identifiées en tant qu'effets indésirables dans REACH3 (patients adultes et adolescents) et dans le groupe de patients pédiatriques (REACH3 et REACH5) ont respectivement inclus une anémie (68,6 % et 49,1 %), une neutropénie (36,2 % et 59,3 %) et une thrombopénie (34,4 % et 35,2 %). Une anémie de grade 3 a été rapportée chez 14,8 % des patients dans REACH3 et chez 17,0 % des patients dans le groupe pédiatrique. Des neutropénies de grade 3 et 4 ont respectivement été rapportées chez 9,5 % et 6,7 % des patients dans REACH3 et chez 17,3 % et

11,1 % des patients dans le groupe pédiatrique. Des thrombopénies de grade 3 et 4 ont respectivement été rapportées chez 5,9 % et 10,7 % des patients adultes et adolescents dans REACH3 et chez 7,7 % et 11,1 % des patients dans le groupe pédiatrique.

Les effets indésirables non hématologiques les plus fréquents dans REACH3 (patients adultes et adolescents) et dans le groupe de patients pédiatriques (REACH3 et REACH5) ont respectivement été une hypertension (15,0 % et 14,5 %) et des céphalées (10,2 % et 18,2 %).

Les anomalies biologiques non hématologiques les plus fréquentes identifiées comme étant des effets indésirables dans REACH3 (patients adultes et adolescents) et dans le groupe de patients pédiatriques (REACH3 et REACH5) ont été une hypercholestérolémie (52,3 % et 54,9 %), une élévation de l'aspartate aminotransférase (52,2 % et 45,5 %) et une élévation de l'alanine aminotransférase (43,1 % et 50,9 %). La majorité des effets indésirables ont été de grade 1 ou 2, toutefois des anomalies biologiques de grade 3 ont été rapportées dans le groupe de patients pédiatriques et ont inclus une élévation de l'alanine aminotransférase (14,9 %) et une élévation de l'aspartate aminotransférase (11,5 %).

Un arrêt de traitement dû à des événements indésirables, quelle que soit leur causalité, a été observé chez 18,1 % des patients dans REACH3 et chez 14,5 % des patients dans le groupe pédiatrique.

Tableau listant les effets indésirables

La sécurité d'emploi de Jakavi chez les patients atteints d'une GvHD aiguë a été évaluée dans l'étude de phase 3 REACH2 et dans l'étude de phase 2 REACH4. REACH2 a inclus des données à partir de 201 patients âgés de 12 ans et plus initialement randomisés dans le bras Jakavi (n=152) et chez les patients ayant reçu Jakavi après cross-over depuis le bras meilleur traitement disponible (n=49). Les catégories de fréquence des effets indésirables sont basées sur une exposition médiane de 8,9 semaines (comprise entre 0,3 et 66,1 semaines). Dans le groupe de patients pédiatriques âgés de ≥ 2 ans (6 patients dans REACH2 et 45 patients dans REACH4), l'exposition médiane était de 16,7 semaines (comprise entre 1,1 et 48,9 semaines).

La sécurité d'emploi de Jakavi chez les patients atteints d'une GvHD chronique a été évaluée dans l'étude de phase 3 REACH3 et dans l'étude de phase 2 REACH5. REACH3 a inclus des données à partir de 226 patients âgés de 12 ans et plus initialement randomisés dans le bras Jakavi (n=165) et chez les patients ayant reçu Jakavi après cross-over depuis le bras meilleur traitement disponible (n=61). Les catégories de fréquence des effets indésirables sont basées sur une exposition médiane de 41,4 semaines (comprise entre 0,7 et 127,3 semaines). Dans le groupe de patients pédiatriques âgés de ≥ 2 ans (10 patients dans REACH3 et 45 patients dans REACH5), l'exposition médiane était de 57,1 semaines (comprise entre 2,1 et 155,4 semaines).

Dans le programme d'études cliniques, la sévérité des effets indésirables a été évaluée selon les CTCAE, définissant les grades comme : grade 1 = léger, grade 2 = modéré, grade 3 = sévère, grade 4 = engageant le pronostic vital ou invalidant, grade 5 = décès.

Les effets indésirables observés dans les études cliniques dans la GvHD aiguë et chronique (Tableau 5) sont présentés par classes de systèmes d'organes MedDRA. Au sein de chaque classe de système d'organe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de fréquence. De plus, pour chaque effet indésirable, la catégorie de fréquence correspondante est également présentée selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 5 Catégorie de fréquence des effets indésirables rapportés dans les études cliniques pour la GvHD

	GvHD aiguë (REACH2)	GvHD aiguë (groupe pédiatrique)	GvHD chronique (REACH3)	GvHD chronique (groupe pédiatrique)
Effet indésirable	Catégorie de fréquence	Catégorie de fréquence	Catégorie de fréquence	Catégorie de fréquence
Infections et infestations				
Infections par CMV	Très fréquent	Très fréquent	Fréquent	Fréquent
Grade CTCAE ³ ≥3	Très fréquent	Fréquent	Fréquent	N/A ⁵
Sepsis	Très fréquent	Fréquent	- ⁶	- ⁶
Grade CTCAE ≥3 ⁴	Très fréquent	Fréquent	- ⁶	- ⁶
Infections des voies urinaires	Très fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Grade CTCAE ≥3	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Infections par le virus BK	- ⁶	- ⁶	Fréquent	Fréquent
Grade CTCAE ≥3	- ⁶	- ⁶	Peu fréquent	N/A ⁵
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Thrombopénie ¹	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Grade CTCAE 3	Très fréquent	Très fréquent	Fréquent	Fréquent
Grade CTCAE 4	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Anémie ¹	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Grade CTCAE 3	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Neutropénie ¹	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Grade CTCAE 3	Très fréquent	Très fréquent	Fréquent	Très fréquent
Grade CTCAE 4	Très fréquent	Très fréquent	Fréquent	Très fréquent
Pancytopénie ^{1,2}	Très fréquent	Très fréquent	- ⁶	- ⁶
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Hypercholestérolémie ¹	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Grade CTCAE 3	Fréquent	N/A ⁵	Fréquent	Fréquent
Grade CTCAE 4	Fréquent	N/A ⁵	Peu fréquent	Fréquent
Prise de poids	- ⁶	- ⁶	Fréquent	Fréquent
Grade CTCAE ≥3	- ⁶	- ⁶	N/A ⁵	Fréquent
Affections du système nerveux				
Céphalées	Fréquent	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Grade CTCAE ≥3	Peu fréquent	N/A ⁵	Fréquent	Fréquent
Affections vasculaires				
Hypertension	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Grade CTCAE ≥3	Fréquent	Très fréquent	Fréquent	Fréquent
Affections gastro-intestinales				
Elévation de la lipase ¹	- ⁶	- ⁶	Très fréquent	Très fréquent
Grade CTCAE 3	- ⁶	- ⁶	Fréquent	Fréquent
Grade CTCAE 4	- ⁶	- ⁶	Peu fréquent	Fréquent
Elévation de l'amylase ¹	- ⁶	- ⁶	Très fréquent	Très fréquent
Grade CTCAE 3	- ⁶	- ⁶	Fréquent	Fréquent
Grade CTCAE 4	- ⁶	- ⁶	Fréquent	N/A ⁵
Nausées	Très fréquent	Fréquent	- ⁶	- ⁶
Grade CTCAE ≥3	Peu fréquent	N/A ⁵	- ⁶	- ⁶
Constipation	- ⁶	- ⁶	Fréquent	Fréquent
Grade CTCAE ≥3	- ⁶	- ⁶	N/A ⁵	N/A ⁵

Affections hépatobiliaires				
Elévation de l'alanine aminotransférase ¹	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Grade CTCAE 3	Très fréquent	Très fréquent	Fréquent	Très fréquent
Grade CTCAE 4	Fréquent	N/A ⁵	Peu fréquent	Fréquent
Elévation de l'aspartate aminotransférase ¹	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Grade CTCAE 3	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Grade CTCAE 4	N/A ⁵	N/A ⁵	Peu fréquent	N/A ⁵
Affections musculosquelettique et du tissu conjonctif				
Elévation de la créatine phosphokinase sanguine ¹	- ⁶	- ⁶	Très fréquent	Très fréquent
Grade CTCAE 3	- ⁶	- ⁶	Fréquent	N/A ⁵
Grade CTCAE 4	- ⁶	- ⁶	Fréquent	N/A ⁵
Affections du rein et des voies urinaires				
Elévation de la créatinine sanguine ¹	- ⁶	- ⁶	Très fréquent	Fréquent
Grade CTCAE 3	- ⁶	- ⁶	Fréquent	N/A ⁵
Grade CTCAE 4	- ⁶	- ⁶	N/A ⁵	N/A ⁵
¹	La fréquence est basée sur l'apparition ou l'aggravation d'anomalies biologiques comparé à l'état initial.			
²	La pancytopenie est définie comme un taux d'hémoglobine <100 g/l, un nombre de plaquettes <100 x 10 ⁹ /l, et un nombre de neutrophiles <1,5 x 10 ⁹ /l (ou un faible nombre de globules blancs de grade 2 si le nombre de neutrophiles est manquant), simultanément lors de la même évaluation en laboratoire.			
³	CTCAE Version 4.03.			
⁴	Le sepsis de grade ≥3 inclut 20 évènements (10 %) de grade 5 dans REACH2. Il n'y avait aucun évènement de grade 5 dans le groupe pédiatrique.			
⁵	Non Applicable : aucun cas rapporté			
⁶	« - » : non identifié comme effet indésirable dans cette indication			

Description d'effets indésirables sélectionnés

Anémie

Dans les études de phase 3 sur la GvHD aiguë (REACH2) et chronique (REACH3), une anémie (tous grades) a été rapportée chez 75,0 % et 68,6 % des patients, une anémie de grade CTCAE 3 a été rapportée chez respectivement 47,7 % et 14,8 % des patients. Chez les patients pédiatriques atteints de GvHD aiguë et chronique, une anémie (tous grades) a été rapportée chez respectivement 70,8 % et 49,1 % des patients, une anémie de grade CTCAE 3 a été rapportée chez respectivement 45,8 % et 17,0 % des patients.

Thrombopénie

Dans l'étude de phase 3 sur la GvHD aiguë (REACH2), une thrombopénie de grade 3 et 4 a été observée chez respectivement 31,3 % et 47,7 % des patients. Dans l'étude de phase 3 sur la GvHD chronique (REACH3), les cas de thrombopénie de grade 3 et 4 ont été plus faibles (5,9 % et 10,7 %) que dans la GvHD aiguë. La fréquence des thrombopénies de grade 3 (14,6 %) et 4 (22,4 %) chez les patients pédiatriques atteints de GvHD aiguë a été plus faible que dans REACH2. Chez les patients pédiatriques atteints de GvHD chronique, les cas de thrombopénie de grade 3 et 4 ont été plus faibles (7,7 % et 11,1 %) que chez les patients pédiatriques atteints de GvHD aiguë.

Neutropénie

Dans l'étude de phase 3 sur la GvHD aiguë (REACH2), une neutropénie de grade 3 et 4 a été observée chez respectivement 17,9 % et 20,6 % des patients. Dans l'étude de phase 3 sur la GvHD chronique (REACH3), les cas de neutropénie de grade 3 et 4 ont été plus faibles (9,5 % et 6,7 %) que dans la GvHD aiguë. Chez les patients pédiatriques, la fréquence des neutropénies de grade 3 et 4 était

respectivement de 32,0 % et 22,0 % dans la GvHD aiguë et respectivement de 17,3 % et 11,1 % dans la GvHD chronique.

Saignements

Durant la période comparative de l'étude de phase 3 chez les patients atteints de GvHD aiguë (REACH2), des événements hémorragiques ont été rapportés chez 25,0 % et 22,0 % des patients traités dans les bras ruxolitinib et meilleur traitement disponible, respectivement. Les sous-groupes d'événements hémorragiques ont généralement été similaires entre les bras de traitement : ecchymoses (5,9 % dans le bras ruxolitinib versus 6,7 % dans le bras meilleur traitement disponible), événements gastro-intestinaux (9,2 % versus 6,7 %) et autres événements hémorragiques (13,2 % versus 10,7 %). Les événements hémorragiques intracrâniens ont été rapportés chez 0,7 % des patients dans le bras meilleur traitement disponible et chez aucun patient dans le bras ruxolitinib. Chez les patients pédiatriques, la fréquence des événements hémorragiques était de 23,5 %. Les événements rapportés chez ≥ 5 % des patients étaient la cystite hémorragique et l'épistaxis (5,9 % chacun). Aucun événement hémorragique intracrânien n'a été rapporté chez les patients pédiatriques.

Durant la période comparative de l'étude de phase 3 chez les patients atteints de GvHD chronique (REACH3), des événements hémorragiques ont été rapportés chez 11,5 % et 14,6 % des patients traités dans les bras ruxolitinib et meilleur traitement disponible, respectivement. Les sous-groupes d'événements hémorragiques ont généralement été similaires entre les bras de traitement : ecchymoses (4,2 % dans le bras ruxolitinib versus 2,5 % dans le bras meilleur traitement disponible), événements gastro-intestinaux (1,2 % versus 3,2 %) et autres événements hémorragiques (6,7 % versus 10,1 %). Chez les patients pédiatriques, la fréquence des événements hémorragiques était de 9,1 %. Les événements rapportés étaient l'épistaxis, l'émission de selles sanglantes, l'hématome, l'hémorragie post-opératoire et l'hémorragie cutanée (1,8 % chacun). Aucun événement hémorragique intracrânien n'a été rapporté chez les patients atteints de GvHD chronique.

Infections

Dans l'étude de phase 3 chez les patients atteints de GvHD aiguë (REACH2), durant la *période comparative*, des infections des voies urinaires ont été rapportées chez 9,9 % (grade ≥ 3 ; 3,3 %) des patients du bras ruxolitinib comparé aux 10,7 % (grade ≥ 3 ; 6,0 %) du bras meilleur traitement disponible. Des infections au CMV ont été rapportées chez 28,3 % (grade ≥ 3 ; 9,3 %) des patients du bras ruxolitinib comparé aux 24,0 % (grade ≥ 3 ; 10,0 %) du bras meilleur traitement disponible. Des événements de sepsis ont été rapportés chez 12,5 % (grade ≥ 3 ; 11,1 %) des patients du bras ruxolitinib comparé aux 8,7 % (grade ≥ 3 ; 6,0 %) du bras meilleur traitement disponible. Une infection au virus BK a été rapportée uniquement dans le bras ruxolitinib chez 3 patients dont un événement de grade 3. Au cours du *suivi étendu* des patients traités par ruxolitinib, des infections des voies urinaires ont été rapportées chez 17,9 % (grade ≥ 3 ; 6,5 %) des patients et des infections au CMV ont été rapportées chez 32,3 % (grade ≥ 3 ; 11,4 %) des patients. Une infection par CMV avec atteinte des organes a été observée chez un très petit nombre de patients ; une colite à CMV, une entérite à CMV et une infection gastro-intestinale par le CMV de tout grade ont été rapportées chez respectivement quatre, deux et un patient. Des événements de sepsis, incluant un choc septique, de tout grade ont été rapportés chez 25,4 % (grade ≥ 3 ; 21,9 %) des patients. Des infections des voies urinaires et des sepsis ont été rapportés avec une fréquence plus faible chez les patients pédiatriques atteints de GvHD aiguë (9,8 % chacun) en comparaison avec les patients adultes et adolescents. Des infections au CMV ont été rapportées chez 31,4 % des patients pédiatriques (grade 3 ; 5,9 %).

Dans l'étude de phase 3 chez les patients atteints de GvHD chronique (REACH3), durant la *période comparative*, des infections des voies urinaires ont été rapportées chez 8,5 % (grade ≥ 3 ; 1,2 %) des patients du bras ruxolitinib comparé aux 6,3 % (grade ≥ 3 ; 1,3 %) du bras meilleur traitement disponible. Une infection par le virus BK a été rapportée chez 5,5 % (grade ≥ 3 ; 0,6 %) des patients du bras ruxolitinib comparé aux 1,3 % du bras meilleur traitement disponible. Des infections au CMV ont été rapportées chez 9,1 % (grade ≥ 3 ; 1,8 %) des patients du bras ruxolitinib comparé aux 10,8 % (grade ≥ 3 ; 1,9 %) du bras meilleur traitement disponible. Des événements de sepsis ont été rapportés chez 2,4 % (grade ≥ 3 ; 2,4 %) des patients du bras ruxolitinib comparé aux 6,3 % (grade ≥ 3 ; 5,7 %) du bras meilleur traitement disponible. Au cours du *suivi étendu* des patients traités par ruxolitinib, des infections des voies urinaires et des infections par le virus BK ont été rapportées chez respectivement

9,3 % (grade ≥ 3 ; 1,3 %) et 4,9 % (grade ≥ 3 ; 0,4 %) des patients. Des infections par le CMV et des événements de sepsis ont été rapportés chez respectivement 8,8 % (grade ≥ 3 ; 1,3 %) et 3,5 % (grade ≥ 3 ; 3,5 %) des patients. Chez les patients pédiatriques atteints de GvHD chronique, des infections des voies urinaires ont été rapportées chez 5,5 % (grade 3 ; 1,8 %) des patients et une infection par le virus BK a été rapportée chez 1,8 % (aucun grade ≥ 3) des patients. Des infections au CMV ont été rapportées chez 7,3 % (aucun grade ≥ 3) des patients.

Elévation de la lipase

Durant la *période comparative* de l'étude de phase 3 chez les patients atteints de GvHD aiguë (REACH2), l'apparition ou l'aggravation de valeurs anormales de lipase ont été rapportées chez 19,7 % des patients du bras ruxolitinib comparé aux 12,5 % du bras meilleur traitement disponible, les élévations de grade 3 (3,1 % versus 5,1 %) et de grade 4 (0 % versus 0,8 %) correspondantes étaient similaires. Au cours du *suivi étendu* des patients traités par ruxolitinib, des valeurs élevées de la lipase ont été rapportées chez 32,2 % des patients ; des grades 3 et 4 ayant été rapportés chez respectivement 8,7 % et 2,2 % des patients. Une élévation de la lipase a été rapportée chez 20,4 % des patients pédiatriques (grade 3 et 4 : respectivement 8,5 % et 4,1 %).

Durant la *période comparative* de l'étude de phase 3 chez les patients atteints de GvHD chronique (REACH3), l'apparition ou l'aggravation de valeurs anormales de lipase ont été rapportées chez 32,1 % des patients du bras ruxolitinib comparé aux 23,5 % du bras meilleur traitement disponible, les élévations de grade 3 (10,6 % versus 6,2 %) et de grade 4 (0,6 % versus 0 %) correspondantes étaient similaires. Au cours du *suivi étendu* des patients traités par ruxolitinib, des valeurs élevées de la lipase ont été rapportées chez 35,9 % des patients ; des grades 3 et 4 ayant été rapportés chez respectivement 9,5 % et 0,4 % des patients. Une élévation de la lipase a été rapportée avec une fréquence plus faible (20,4 % ; grade 3 et 4 : respectivement 3,8 % et 1,9 %) chez les patients pédiatriques.

Patients pédiatriques

La sécurité a été analysée sur un total de 106 patients âgés de 2 à < 18 ans atteints de GvHD : 51 patients (45 patients dans REACH4 et 6 patients dans REACH2) dans les études sur la GvHD aiguë et 55 patients (45 patients dans REACH5 et 10 patients dans REACH3) dans les études sur la GvHD chronique. Le profil de sécurité observé chez les patients pédiatriques ayant reçu un traitement avec ruxolitinib était similaire à celui observé chez les patients adultes.

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](#).

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage par Jakavi. Des doses uniques allant jusqu'à 200 mg ont été administrées avec une tolérance aiguë acceptable. L'administration répétée de doses supérieures à la dose recommandée est associée à une augmentation de l'insuffisance médullaire incluant leucopénie, anémie et thrombopénie. Un traitement de soutien approprié doit être administré.

L'hémodialyse n'est pas susceptible d'améliorer l'élimination du ruxolitinib.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques, inhibiteurs de protéines kinases, Code ATC : L01EJ01

Mécanisme d'action

Le ruxolitinib est un inhibiteur sélectif des Janus kinases (JAK) JAK1 et JAK2 (valeurs CI_{50} de respectivement 3,3 nm et 2,8 nm pour les enzymes JAK1 et JAK2). Ces enzymes sont impliquées dans la signalisation de différents facteurs de croissance et cytokines qui sont importants pour l'hématopoïèse et la fonction immunitaire.

Le ruxolitinib inhibe la signalisation JAK/STAT et la prolifération cellulaire de modèles de cellules d'hémopathies malignes dépendantes des cytokines, ainsi que des cellules Ba/F3 rendues indépendantes des cytokines en exprimant la protéine mutée JAK2V617F, avec des CI_{50} de 80 à 320 nm.

Les voies de signalisation JAK-STAT jouent un rôle dans la régulation du développement, de la prolifération, et de l'activation de plusieurs types de cellules immunitaires importantes pour la pathogenèse de la GvHD.

Effets pharmacodynamiques

Une étude approfondie de l'intervalle QT chez des volontaires sains, n'a pas montré de signes d'un effet sur l'allongement du QT/QTc par le ruxolitinib après administration de doses uniques allant jusqu'à la dose supratherapeutique de 200 mg, ce qui indique que le ruxolitinib n'a pas d'effet sur la repolarisation cardiaque.

Efficacité et sécurité cliniques

Deux études randomisées de phase 3, ouvertes, multicentriques ont été menées pour étudier Jakavi chez des patients de 12 ans et plus présentant une GvHD aiguë (REACH2) et une GvHD chronique (REACH3) après une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques (allo-CSH) et une réponse insuffisante aux corticostéroïdes et/ou à d'autres traitements systémiques. La dose initiale de Jakavi était de 10 mg deux fois par jour.

Maladie du greffon contre l'hôte aiguë

Dans l'étude REACH2, 309 patients de grade II à IV réfractaire aux corticostéroïdes, présentant une GvHD aiguë ont été randomisés selon un ratio de 1:1 pour recevoir Jakavi ou le meilleur traitement disponible. Les patients ont été stratifiés selon la sévérité de la GvHD aiguë au moment de la randomisation. Un état réfractaire aux corticostéroïdes a été défini comme une progression de la maladie après au moins 3 jours de traitement, l'absence de réponse après 7 jours de traitement ou l'impossibilité de réduire la dose de corticostéroïdes.

Le meilleur traitement disponible a été choisi par l'investigateur au cas par cas et incluait globuline anti-thymocyte (GAT), photophérèse extracorporelle (PEC), cellules stromales mésenchymateuses (CSM), méthotrexate (MTX) à faible dose, mycophénolate mofétil (MMF), inhibiteurs de mTOR (évérolimus ou sirolimus), étanercept, ou infliximab.

En plus de Jakavi ou du meilleur traitement disponible, les patients pouvaient avoir reçu un traitement de soutien standard pour greffe de cellules souches allogéniques incluant des médicaments anti-infectieux et une transfusion de soutien. Le ruxolitinib a été ajouté à l'utilisation continue de corticostéroïdes et/ou des inhibiteurs de la calcineurine (ICNs) comme la cyclosporine ou le tacrolimus et/ou des traitements par corticostéroïdes topiques ou par inhalation, conformément aux directives de l'établissement.

Les patients ayant reçu un traitement systémique antérieur autre que les corticostéroïdes et les ICN pour la GvHD aiguë pouvaient être éligibles à l'inclusion dans l'étude. En plus des corticostéroïdes et des ICN, les médicaments systémiques antérieurs pour la GvHD aiguë ne pouvaient être poursuivis que s'ils étaient utilisés pour la prophylaxie de la GvHD aiguë (c'est-à-dire commencé avant le diagnostic de GvHD aiguë) conformément à la pratique médicale courante.

Les patients sous le meilleur traitement disponible pouvaient passer au ruxolitinib après le jour 28 s'ils répondaient aux critères suivants :

- N'ont pas répondu à la définition du critère principal de réponse (réponse complète [RC] ou réponse partielle [RP]) au jour 28 ; OU
- Ont perdu la réponse par la suite et ont répondu aux critères de progression, de réponse mixte ou d'absence de réponse, nécessitant un nouveau traitement immunosuppresseur systémique supplémentaire pour la GvHD aiguë, ET
- N'a pas présenté de signes/symptômes de GvHD chronique.

Une diminution de la dose de Jakavi a été autorisée après la visite du jour 56 pour les patients répondant au traitement.

Les caractéristiques démographiques et pathologiques à l'état initial étaient équilibrées entre les deux bras de traitement. L'âge médian était de 54 ans (compris entre 12 et 73 ans). L'étude a inclus 2,9 % d'adolescents, 59,2 % de patients de sexe masculin et 68,9 % de patients caucasiens. La majorité des patients inclus présentaient une pathologie maligne sous-jacente.

La sévérité de la GvHD aiguë était de grade II chez 34 % et 34 %, de grade III chez 46 % et 47 %, et de grade IV chez 20 % et 19 % des bras Jakavi et meilleur traitement disponible, respectivement.

Les causes de la réponse insuffisante des patients aux corticostéroïdes dans les bras Jakavi et meilleur traitement disponible ont été i) échec à obtenir une réponse après 7 jours de traitement par corticostéroïdes (46,8 % et 40,6 %, respectivement), ii) échec de la diminution des corticostéroïdes (30,5 % et 31,6 %, respectivement) ou iii) progression de la pathologie après 3 jours de traitement (22,7 % et 27,7 %, respectivement).

Parmi tous les patients, les organes les plus fréquemment atteints par la GvHD aiguë étaient la peau (54,0 %) et la partie inférieure du tractus gastro-intestinal (68,3 %). Dans le bras Jakavi, plus de patients ont présentés des atteintes de la peau (60,4 %) et du foie (23,4 %) dues à la GvHD aiguë que dans le bras meilleur traitement disponible (peau : 47,7 % et foie : 16,1 %).

Les traitements systémiques antérieurs de la GvHD aiguë les plus fréquemment utilisés étaient des corticostéroïdes + ICNs (49,4 % dans le bras Jakavi et 49,0 % dans le bras meilleur traitement disponible).

Le critère d'évaluation principal était le taux de réponse global (TRG) au jour 28, défini comme étant la proportion de patients de chaque bras ayant une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP) sans que des traitements systémiques supplémentaires soient nécessaires en raison d'une progression plus précoce, d'une réponse mixte ou d'une absence de réponse basée sur l'évaluation de l'investigateur, suivant les critères de Harris et al. (2016).

Le principal critère d'évaluation secondaire était la proportion de patients ayant atteint une RC ou une RP au jour 28 et ayant maintenu une RC ou une RP au jour 56.

REACH2 a atteint son objectif principal. Le TRG au jour 28 du traitement a été plus élevé dans le bras Jakavi (62,3 %) comparé au bras meilleur traitement disponible (39,4 %). Il y a eu une différence statistiquement significative entre les bras de traitement (test de Cochrane-Mantel-Haenszel stratifié $p < 0,0001$, bilatéral, OR : 2,64 ; IC 95 % : 1,65 - 4,22).

Il y a aussi eu une proportion plus élevée de répondeurs complets dans le bras Jakavi (34,4 %) comparé au bras meilleur traitement disponible (19,4 %).

Le TRG au jour 28 était de 76 % pour la GvHD de grade II, 56 % pour la GvHD de grade III, et 53 % pour la GvHD de grade IV dans le bras Jakavi, et de 51 % pour la GvHD de grade II, 38 % pour la GvHD de grade III, et 23 % pour la GvHD de grade IV dans le bras meilleur traitement disponible.

Parmi les patients non répondeurs au jour 28 dans les bras Jakavi et meilleur traitement disponible, 2,6 % et 8,4 % présentaient une progression de la maladie, respectivement.

Les résultats globaux sont présentés dans le Tableau 6.

Tableau 6 Taux de réponse global au jour 28 dans REACH2

	Jakavi N=154		Meilleur traitement disponible N=155	
	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%
Réponse globale	96 (62,3)	54,2 - 70,0	61 (39,4)	31,6 - 47,5
OR (IC 95%)	2,64 (1,65 - 4,22)			
Valeur p (bilatéral)	p < 0.0001			
Réponse complète	53 (34,4)		30 (19,4)	
Réponse partielle	43 (27,9)		31 (20,0)	

L'étude a atteint son principal critère d'évaluation secondaire basé sur l'analyse des données primaires. Le TRG durable au jour 56 était de 39,6 % (IC 95 % : 31,8 - 47,8) dans le bras Jakavi et de 21,9 % (IC 95 % : 15,7 - 29,3) dans le bras meilleur traitement disponible. Il y avait une différence statistiquement significative entre les deux bras de traitement (OR : 2,38 ; IC 95 % : 1,43 - 3,94 ; p=0,0007). La proportion de patients avec RC était de 26,6 % dans le bras Jakavi, contre 16,1 % dans le bras meilleur traitement disponible. Au total, 49 patients (31,6 %) à l'origine randomisés dans le bras meilleur traitement disponible sont passés dans le bras Jakavi.

Maladie du greffon contre l'hôte chronique

Dans REACH3, 329 patients présentant une GvHD chronique modérée ou sévère réfractaire aux corticostéroïdes ont été randomisés selon un ratio de 1:1 entre Jakavi ou le meilleur traitement disponible. Les patients ont été stratifiés selon la sévérité de la GvHD chronique au moment de la randomisation. Un état réfractaire aux corticostéroïdes a été déterminé lorsque les patients ne présentaient pas de réponse ou une progression de la maladie après 7 jours, ou une persistance de la maladie pendant 4 semaines ou un échec de réduction de la dose de corticostéroïde à deux reprises.

Le meilleur traitement disponible a été choisi par l'investigateur au cas par cas et incluait photophérèse extracorporelle (PEC), méthotrexate (MTX) à faible dose, mycophénolate mofétil (MMF), inhibiteurs de mTOR (évérolimus ou sirolimus), infliximab, rituximab, pentostatine, imatinib ou ibrutinib.

En plus de Jakavi ou du meilleur traitement disponible, les patients pouvaient avoir reçu un traitement de soutien standard pour la greffe de cellules souches allogéniques incluant des médicaments anti-infectieux et une transfusion de soutien. La poursuite de l'utilisation des corticostéroïdes et des ICN comme la cyclosporine ou le tacrolimus et les traitements par corticostéroïdes topiques ou par inhalation était autorisée conformément aux directives de l'établissement.

Les patients ayant reçu un traitement systémique antérieur autre que les corticostéroïdes et/ou les ICN pour la GvHD chronique pouvaient être éligibles à l'inclusion dans l'étude. En plus des corticostéroïdes et des ICN, les médicaments systémiques antérieurs pour la GvHD chronique ne pouvaient être poursuivis que s'ils étaient utilisés pour la prophylaxie de la GvHD chronique (c'est-à-dire commencé avant le diagnostic de GvHD chronique) conformément à la pratique médicale courante.

Les patients sous le meilleur traitement disponible peuvent passer au ruxolitinib au jour 169 et par la suite en cas de progression de la maladie, de réponse mixte, ou de réponse inchangée, en raison de la toxicité du meilleur traitement disponible, ou en raison d'une poussée de GvHD chronique.

L'efficacité chez les patients qui passent d'une GvHD aiguë active à une GvHD chronique sans diminuer les corticostéroïdes et tout autre traitement systémique est inconnue. L'efficacité dans la

GvHD aiguë ou chronique après une perfusion de lymphocytes du donneur (DLI) et chez les patients qui n'ont pas toléré le traitement par stéroïdes est inconnue.

Une diminution de la dose de Jakavi était autorisée après la visite du jour 169.

Les caractéristiques démographiques et pathologiques à l'état initial étaient équilibrées entre les deux bras de traitement. L'âge médian était de 49 ans (compris entre 12 et 76 ans) L'étude a inclus 3,6 % d'adolescents, 61,1 % de patients de sexe masculin et 75,4 % de patients caucasiens. La majorité des patients inclus présentaient une pathologie maligne sous-jacente.

La sévérité de la GvHD chronique réfractaire aux corticostéroïdes lors du diagnostic était équilibrée entre les deux bras de traitement, avec 41 % et 45 % modérés, et 59 % et 55 % sévères dans les bras Jakavi et meilleur traitement disponible, respectivement.

La réponse insuffisante des patients aux corticostéroïdes dans le bras Jakavi et meilleur traitement disponible a été caractérisée par i) une absence de réponse ou une progression de la maladie après traitement par corticostéroïdes pendant au moins 7 jours à 1 mg/kg/jour d'équivalents de prednisone (37,6 % et 44,5 %, respectivement), ii) persistance de la maladie après 4 semaines à 0,5 mg/kg/jour (35,2 % et 25,6 %), ou iii) dépendance aux corticostéroïdes (27,3 % et 29,9 %, respectivement).

Sur l'ensemble des patients, 73 % et 45 % présentaient une atteinte cutanée et pulmonaire dans le bras Jakavi, comparé à 69 % et 41 % dans le bras meilleur traitement disponible.

Les traitements antérieurs systémiques de la GvHD chronique les plus fréquemment utilisés étaient des corticostéroïdes seuls (43 % dans le bras Jakavi et 49 % dans le bras meilleur traitement disponible) et des corticostéroïdes + ICN (41 % dans le bras Jakavi et 42 % dans le bras meilleur traitement disponible).

Le critère d'évaluation principal était le TRG au jour 169, défini comme étant la proportion de patients de chaque bras ayant une RC ou une RP sans que des traitements systémiques supplémentaires soient nécessaires en raison d'une progression plus précoce, d'une réponse mixte ou d'une absence de réponse basée sur l'évaluation de l'investigateur suivant les critères des National Institute of Health (NIH).

Un critère principal d'évaluation secondaire était la survie sans échec (SSEC), critère d'évaluation composite de temps jusqu'à l'événement défini comme le temps écoulé entre randomisation et : i) rechute ou récurrence de la pathologie sous-jacente ou décès dû à la pathologie sous-jacente, ii) mortalité sans rechute, ou iii) ajout ou instauration d'un autre traitement systémique de la GvHD chronique.

REACH3 a atteint son objectif principal. Au moment de l'analyse primaire (date de clôture des données : 08-Mai-2020), le TRG à la semaine 24 a été plus élevée dans le bras Jakavi (49,7 %) comparé au bras meilleur traitement disponible (25,6 %). Il y a eu une différence statistiquement significative entre les bras de traitement (test de Cochrane-Mantel-Haenszel stratifié $p < 0,0001$, bilatéral, OR : 2,99 ; IC 95 % : 1,86 - 4,80). Les résultats sont présentés dans le Tableau 7.

Parmi les patients non répondeurs au jour 169 dans les bras Jakavi et meilleur traitement disponible, 2,4 % et 12,8 % présentaient une progression de la maladie, respectivement.

Tableau 7 Taux de réponse globale au jour 169 dans REACH3

	Jakavi N=165		Meilleur traitement disponible N=164	
	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%
Réponse globale	82 (49,7)	41,8 – 57,6	42 (25,6)	19,1 – 33,0
OR (IC95%)	2,99 (1,86 – 4,80)			
Valeur p (bilatéral)	p < 0.0001			
Réponse complète	11 (6,7)		5 (3,0)	
Réponse partielle	71 (43,0)		37 (22,6)	

Le critère d'évaluation secondaire clé, la SSEC, a démontré une réduction statistiquement significative de 63 % du risque de Jakavi versus le meilleur traitement disponible (HR : 0,370 ; IC 95 % : 0,268 - 0,510 ; p<0,0001). À 6 mois, la majorité des événements de SSEC ont été « ajout ou instauration d'un autre traitement systémique de la cGvHD » (la probabilité de cet événement était de 13,4 % versus 48,5 % pour les bras Jakavi et meilleur traitement disponible, respectivement). Les résultats pour « la rechute de la pathologie sous-jacente » et la mortalité sans rechute (MSR) étaient de 2,46 % versus 2,57 % et 9,19 % versus 4,46 % dans les bras Jakavi et meilleur traitement disponible, respectivement. Aucune différence d'incidences cumulées entre les bras de traitement n'a été observée en se concentrant seulement sur la MSR.

Population pédiatrique

Chez les patients pédiatriques âgés de plus de 2 ans présentant une GvHD, la sécurité et l'efficacité de Jakavi sont soutenues par les preuves issues des études randomisées de phase 3 REACH2 et REACH3 ainsi que des études de phase 2 à un seul bras, en ouvert REACH4 et REACH5 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique). Le design à un seul bras n'isole pas la contribution du ruxolitinib à l'efficacité globale.

Maladie du greffon contre l'hôte aiguë

Dans REACH4, 45 patients pédiatriques atteints d'une GvHD aiguë de grade II à IV ont été traités par Jakavi en association à des corticostéroïdes +/- des ICNs afin d'évaluer la sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique de Jakavi. Les patients ont été inclus dans 4 groupes basés sur l'âge (Groupe 1 [≥ 12 ans à < 18 ans ; N=18], Groupe 2 [≥ 6 ans à < 12 ans ; N=12], Groupe 3 [≥ 2 ans à < 6 ans ; N=15] et Groupe 4 [≥ 28 jours à < 2 ans ; N=0]). Les posologies testées étaient 10 mg deux fois par jour pour le Groupe 1, 5 mg deux fois par jour pour le Groupe 2 et 4 mg/m² deux fois par jour pour le Groupe 3 et les patients ont été traités pendant 24 semaines ou jusqu'à l'arrêt du traitement. Chez les patients âgés de moins de 12 ans, Jakavi était administré soit sous forme de comprimés à 5 mg, soit sous forme de gélule/solution buvable.

Les patients ont été recrutés avec un statut de maladie réfractaire aux corticostéroïdes ou naïf de traitement. Les patients étaient considérés réfractaires aux corticostéroïdes selon les critères institutionnels ou selon la décision du médecin dans le cas où les critères institutionnels n'étaient pas disponibles et ils ne pouvaient pas avoir reçu plus d'un traitement systémique antérieur additionnel pour la GvHD aiguë, en plus des corticostéroïdes. Les patients étaient considérés comme naïfs de traitement lorsqu'ils n'avaient reçu aucun traitement systémique antérieur pour la GvHD aiguë (à l'exception d'un traitement corticostéroïde systémique antérieur d'une durée maximale de 72 heures à base de méthylprednisolone ou d'un équivalent après l'apparition de la GvHD aiguë). En plus de Jakavi, les patients étaient traités avec des corticostéroïdes systémiques et/ou un ICN (cyclosporine ou tacrolimus) et des corticostéroïdes par voie topique étaient également autorisés conformément aux directives de l'établissement. Dans REACH4, 40 patients (88,9 %) ont reçu une administration concomitante d'ICNs. Les patients pouvaient aussi avoir reçu des soins de support standards suite à la greffe de cellules souches allogéniques, y compris des médicaments anti-infectieux et une transfusion. Jakavi devait être arrêté en cas de manque de réponse du traitement de la GvHD au jour 28.

Une diminution de la dose de Jakavi était autorisée après la visite du jour 56.

Les patients de sexe masculin et de sexe féminin représentaient respectivement 62,2 %, (n=28) et 37,8 % (n=17) des patients. Dans l'ensemble, 27 patients (60,0 %) avaient une pathologie maligne sous-jacente, le plus souvent une leucémie (26 patients, 57,8 %). Parmi les 45 patients pédiatriques inclus dans REACH4, 13 (28,9 %) étaient naïfs de traitement pour la GvHD aiguë et 32 (71,1 %) avaient une GvHD aiguë cortico réfractaire. A l'état initial, la GvHD aiguë était de grade II chez 64,4 % des patients, de grade III chez 26,7 % des patients et de grade IV chez 8,9 % des patients.

Le taux de réponse globale (TRG) au jour 28 (critère d'efficacité primaire) dans REACH4 était de 84,4 % (IC 90 % : 72,8 - 92,5) chez tous les patients, avec une RC chez 48,9 % des patients et une RP chez 35,6 % des patients. Concernant le statut des patients avant traitement, le TRG au jour 28 était de 90,6 % chez les patients cortico-réfractaires (CR).

Le taux de TRG durable au jour 56 (critère clé secondaire) mesuré par la proportion de patients ayant atteints une RC ou RP au jour 28 et ayant maintenu une RC ou RP au jour 56 était de 66,7 % chez tous les patients de REACH4 et de 68,8 % chez les patients CR.

Maladie du greffon contre l'hôte chronique

Dans REACH5, 45 patients pédiatriques atteints d'une GvHD chronique modérée à sévère ont été traités par Jakavi en association avec des corticostéroïdes +/- des ICNs afin d'évaluer la sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique du traitement par Jakavi. Les patients ont été inclus dans 4 groupes basés sur l'âge (Groupe 1 ≥ 12 ans à < 18 ans ; N=22], Groupe 2 ≥ 6 ans à < 12 ans ; N=16], Groupe 3 ≥ 2 ans à < 6 ans ; N=7] et Groupe 4 ≥ 28 jours à < 2 ans ; N=0]). Les posologies testées étaient 10 mg deux fois par jour pour le Groupe 1, 5 mg deux fois par jour pour le Groupe 2 et 4 mg/m² deux fois par jour pour le Groupe 3 et les patients ont été traités pendant 39 cycles / 156 semaines ou jusqu'à l'arrêt du traitement. Chez les patients âgés de moins de 12 ans, Jakavi était administré soit sous forme de comprimés à 5 mg, soit sous forme de solution buvable.

Les patients ont été recrutés avec un statut de maladie réfractaire aux corticostéroïdes ou naïf de traitement. Les patients étaient considérés réfractaires aux corticostéroïdes selon les critères institutionnels ou selon la décision du médecin dans le cas où les critères institutionnels n'étaient pas disponibles et ils pouvaient avoir reçu un traitement systémique antérieur pour la GvHD chronique, en plus des corticostéroïdes. Les patients étaient considérés comme naïfs de traitement lorsqu'ils n'avaient reçu aucun traitement systémique antérieur pour la GvHD chronique (à l'exception d'un traitement corticostéroïde systémique antérieur d'une durée maximale de 72 heures à base de méthylprednisolone ou d'un équivalent après l'apparition de la GvHD chronique). En plus de Jakavi, les patients ont continué l'utilisation de corticostéroïdes systémiques et/ou d'ICN (cyclosporine ou tacrolimus) et des corticostéroïdes par voie topique étaient également autorisés conformément aux directives de l'établissement. Dans REACH5, 23 patients (51,1 %) ont reçu une administration concomitante d'ICNs. Les patients pouvaient aussi avoir reçu des soins de support standards suite à la greffe de cellules souches allogéniques, y compris des médicaments anti-infectieux et une transfusion. Jakavi devait être arrêté en cas de manque de réponse du traitement de la GvHD au jour 169.

Une diminution de la dose de Jakavi était autorisée après la visite du jour 169.

Les patients de sexe masculin et de sexe féminin représentaient respectivement 64,4 %, (n=29) et 35,6 % (n=16) des patients, avec 30 patients (66,7 %) ayant un antécédent de pathologie maligne sous-jacente avant la transplantation, le plus souvent une leucémie (27 patients, 60,0 %).

Parmi les 45 patients pédiatriques inclus dans REACH5, 17 (37,8 %) étaient des patients naïfs de traitement pour la GvHD chronique et 28 (62,2 %) étaient des patients présentant une GvHD chronique CR. La maladie était sévère chez 62,2 % des patients et modérée chez 37,8 % des patients. Trente et un (68,9 %) patients avaient une atteinte cutanée, dix-huit (40 %) avaient une atteinte buccale et quatorze (31,1 %) avaient une atteinte pulmonaire.

Le TRG au jour 169 (critère principal d'efficacité) était de 40 % (IC 90 % : 27,7 - 53,3) chez l'ensemble des patients pédiatriques de REACH5 et de 39,3 % chez les patients CR.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le ruxolitinib est une molécule de classe I selon le système de classification biopharmaceutique (BCS - *Biopharmaceutical Classification System*) qui possède des caractéristiques de haute perméabilité, de haute solubilité et de dissolution rapide. Dans les études cliniques, le ruxolitinib est absorbé rapidement après une administration orale, la concentration plasmatique maximale (C_{\max}) étant atteinte en 1 heure environ. Sur la base d'une étude de *mass balance* chez l'homme, l'absorption orale du ruxolitinib sous forme de ruxolitinib ou des métabolites formés au cours du premier passage est d'au moins 95 %. La C_{\max} moyenne du ruxolitinib et l'exposition totale (ASC) augmentent proportionnellement dans un intervalle de doses uniques allant de 5 à 200 mg. Il n'a pas été observé de modification cliniquement pertinente de la pharmacocinétique du ruxolitinib après administration avec un repas à haute teneur en graisses : La C_{\max} moyenne a diminué modérément (24 %) tandis que l'ASC moyenne a été pratiquement identique (augmentation de 4 %).

Distribution

Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre est approximativement de 67,5 litres chez les patients adultes et adolescents atteints de GvHD aiguë et de 60,9 litres chez les patients adultes et adolescents atteints de GvHD chronique. Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre est approximativement de 30 litres chez les patients pédiatriques atteints de GvHD aiguë ou chronique et ayant une surface corporelle (SC) inférieure à 1 m². Aux concentrations cliniquement pertinentes de ruxolitinib, la liaison aux protéines plasmatiques, essentiellement à l'albumine, est d'environ 97 % *in vitro*. Une étude d'autoradiographie du corps entier chez le rat a montré que le ruxolitinib ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique.

Biotransformation

Le ruxolitinib est principalement métabolisé par le CYP3A4 (> 50 %), avec une contribution additionnelle du CYP2C9. La molécule mère est l'entité prédominante dans le plasma humain et représente environ 60 % des substances apparentées en circulation. Deux métabolites actifs majeurs, représentant 25 % et 11 % de l'ASC de la molécule mère, sont présents dans le plasma. L'activité pharmacologique de ces métabolites sur les JAK est inférieure de 50 % à 20 % à celle de la molécule mère. Le total de tous les métabolites actifs contribue à hauteur de 18 % à la pharmacodynamie globale du ruxolitinib. Aux concentrations cliniquement pertinentes, le ruxolitinib n'inhibe pas les CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4 et n'est pas un inducteur puissant du CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4 selon les études *in vitro*. Les données *in vitro* indiquent que le ruxolitinib peut inhiber la P-gp et la BCRP.

Élimination

Le ruxolitinib est principalement éliminé par métabolisme. La demi-vie d'élimination moyenne du ruxolitinib est d'environ 3 heures. Après administration d'une dose orale unique de ruxolitinib marqué au [¹⁴C] chez des volontaires sains adultes, le métabolisme a été la voie principale d'élimination, 74 % de la radioactivité étant excrétés dans les urines et 22 % dans les fèces. La molécule mère sous forme inchangée représente moins de 1 % de la radioactivité totale excrétée.

Linéarité/non-linéarité

La proportionnalité à la dose a été démontrée dans les études d'administration de doses uniques et de doses répétées.

Populations particulières

Effets de l'âge, du sexe ou du groupe ethnique

Sur la base des études menées chez le volontaire sain, aucune différence notable de la pharmacocinétique du ruxolitinib en fonction du sexe ou du groupe ethnique n'a été observée.

Aucune relation n'était apparente entre la clairance orale et le sexe, l'âge du patient ou la race, d'après une évaluation pharmacocinétique de population chez les patients atteints de GvHD.

Population pédiatrique

Comme chez les patients adultes atteints de GvHD, le ruxolitinib était rapidement absorbé après administration orale chez les patients pédiatriques atteints de GvHD. L'administration d'une dose de 5 mg deux fois par jour chez les enfants âgés de 6 à 11 ans a permis d'atteindre une exposition comparable à celle obtenue suite à l'administration d'une dose de 10 mg deux fois par jour chez les adolescents et les adultes atteints de GvHD aiguë et chronique, confirmant l'approche d'appariement de l'exposition utilisé dans l'hypothèse d'extrapolation. Chez les enfants âgés de 2 à 5 ans atteints de GvHD aiguë et chronique, l'approche d'appariement de l'exposition a suggéré l'administration d'une dose de 8 mg/m² deux fois par jour.

Le ruxolitinib n'a pas été évalué chez les patients pédiatriques atteints de GvHD aiguë ou chronique âgés de moins de 2 ans, par conséquent une modélisation qui prend en compte les aspects liés à l'âge chez les patients plus jeunes a été utilisée pour prédire l'exposition chez ces patients, sur la base des données provenant des patients adultes.

Sur la base d'une analyse de pharmacocinétique de population groupée chez des patients pédiatriques atteints de GvHD aiguë ou chronique, la clairance du ruxolitinib diminuait avec la diminution de la SC. La clairance était de 10,4 L/h chez les patients adultes et adolescents atteints de GvHD aiguë et de 7,8 L/h chez les patients adultes et adolescents atteints de GvHD chronique, avec une variabilité inter-sujet de 49 %. Chez les patients pédiatriques atteints de GvHD aiguë ou chronique et ayant une SC inférieure à 1 m², la clairance se situait entre 6,5 et 7 L/h. Après correction de l'effet de la SC, d'autres facteurs démographiques tels que l'âge, le poids corporel et l'indice de masse corporelle n'ont pas eu d'effets cliniquement significatifs sur l'exposition au ruxolitinib.

Insuffisance rénale

La fonction rénale a été déterminée en utilisant à la fois l'équation MDRD et la créatinine urinaire. Après administration d'une dose unique de 25 mg de ruxolitinib, l'exposition du ruxolitinib a été similaire chez les sujets présentant différents degrés d'insuffisance rénale et chez ceux ayant une fonction rénale normale. Cependant, les valeurs de l'ASC plasmatique des métabolites du ruxolitinib ont eu tendance à augmenter avec la sévérité de l'insuffisance rénale et l'augmentation a été la plus importante chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère. On ne sait pas si une augmentation de l'exposition au métabolite constitue un problème de sécurité. Une modification de la dose est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Insuffisance hépatique

Après administration d'une dose unique de 25 mg de ruxolitinib chez des patients présentant différents degrés d'insuffisance hépatique, l'ASC moyenne du ruxolitinib est augmentée d'environ 87 %, 28 % et 65 % respectivement chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée et sévère par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale. Aucune relation nette entre l'ASC et le degré d'insuffisance hépatique évalué par les scores de Child-Pugh n'a été mise en évidence. La demi-vie d'élimination terminale est prolongée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique par rapport aux témoins sains (4,1 à 5,0 heures *versus* 2,8 heures). Une réduction de la dose d'environ 50 % est recommandée chez les patients atteints de MF et de PV présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.2).

Chez les patients atteints de GvHD et présentant une insuffisance hépatique non liée à la GvHD, la dose initiale de ruxolitinib doit être réduite de 50 %.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le ruxolitinib a été évalué dans des études pharmacologiques de tolérance, de toxicologie à dose répétée, dans des études de génotoxicité et de toxicité de la reproduction, et dans une étude de cancérogenèse. Les organes cibles associés à l'action pharmacologique du ruxolitinib dans les études de doses répétées sont la moelle osseuse, le sang périphérique et les tissus lymphoïdes. Des infections généralement associées à une immunosuppression ont été observées chez le chien. Des diminutions délétères de la pression artérielle accompagnées d'augmentations de la fréquence cardiaque ont été observées dans une étude de télémétrie chez le chien et une diminution délétère du volume par minute a été constatée dans une étude de la fonction respiratoire chez le rat. Dans les études chez le chien et le rat, les marges (basées sur la C_{\max} du médicament non lié) de la DSEO ont été respectivement 15,7 et 10,4 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'homme de 25 mg deux fois par jour. Aucun effet n'a été observé dans une évaluation des effets neuropharmacologiques du ruxolitinib.

Dans les études chez les rats juvéniles, l'administration de ruxolitinib a entraîné des effets sur la mesure de la croissance et de l'os. Une croissance osseuse diminuée a été observée à des doses ≥ 5 mg/kg/jour lorsque le traitement a commencé le 7^{ème} jour après la naissance (comparable à celui du nouveau-né humain) et ≥ 15 mg/kg/jour lorsque le traitement a commencé le 14^{ème} ou le 21^{ème} jour après la naissance (comparable à celui de l'enfant humain en bas-âge, de 1 à 3 ans). Des fractures et une mort précoce chez le rat ont été observées à des doses ≥ 30 mg/kg/jour lorsque le traitement a commencé le 7^{ème} jour après la naissance. D'après l'ASC non liée, l'exposition à la NOAEL (dose sans effet indésirable observé) chez les rats juvéniles traités dès le 7^{ème} jour après la naissance était de 0,3 fois celle des adultes à 25 mg deux fois par jour, tandis qu'une croissance osseuse diminuée et des fractures étaient respectivement de 1,5 et 13 fois celles des patients adultes à 25 mg deux fois par jour. Les effets étaient généralement plus graves lorsque l'administration avait débuté plus tôt dans la période post-natale. Hormis le développement osseux, les effets du ruxolitinib chez les rats juvéniles étaient similaires à ceux observés chez les rats adultes. Les rats juvéniles sont plus sensibles que les rats adultes à la toxicité du ruxolitinib.

Le ruxolitinib a diminué le poids des fœtus et augmenté les pertes post-implantation dans les études chez l'animal. Aucun effet tératogène n'a été mis en évidence chez le rat ou le lapin. Toutefois, les marges d'exposition comparées à la dose clinique la plus forte ont été faibles et les résultats ont donc une pertinence limitée chez l'homme. Aucun effet sur la fertilité n'a été mis en évidence. Dans une étude du développement prénatal et postnatal, un léger allongement de la période de gestation, une réduction du nombre de sites d'implantation et une réduction du nombre de petits mis bas ont été observés. Chez les petits, un poids corporel initial moyen plus faible et une courte période de diminution du gain pondéral moyen ont été observés. Chez les rates allaitantes, le ruxolitinib et/ou ses métabolites ont été excrétés dans le lait à une concentration 13 fois supérieure à la concentration plasmatique maternelle. Le ruxolitinib n'a pas été mutagène ou clastogène. Le ruxolitinib n'a pas été cancérogène chez le modèle de souris transgénique Tg.rasH2.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Propylène glycol (E 1520)
Acide citrique anhydre
Parahydroxybenzoate de méthyl (E 218)
Parahydroxybenzoate de propyl (E 216)
Sucralose (E 955)
Arôme fraise séchée
Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

Après ouverture, à utiliser dans les 60 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Jakavi solution buvable est disponible en flacons en verre ambré de 70 mL avec un bouchon en polypropylène blanc équipé d'une sécurité enfant. La boîte contient un flacon de 60 mL de solution buvable, deux seringues pour administration orale de 1 mL et un adaptateur pour flacon à insérer en polypropylène de basse densité. Les seringues pour administration orale sont équipées de joints toriques pour le piston et imprimées avec des graduations de 0,1 mL.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/773/017

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 23 août 2012
Date du dernier renouvellement : 24 avril 2017

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Comprimé

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelone
Espagne

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovénie

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Allemagne

Solution buvable

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelone
Espagne

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE D'UN CONDITIONNEMENT UNIQUE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Jakavi 5 mg, comprimé
ruxolitinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 5 mg de ruxolitinib (sous forme de phosphate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé

14 comprimés
56 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/773/004	14 comprimés
EU/1/12/773/005	56 comprimés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Jakavi 5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identification unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE EXTÉRIEURE D'UN CONDITIONNEMENT MULTIPLE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Jakavi 5 mg, comprimé
ruxolitinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 5 mg de ruxolitinib (sous forme de phosphate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé

Conditionnement multiple : 168 (3 boîtes de 56) comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/773/006

168 comprimés (3x56)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Jakavi 5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identification unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE INTERMÉDIAIRE D'UN CONDITIONNEMENT MULTIPLE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Jakavi 5 mg, comprimé
ruxolitinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 5 mg de ruxolitinib (sous forme de phosphate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé

56 comprimés. Élément d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/773/006

168 comprimés (3x56)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Jakavi 5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Jakavi 5 mg comprimés
ruxolitinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Lundi
Mardi
Mercredi
Jeudi
Vendredi
Samedi
Dimanche



MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE D'UN CONDITIONNEMENT UNIQUE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Jakavi 10 mg, comprimé
ruxolitinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 10 mg de ruxolitinib (sous forme de phosphate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé

14 comprimés
56 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/773/014	14 comprimés
EU/1/12/773/015	56 comprimés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Jakavi 10 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identification unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE EXTÉRIEURE D'UN CONDITIONNEMENT MULTIPLE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Jakavi 10 mg, comprimé
ruxolitinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 10 mg de ruxolitinib (sous forme de phosphate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé

Conditionnement multiple : 168 (3 boîtes de 56) comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/773/016 168 comprimés (3x56)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Jakavi 10 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identification unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE INTERMÉDIAIRE D'UN CONDITIONNEMENT MULTIPLE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Jakavi 10 mg, comprimé
ruxolitinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 10 mg de ruxolitinib (sous forme de phosphate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé

56 comprimés. Élément d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/773/00016 168 comprimés (3x56)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Jakavi 10 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Jakavi 10 mg comprimés
ruxolitinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Lundi
Mardi
Mercredi
Jeudi
Vendredi
Samedi
Dimanche



MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE D'UN CONDITIONNEMENT UNIQUE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Jakavi 15 mg, comprimé
ruxolitinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 15 mg de ruxolitinib (sous forme de phosphate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé

14 comprimés
56 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDICANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/773/007	14 comprimés
EU/1/12/773/008	56 comprimés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Jakavi 15 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identification unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE EXTÉRIEURE D'UN CONDITIONNEMENT MULTIPLE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Jakavi 15 mg, comprimé
ruxolitinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 15 mg de ruxolitinib (sous forme de phosphate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé

Conditionnement multiple : 168 (3 boîtes de 56) comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/773/009

168 comprimés (3x56)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Jakavi 15 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identification unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE INTERMÉDIAIRE D'UN CONDITIONNEMENT MULTIPLE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Jakavi 15 mg, comprimé
ruxolitinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 15 mg de ruxolitinib (sous forme de phosphate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé

56 comprimés. Élément d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/773/009

168 comprimés (3x56)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Jakavi 15 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Jakavi 15 mg comprimés
ruxolitinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Lundi
Mardi
Mercredi
Jeudi
Vendredi
Samedi
Dimanche



MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE D'UN CONDITIONNEMENT UNIQUE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Jakavi 20 mg, comprimé
ruxolitinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 20 mg de ruxolitinib (sous forme de phosphate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé

14 comprimés
56 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/773/010	14 comprimés
EU/1/12/773/011	56 comprimés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Jakavi 20 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identification unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE EXTÉRIEURE D'UN CONDITIONNEMENT MULTIPLE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Jakavi 20 mg, comprimé
ruxolitinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 20 mg de ruxolitinib (sous forme de phosphate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé

Conditionnement multiple : 168 (3 boîtes de 56) comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/773/012

168 comprimés (3x56)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Jakavi 20 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identification unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE INTERMÉDIAIRE D'UN CONDITIONNEMENT MULTIPLE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Jakavi 20 mg, comprimé
ruxolitinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 20 mg de ruxolitinib (sous forme de phosphate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé

56 comprimés. Élément d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/773/012

168 comprimés (3x56)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Jakavi 20 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Jakavi 20 mg comprimés
ruxolitinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Lundi
Mardi
Mercredi
Jeudi
Vendredi
Samedi
Dimanche



MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Jakavi 5 mg/mL solution buvable
ruxolitinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque mL de solution contient 5 mg de ruxolitinib (sous forme de phosphate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du propylène glycol, du E 216 et du E 218.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution buvable

1 flacon de 60 mL + 2 seringues pour administration orale + adaptateur pour flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP
Après ouverture, à utiliser dans les 60 jours.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/773/017

1 flacon + 2 seringues pour administration orale + adaptateur pour flacon

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Jakavi 5 mg/mL

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ÉTIQUETTE DU FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Jakavi 5 mg/mL solution buvable
ruxolitinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque mL de solution contient 5 mg de ruxolitinib (sous forme de phosphate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du propylène glycol, du E 216 et du E 218.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution buvable

60 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP
Ouvert :
Après ouverture, à utiliser dans les 60 jours.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/773/017

1 flacon + 2 seringues pour administration orale + adaptateur pour flacon

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Jakavi 5 mg, comprimé

Jakavi 10 mg, comprimé

Jakavi 15 mg, comprimé

Jakavi 20 mg, comprimé

ruxolitinib

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.
- Les informations contenues dans cette notice sont pour vous ou votre enfant – mais dans la notice, il sera simplement indiqué « vous ».

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Jakavi et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Jakavi
3. Comment prendre Jakavi
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Jakavi
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Jakavi et dans quels cas est-il utilisé

Jakavi contient la substance active ruxolitinib.

Jakavi est utilisé pour traiter les patients adultes avec une rate anormalement grosse ou avec des symptômes liés à la myélofibrose, une forme rare de cancer du sang.

Jakavi est également utilisé pour traiter les patients adultes atteints de la maladie de Vaquez qui sont résistants ou intolérants à l'hydroxyurée.

Jakavi est également utilisé pour traiter :

- les enfants âgés de 28 jours et plus et les adultes atteints de la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) aiguë.
- les enfants âgés de 6 mois et plus et les adultes atteints de GvHD chronique.

Il existe deux formes de GvHD : une forme précoce nommée GvHD aiguë qui se développe souvent peu après la greffe et peut toucher la peau, le foie et le tractus gastro-intestinal, et une forme nommée GvHD chronique, qui se développe plus tard, généralement des semaines à des mois après la greffe. Pratiquement tous les organes peuvent être affectés par une GvHD chronique.

Comment Jakavi agit

L'une des caractéristiques de la myélofibrose est l'augmentation du volume de la rate. La myélofibrose est une affection de la moelle osseuse, au cours de laquelle la moelle est remplacée par du tissu fibreux. La moelle anormale ne peut plus produire suffisamment de cellules sanguines, ce qui entraîne une augmentation importante du volume de la rate. En bloquant l'action de certaines enzymes (appelées Janus kinases), Jakavi peut diminuer la taille de la rate chez les patients atteints de myélofibrose et soulager les symptômes tels que fièvre, sueurs nocturnes, douleurs osseuses et perte de

poids chez les patients atteints de myélofibrose. Jakavi peut contribuer à réduire le risque de complications sanguines ou vasculaires graves.

La maladie de Vaquez est une affection de la moelle osseuse, dans laquelle la moelle produit trop de globules rouges. En raison de l'augmentation du nombre de globules rouges, le sang devient plus épais. En bloquant sélectivement des enzymes appelées Janus kinases (JAK1 et JAK2), Jakavi peut soulager les symptômes, réduire la taille de la rate et le volume de globules rouges produits par les patients atteints de la maladie de Vaquez, et réduire ainsi le risque de complications hématologiques ou vasculaires graves.

La maladie du greffon contre l'hôte est une complication qui se produit après une greffe lorsque des cellules spécifiques (cellules T) du greffon du donneur (p. ex. moelle osseuse) ne reconnaissent pas les cellules/organes de l'hôte et les attaquent. En inhibant sélectivement des enzymes nommées Janus Associated Kinases (JAK1 et JAK2), Jakavi réduit les signes et les symptômes des formes aiguës et chroniques de la maladie du greffon contre l'hôte entraînant une amélioration de la maladie et la survie des cellules greffées.

Si vous avez des questions sur la façon dont Jakavi agit ou sur la raison pour laquelle ce médicament vous a été prescrit, demandez plus d'informations à votre médecin.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Jakavi

Respectez attentivement les instructions de votre médecin. Elles peuvent être différentes des informations générales présentées dans cette notice.

Ne prenez jamais Jakavi

- si vous êtes allergique au ruxolitinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez (voir la rubrique 2 « Grossesse, allaitement et contraception »).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Jakavi si :

- vous présentez une infection. Il pourra être nécessaire de traiter votre infection avant de commencer Jakavi.
- vous avez déjà eu la tuberculose ou si vous avez été en contact étroit avec une personne ayant ou ayant eu la tuberculose. Votre médecin pourra effectuer des tests pour savoir si vous avez la tuberculose ou une autre infection.
- vous avez déjà eu une hépatite B.
- vous avez des problèmes de reins ou vous avez ou avez déjà eu des problèmes de foie car votre médecin peut être amené à vous prescrire une dose différente de Jakavi.
- vous avez déjà eu un cancer, en particulier un cancer de la peau.
- vous avez ou avez déjà eu des problèmes cardiaques.
- vous avez 65 ans ou plus. Les patients âgés de 65 ans et plus peuvent présenter un risque accru de troubles cardiaques, y compris de crise cardiaque et de certains types de cancer.
- vous fumez ou avez fumé dans le passé.

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien pendant votre traitement par Jakavi si :

- vous présentez une fièvre, des frissons ou d'autres symptômes d'infection.
- vous présentez une toux chronique avec crachats sanguinolents, de la fièvre, des sueurs nocturnes et une perte de poids (il peut s'agir de signes d'une tuberculose).
- vous avez l'un des symptômes suivants ou si l'un de vos proches remarque que vous avez l'un de ces symptômes : confusion ou difficulté à réfléchir, perte d'équilibre ou difficulté à marcher, maladresse, difficulté à parler, diminution de la force ou faiblesse d'un côté du corps, vision trouble et/ou perte de vision. Ceux-ci peuvent être des signes d'une infection grave du cerveau et votre médecin pourra suggérer des tests supplémentaires et un suivi.
- vous développez une éruption cutanée douloureuse avec apparition de vésicules (signes de zona).
- vous avez des changements de votre peau. Ceux-ci peuvent nécessiter un examen plus approfondi, car certains types de cancers de la peau (non mélanome) ont été rapportés.
- vous présentez un essoufflement ou des difficultés respiratoires de façon soudaine, une douleur dans la poitrine ou dans le haut du dos, un gonflement de la jambe ou du bras, une douleur ou une sensibilité dans la jambe, une rougeur ou une couleur anormale de la jambe ou du bras, car ils peuvent être des signes de caillots sanguins dans les veines.

Enfants et adolescents

Ce médicament ne devrait pas être utilisé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans qui ont une myélofibrose ou une maladie de Vaquez car il n'a pas été étudié dans ce groupe d'âge.

Pour le traitement de la maladie du greffon contre l'hôte, Jakavi peut être utilisé chez les patients de 28 jours et plus.

Autres médicaments et Jakavi

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Pendant votre traitement par Jakavi, vous ne devez jamais commencer à prendre un nouveau médicament sans en avoir d'abord parlé au médecin qui a prescrit Jakavi. Cela inclut les médicaments sur prescription, les médicaments en vente libre et les produits de phytothérapie (à base de plantes) ou de médecines naturelles.

Il est particulièrement important de signaler les médicaments contenant l'une des substances actives suivantes, car votre médecin devra peut-être adapter la dose de Jakavi :

- Certains médicaments utilisés pour traiter les infections :
 - des médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques (tels que kétoconazole, itraconazole, posaconazole, fluconazole et voriconazole)
 - des antibiotiques utilisés pour traiter les infections bactériennes (tels que clarithromycine, téliclithromycine, ciprofloxacine ou érythromycine)
 - des médicaments utilisés pour traiter les infections virales, y compris l'infection par le VIH/le SIDA (tels qu'amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir)
 - des médicaments utilisés pour traiter l'hépatite C (bocéprévir, télapévir).
- Un médicament utilisé pour traiter la dépression (néfazodone).
- Des médicaments utilisés pour traiter une pression sanguine élevée (hypertension artérielle) et une oppression, une lourdeur ou une douleur thoracique (angine de poitrine chronique) (mibéfradil ou diltiazem).
- Un médicament utilisé pour traiter les brûlures d'estomac (cimétidine).
- Un médicament utilisé pour traiter les maladies cardiaques (avasimibe).
- Des médicaments utilisés pour stopper les convulsions ou les crises d'épilepsie (phénytoïne, carbamazépine ou phénobarbital et autres anti-épileptiques).
- Des médicaments utilisés pour traiter la tuberculose (TB) (rifabutine ou rifampicine).
- Un médicament à base de plantes utilisé pour traiter la dépression (extrait de millepertuis (*Hypericum perforatum*)).

Parlez à votre médecin si vous n'êtes pas sûr que les informations ci-dessus vous concernent.

Grossesse, allaitement et contraception

Grossesse

- Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.
- Ne prenez pas Jakavi pendant la grossesse (voir rubrique 2 « Ne prenez jamais Jakavi »).

Allaitement

- N'allaitiez pas pendant le traitement par Jakavi (voir rubrique 2 « Ne prenez jamais Jakavi »). Demandez conseil à votre médecin.

Contraception

- Prendre Jakavi n'est pas recommandé aux femmes qui peuvent tomber enceintes et qui n'utilisent pas de contraception. Parlez à votre médecin de l'utilisation d'une contraception appropriée pour éviter de tomber enceinte pendant le traitement par Jakavi.
- Parlez à votre médecin si vous tombez enceinte lors de la prise de Jakavi.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Si vous présentez des étourdissements après la prise de Jakavi, ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas de machines.

Jakavi contient du lactose et du sodium

Jakavi contient du lactose (sucre du lait). Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Jakavi

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Avant de commencer votre traitement par Jakavi et pendant votre traitement, votre médecin effectuera des tests sanguins pour déterminer la meilleure dose, pour savoir comment vous répondez au traitement et si Jakavi a un effet indésirable. Votre médecin peut devoir adapter la dose ou interrompre le traitement. Votre médecin vérifiera avec attention si vous présentez des signes ou symptômes d'infection avant de commencer et pendant votre traitement par Jakavi.

Myélofibrose

- Adultes : La dose initiale recommandée est de 5 à 20 mg deux fois par jour. La dose maximale est de 25 mg deux fois par jour.

Maladie de Vaquez

- Adultes : La dose initiale recommandée est de 10 mg deux fois par jour. La dose maximale est de 25 mg deux fois par jour.

Maladie du greffon contre l'hôte aiguë et chronique

- Enfants âgés de 6 ans à moins de 12 ans : La dose initiale recommandée est de 5 mg deux fois par jour.
- Enfants âgés de 12 ans et plus et adultes : La dose initiale recommandée est de 10 mg deux fois par jour.

Une solution buvable est disponible si vous avez des difficultés à avaler le comprimé entier et pour les enfants âgés de moins de 6 ans.

Vous devez prendre Jakavi à la même heure chaque jour, au cours ou en dehors des repas.

Votre médecin vous dira toujours combien de comprimés de Jakavi exactement vous devez prendre.

Vous devez continuer à prendre Jakavi aussi longtemps que votre médecin vous l'a prescrit.

Si vous avez pris plus de Jakavi que vous n'auriez dû

Si vous avez pris accidentellement plus de Jakavi que la dose prescrite, contactez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous oubliez de prendre Jakavi

Si vous oubliez de prendre Jakavi, prenez simplement la prochaine dose au moment habituel. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

La plupart des effets indésirables de Jakavi sont légers à modérés et disparaissent généralement après quelques jours à quelques semaines de traitement.

Myélofibrose et maladie de Vaquez

Certains effets indésirables peuvent être graves.

Consultez immédiatement un médecin avant de prendre la dose prévue suivante si vous présentez les effets indésirables graves suivants :

Très fréquents (peut affecter plus de 1 personne sur 10) :

- tout signe de saignement dans l'estomac ou l'intestin, comme d'avoir des selles noires ou tachées de sang ou de vomir du sang
- ecchymoses et/ou saignements inattendus, fatigue inhabituelle, essoufflement lors de l'activité physique ou au repos, pâleur cutanée inhabituelle ou infections fréquentes - signes possibles d'anomalie sanguine
- éruption cutanée douloureuse avec apparition de vésicules - signes possible de zona (*herpes zoster*)
- fièvre, frissons ou autres symptômes d'infection
- taux faible de globules rouges (*anémie*), taux faible de globules blancs (*neutropénie*) ou taux faible de plaquettes (*thrombopénie*)

Fréquents (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- tout signe de saignement dans le cerveau, comme une altération soudaine du niveau de conscience, des maux de tête persistants, un engourdissement, des picotements, une faiblesse ou une paralysie

Autres effets indésirables

Les autres effets indésirables possibles incluent ceux listés ci-dessous. Si vous ressentez ces effets indésirables, parlez-en à votre médecin ou pharmacien.

Très fréquents (peut affecter plus d'1 personne sur 10) :

- taux élevé de cholestérol ou de graisses dans le sang (*hypertriglycémie*)
- anomalies des paramètres hépatiques
- étourdissements
- maux de tête
- infections urinaires
- prise de poids

- fièvre, toux, respiration difficile ou douloureuse, respiration sifflante, douleur dans la poitrine lors de la respiration - signes possibles de pneumonie
- tension artérielle élevée (*hypertension artérielle*), pouvant également être la cause d'étourdissements et de maux de tête
- constipation
- taux élevé de lipase dans le sang

Fréquents (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- réduction du nombre des trois types de cellules sanguines : globules rouges, globules blancs et plaquettes (*pancytopénie*)
- gaz fréquents (*flatulences*)

Peu fréquents (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- tuberculose
- réactivation de l'infection de l'hépatite B (qui peut provoquer un jaunissement de la peau et des yeux, des urines de couleur marron foncé, des douleurs du côté droit de l'abdomen, de la fièvre et une sensation de nausées ou de gêne)

Maladie du greffon contre l'hôte (GvHD)

Certains effets indésirables peuvent être graves.

Consultez immédiatement un médecin avant de prendre la dose prévue suivante si vous présentez les effets indésirables graves suivants :

Très fréquent (peut affecter plus de 1 personne sur 10) :

- signes d'infections avec fièvre associés à :
 - douleur musculaire, rougeur de la peau et/ou difficulté à respirer (*infection au cytomégalovirus*)
 - douleur à la miction (infection urinaire)
 - battements cardiaques rapides, confusion et respiration rapide (sepsis, qui est un état associé à une infection et une inflammation généralisée)
- infections fréquentes, fièvre, frissons, maux de gorge ou ulcères dans la bouche
- saignement spontané ou bleus - symptômes possibles d'une thrombopénie qui est due à des taux de plaquettes faibles

Autres effets indésirables

Très fréquent (peut toucher plus de 1 personne sur 10) :

- maux de tête
- pression sanguine élevée (*hypertension artérielle*)
- résultats anormaux de test sanguin, y compris :
 - taux élevé de lipase et/ou d'amylase
 - taux élevé de cholestérol
 - fonction hépatique anormale
 - élévation du taux d'une enzyme musculaire (élévation de la créatine phosphokinase sanguine)
 - élévation du taux de créatinine, une enzyme qui peut indiquer que vos reins ne fonctionnent pas correctement
 - faibles taux des trois types de cellules sanguines : globules rouges, globules blancs et plaquettes (*pancytopénie*)
- envie de vomir (nausées)
- fatigue, pâleur de la peau – symptômes possibles d'anémie qui est causée par un faible taux de globules rouges

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- fièvre, douleur musculaire, douleur ou difficultés à la miction, vision trouble, toux, rhume ou difficulté à respirer - symptômes possibles d'une infection par le virus BK
- prise de poids
- constipation

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement **via le système national de déclaration** décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Jakavi

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte ou la plaquette thermoformée après « EXP ».

A conserver à une température ne dépassant pas 30° C.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Jakavi

- La substance active est le ruxolitinib.
- Chaque comprimé de 5 mg de Jakavi contient 5 mg de ruxolitinib.
- Chaque comprimé de 10 mg de Jakavi contient 10 mg de ruxolitinib.
- Chaque comprimé de 15 mg de Jakavi contient 15 mg de ruxolitinib.
- Chaque comprimé de 20 mg de Jakavi contient 20 mg de ruxolitinib.
- Les autres composants sont : cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, carboxyméthylamidon sodique (type A) (voir rubrique 2), povidone, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté (voir rubrique 2).

Qu'est-ce que Jakavi et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés de Jakavi 5 mg sont des comprimés ronds blancs à blanchâtres portant l'inscription « NVR » gravée sur une face et « L5 » gravée sur l'autre face.

Les comprimés de Jakavi 10 mg sont des comprimés ronds blancs à blanchâtres portant l'inscription « NVR » gravée sur une face et « L10 » gravée sur l'autre face.

Les comprimés de Jakavi 15 mg sont des comprimés ovales blancs à blanchâtres portant l'inscription « NVR » gravée sur une face et « L15 » gravée sur l'autre face.

Les comprimés de Jakavi 20 mg sont des comprimés allongés blancs à blanchâtres portant l'inscription « NVR » gravée sur une face et « L20 » gravée sur l'autre face.

Les comprimés de Jakavi sont fournis en boîtes de plaquette thermoformée contenant 14 ou 56 comprimés, ou en conditionnements multiples contenant 168 (3 boîtes de 56) comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

Fabricant

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelone
Espagne

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovénie

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf.: +45 39 16 84 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <https://www.ema.europa.eu>

Notice : Information du patient

Jakavi 5 mg/mL, solution buvable ruxolitinib

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.
- Les informations contenues dans cette notice sont pour vous ou votre enfant – mais dans la notice, il sera simplement indiqué « vous ».

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Jakavi et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Jakavi
3. Comment prendre Jakavi
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Jakavi
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Jakavi et dans quels cas est-il utilisé

Jakavi contient la substance active ruxolitinib.

Jakavi est utilisé pour traiter :

- les enfants âgés de 28 jours et plus et les adultes atteints de la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) aiguë.
- les enfants âgés de 6 mois et plus et les adultes atteints de GvHD chronique.

Il existe deux formes de GvHD : une forme précoce nommée GvHD aiguë qui se développe souvent peu après la greffe et peut toucher la peau, le foie et le tractus gastro-intestinal, et une forme nommée GvHD chronique, qui se développe plus tard, généralement des semaines à des mois après la greffe. Pratiquement tous les organes peuvent être affectés par une GvHD chronique.

Comment Jakavi agit

La maladie du greffon contre l'hôte est une complication qui se produit après une greffe lorsque des cellules spécifiques (cellules T) du greffon du donneur (p. ex. moelle osseuse) ne reconnaissent pas les cellules/organes de l'hôte et les attaquent. En inhibant sélectivement des enzymes nommées Janus Associated Kinases (JAK1 et JAK2), Jakavi réduit les signes et les symptômes des formes aiguës et chroniques de la maladie du greffon contre l'hôte entraînant une amélioration de la maladie et la survie des cellules greffées.

Si vous avez des questions sur la façon dont Jakavi agit ou sur la raison pour laquelle ce médicament vous a été prescrit, demandez plus d'informations à votre médecin.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Jakavi

Respectez attentivement les instructions de votre médecin. Elles peuvent être différentes des informations générales présentées dans cette notice.

Ne prenez jamais Jakavi

- si vous êtes allergique au ruxolitinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez (voir la rubrique 2 « Grossesse, allaitement et contraception »).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Jakavi si :

- vous présentez une infection. Il pourra être nécessaire de traiter votre infection avant de commencer Jakavi.
- vous avez déjà eu la tuberculose ou avez été en contact étroit avec une personne ayant ou ayant eu la tuberculose. Votre médecin pourra effectuer des tests pour savoir si vous avez la tuberculose ou une autre infection.
- vous avez déjà eu une hépatite B.
- vous avez des problèmes de reins ou vous avez ou avez déjà eu des problèmes de foie car votre médecin peut être amené à vous prescrire une dose différente de Jakavi.
- vous avez déjà eu un cancer, en particulier un cancer de la peau.
- vous avez ou avez déjà eu des problèmes cardiaques.
- vous avez 65 ans ou plus. Les patients âgés de 65 ans et plus peuvent présenter un risque accru de troubles cardiaques, y compris de crise cardiaque et de certains types de cancer.
- vous fumez ou avez fumé dans le passé.

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien pendant votre traitement par Jakavi si :

- vous présentez une fièvre, des frissons ou d'autres symptômes d'infection.
- vous présentez une toux chronique avec crachats sanguinolents, de la fièvre, des sueurs nocturnes et une perte de poids (il peut s'agir de signes d'une tuberculose).
- vous avez l'un des symptômes suivants ou si l'un de vos proches remarque que vous avez l'un de ces symptômes : confusion ou difficulté à réfléchir, perte d'équilibre ou difficulté à marcher, maladresse, difficulté à parler, diminution de la force ou faiblesse d'un côté du corps, vision trouble et/ou perte de vision. Ceux-ci peuvent être des signes d'une infection grave du cerveau et votre médecin pourra suggérer des tests supplémentaires et un suivi.
- vous développez une éruption cutanée douloureuse avec apparition de vésicules (signes de zona).
- vous avez des changements de votre peau. Ceux-ci peuvent nécessiter un examen plus approfondi, car certains types de cancers de la peau (non mélanome) ont été rapportés.
- vous présentez un essoufflement ou des difficultés respiratoires de façon soudaine, une douleur dans la poitrine ou dans le haut du dos, un gonflement de la jambe ou du bras, une douleur ou une sensibilité dans la jambe, une rougeur ou une couleur anormale de la jambe ou du bras, car ils peuvent être des signes de caillots sanguins dans les veines.

Autres médicaments et Jakavi

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Pendant votre traitement par Jakavi, vous ne devez jamais commencer à prendre un nouveau médicament sans en avoir d'abord parlé au médecin qui a prescrit Jakavi. Cela inclut les médicaments sur prescription, les médicaments en vente libre et les produits de phytothérapie (à base de plantes) ou de médecines naturelles.

Il est particulièrement important de signaler les médicaments contenant l'une des substances actives suivantes, car votre médecin devra peut-être adapter votre dose de Jakavi :

- Certains médicaments utilisés pour traiter les infections :
 - des médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques (tels que kétoconazole, itraconazole, posaconazole, fluconazole et voriconazole)
 - des antibiotiques utilisés pour traiter les infections bactériennes (tels que clarithromycine, télicycline, ciprofloxacine ou érythromycine)
 - des médicaments utilisés pour traiter les infections virales, y compris l'infection par le VIH/le SIDA (tels qu'amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir)
 - des médicaments utilisés pour traiter l'hépatite C (bocéprévir, télapévir).
- Un médicament utilisé pour traiter la dépression (néfazodone).
- Des médicaments utilisés pour traiter une pression sanguine élevée (hypertension artérielle) et une oppression, une lourdeur ou une douleur thoracique (angine de poitrine chronique) (mibéfradil ou diltiazem).
- Un médicament utilisé pour traiter les brûlures d'estomac (cimétidine).
- Un médicament utilisé pour traiter les maladies cardiaques (avasimibe).
- Des médicaments utilisés pour stopper les convulsions ou les crises d'épilepsie (phénytoïne, carbamazépine ou phénobarbital et autres antiépileptiques).
- Des médicaments utilisés pour traiter la tuberculose (TB) (rifabutine ou rifampicine).
- Un médicament à base de plantes utilisé pour traiter la dépression (extrait de millepertuis (*Hypericum perforatum*)).

Parlez à votre médecin si vous n'êtes pas sûr que les informations ci-dessus vous concernent.

Grossesse, allaitement et contraception

Grossesse

- Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament.
- Ne prenez pas Jakavi pendant la grossesse (voir rubrique 2 « Ne prenez jamais Jakavi »).

Allaitement

- N'allaitiez pas pendant le traitement par Jakavi (voir rubrique 2 « Ne prenez jamais Jakavi »). Demandez conseil à votre médecin.

Contraception

- Prendre Jakavi n'est pas recommandé aux femmes qui peuvent tomber enceintes et qui n'utilisent pas de contraception. Parlez à votre médecin de l'utilisation d'une contraception appropriée pour éviter de tomber enceinte pendant le traitement par Jakavi.
- Parlez à votre médecin si vous tombez enceinte lors de la prise de Jakavi.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Si vous présentez des étourdissements après la prise de Jakavi, ne conduisez pas de véhicules ou de scooter, ne faites pas de vélo et n'utilisez pas de machines ou ne prenez pas part à d'autres activités nécessitant une vigilance.

Jakavi contient du propylène glycol

Ce médicament contient 150 mg de propylène glycol dans chaque mL de solution buvable.

Si votre enfant a moins de 5 ans, parlez à votre médecin ou pharmacien avant de lui donner ce médicament, en particulier s'il utilise d'autres médicaments qui contiennent du propylène glycol ou de l'alcool.

Jakavi contient du parahydroxybenzoate de méthyle et du parahydroxybenzoate de propyle

Peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

3. Comment prendre Jakavi

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Avant de commencer votre traitement par Jakavi et pendant votre traitement, votre médecin effectuera des tests sanguins pour déterminer la meilleure dose, pour savoir comment vous répondez au traitement et si Jakavi a un effet indésirable. Votre médecin peut devoir adapter la dose ou interrompre le traitement. Votre médecin vérifiera avec attention si vous présentez des signes ou symptômes d'infection avant de commencer et pendant votre traitement par Jakavi.

Vous devez prendre Jakavi deux fois par jour approximativement à la même heure chaque jour. Votre médecin vous indiquera la dose qui vous convient. Suivez toujours les instructions données par votre médecin. Jakavi peut être pris au cours ou en dehors des repas. Vous pouvez ensuite boire un verre d'eau afin de s'assurer que la dose entière de Jakavi solution buvable a été avalée.

Vous devez continuer à prendre Jakavi aussi longtemps que votre médecin vous l'a prescrit.

Pour des instructions détaillées sur comment utiliser la solution buvable, voir la rubrique « Instructions d'utilisation » à la fin de cette notice.

Des comprimés de Jakavi sont disponibles pour les patients âgés de plus de 6 ans qui sont capables d'avaler les comprimés entiers.

Si vous avez pris plus de Jakavi que vous n'auriez dû

Si vous avez pris accidentellement plus de Jakavi que la dose prescrite, contactez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous oubliez de prendre Jakavi

Si vous oubliez de prendre Jakavi, prenez simplement la prochaine dose au moment habituel. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

La plupart des effets indésirables de Jakavi sont légers à modérés et disparaissent généralement après quelques jours à quelques semaines de traitement.

Certains effets indésirables peuvent être graves.

Consultez immédiatement un médecin avant de prendre la dose prévue suivante si vous présentez les effets indésirables graves suivants :

Très fréquent (peut affecter plus de 1 personne sur 10) :

- signes d'infections avec fièvre associés à :
 - douleur musculaire, rougeur de la peau, et/ou difficulté à respirer (*infection au cytomégalovirus*)
 - douleur à la miction (infection urinaire)
 - battements cardiaques rapides, confusion et respiration rapide (sepsis, qui est un état associé à une infection et une inflammation généralisée)
- infections fréquentes, fièvre, frissons, maux de gorge ou ulcères dans la bouche
- saignement spontané ou bleus - symptômes possibles d'une thrombopénie qui est due à des taux de plaquettes faibles

Autres effets indésirables

Très fréquent (peut toucher plus de 1 personne sur 10) :

- maux de tête
- pression sanguine élevée (*hypertension artérielle*)
- résultats anormaux de test sanguin, y compris :
 - taux élevé de lipase et/ou d'amylase
 - taux élevé de cholestérol
 - fonction hépatique anormale
 - élévation du taux d'une enzyme musculaire (élévation de la créatine phosphokinase sanguine)
 - élévation du taux de créatinine, une enzyme qui peut indiquer que vos reins ne fonctionnent pas correctement
 - faibles taux des trois types de cellules sanguines : globules rouges, globules blancs et plaquettes (*pancytopenie*)
- envie de vomir (nausées)
- fatigue, pâleur de la peau – symptômes possibles d'anémie qui est causée par un faible taux de globules rouges

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- fièvre, douleur musculaire, douleur ou difficultés à la miction, vision trouble, toux, rhume ou difficulté à respirer - symptômes possibles d'une infection par le virus BK
- prise de poids
- constipation

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement **via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Jakavi

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte ou le flacon après « EXP ».

A conserver à une température ne dépassant pas 30° C.

Après ouverture, à utiliser dans les 60 jours.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Jakavi

- La substance active de Jakavi est le ruxolitinib.
- Chaque mL de solution contient 5 mg de ruxolitinib.
- Les autres composants sont : propylène glycol (E 1520) (voir rubrique 2), acide citrique anhydre, parahydroxybenzoate de méthyle (E 218) (voir rubrique 2), parahydroxybenzoate de propyle (E 216) (voir rubrique 2), sucralose (E 955), saveur fraise, eau purifiée.

Qu'est-ce que Jakavi et contenu de l'emballage extérieur

Jakavi 5 mg/mL solution buvable se présente sous forme de solution limpide, incolore à jaune clair, qui peut contenir quelques petites particules incolores ou une petite quantité de sédiments.

Jakavi solution buvable est disponible en flacons en verre ambré avec un bouchon en propylène blanc équipé d'une sécurité enfant.

La boîte contient un flacon de 60 mL de solution buvable, deux seringues pour administration orale de 1 mL et un adaptateur pour flacon.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

Fabricant

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelone
Espagne

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf.: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

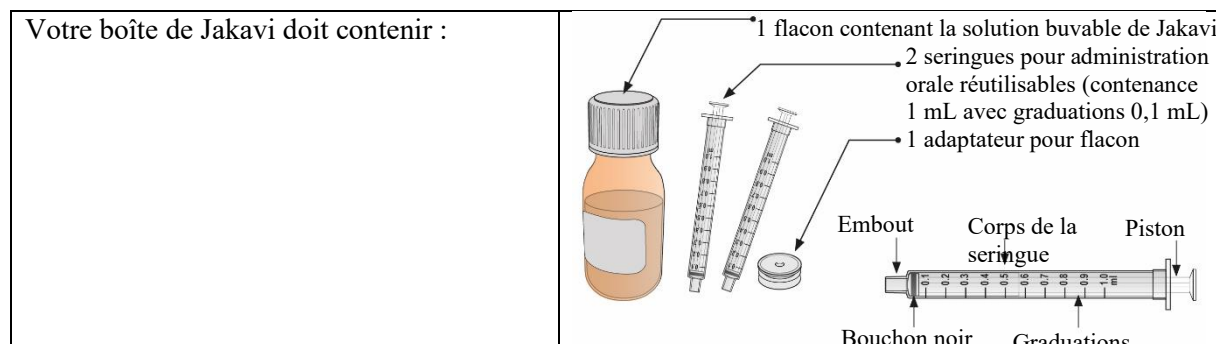
La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <https://www.ema.europa.eu>

Instructions d'utilisation Jakavi 5 mg/mL solution buvable

Veuillez lire attentivement ces « Instructions d'utilisation » avant de commencer à utiliser Jakavi. Votre professionnel de santé doit vous montrer comment mesurer et donner une dose de Jakavi correctement. Si vous avez des questions sur l'utilisation de Jakavi, parlez-en à votre professionnel de santé.



INFORMATIONS IMPORTANTES

- Le professionnel de santé doit déterminer si le patient peut s'auto-administrer le médicament ou si l'aide d'un soignant est nécessaire.
- **Ne pas utiliser** la solution buvable de Jakavi si le conditionnement est endommagé, ou si la date de péremption est dépassée.
- **Ne pas utiliser** la seringue si elle est endommagée ou si l'échelle de graduation est effacée.
- **Toujours** utiliser une nouvelle seringue pour administration orale pour chaque nouveau flacon de Jakavi solution buvable.
- Si la solution buvable de Jakavi entre en contact avec votre peau, bien laver immédiatement la surface à l'eau et au savon.
- Si la solution buvable de Jakavi entre en contact avec vos yeux, rincer immédiatement vos yeux à l'eau claire.

Administration

1. Lavez-vous et séchez-vous **toujours** les mains avant de mesurer et d'administrer une dose de Jakavi solution buvable pour éviter toute contamination potentielle.
Si la solution buvable de Jakavi entre en contact avec votre peau, lavez bien immédiatement la surface au savon et à l'eau.
Si la solution buvable de Jakavi entre en contact avec vos yeux, rincez bien immédiatement vos yeux à l'eau claire.

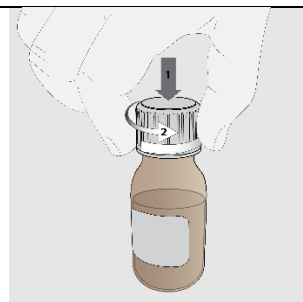
2. Vérifiez que le sceau d'invulnérabilité du flacon est intact et vérifiez la date de péremption sur l'étiquette du flacon.


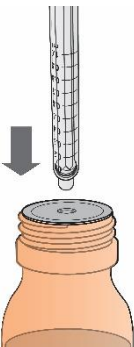
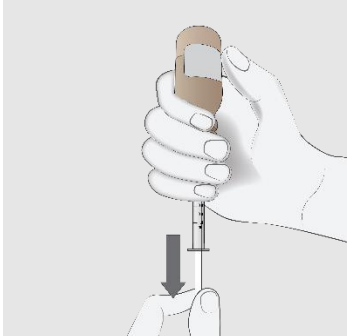
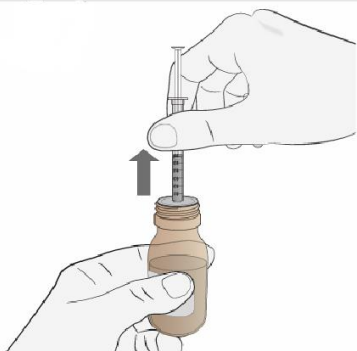
Ne donnez pas Jakavi solution buvable si le sceau d'invulnérabilité est cassé ou si la date de péremption est dépassée.

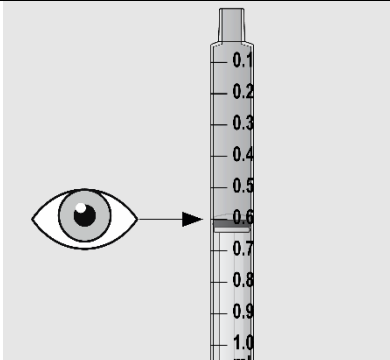

3. Agitez le flacon avant de l'ouvrir.

Retirez le bouchon muni de la sécurité enfant en appuyant sur le bouchon et en le tournant en direction de la flèche (dans le sens inverse des aiguilles d'une montre).

Ecrivez la date de première ouverture sur l'étiquette du flacon.



<p>4. Placez le flacon sur une surface plane et maintenez-le fermement. Avec votre autre main, insérez l'adaptateur dans le flacon en utilisant votre pouce ou la paume de votre main.</p> <p>Important : Insérer l'adaptateur peut nécessiter une force importante. Appuyez fort jusqu'à ce qu'il soit complètement inséré. L'adaptateur doit être complètement collé avec le flacon, et vous ne devriez pas pouvoir voir d'espace entre le bouchon et l'adaptateur.</p>	
<p>5. Enfoncez le piston de la seringue afin de retirer tout l'air à l'intérieur.</p>	
<p>6. Insérez l'embout de la seringue dans l'ouverture de l'adaptateur du flacon.</p> <p>Appuyez pour vous assurer que la seringue est solidement attachée.</p>	
<p>7. Retournez avec précaution le flacon à l'envers et tirez sur le piston jusqu'à ce que le haut du bouchon noir s'aligne avec la dose prescrite sur le corps de la seringue.</p> <p>Note : La présence de petites bulles d'air est normale.</p>	
<p>8. Maintenez la seringue en place et tournez avec précaution le flacon à l'endroit.</p> <p>Retirez la seringue du flacon en la tirant doucement vers le haut.</p>	

<p>9. Vérifiez à nouveau afin de vous assurer que le haut du bouchon noir se situe au niveau de la dose prescrite.</p> <p>Si ce n'est pas le cas, répétez à nouveau les étapes de mesure de la dose .</p>	
<p>10. Assurez-vous que votre enfant soit assis bien droit ou debout.</p> <p>Placez le bout de la seringue à l'intérieur de la bouche avec l'embout en contact avec l'intérieur d'une des joues.</p> <p>Poussez lentement le piston jusqu'au fond pour administrer la dose prescrite de Jakavi solution buvable.</p> <p>ATTENTION : l'administration dans la gorge ou la poussée trop rapide du piston peut provoquer un étouffement.</p>	
<p>11. Vérifiez qu'il ne reste plus de solution buvable de Jakavi dans la seringue. S'il reste de la solution buvable de Jakavi dans la seringue, administrez-la.</p> <p>L'enfant peut recevoir un verre d'eau après l'administration afin de s'assurer que la dose entière de Jakavi solution buvable a été avalée.</p> <p>Note : Si la dose prescrite nécessite d'utiliser la seringue deux fois, répétez les étapes d'administration jusqu'à ce que la dose prescrite ait été administrée.</p>	
<p>12. Ne retirez pas l'adaptateur de flacon.</p> <p>Remettez le bouchon de sécurité enfant sur le flacon et tournez le dans le sens des aiguilles d'une montre pour le fermer.</p> <p>Assurez-vous que le bouchon soit bien fixé sur le flacon.</p>	

Nettoyage de la seringue	
Note : gardez votre seringue pour administration orale séparée de vos autres ustensiles de cuisine pour la garder propre.	
1.	Remplissez un verre avec de l'eau chaude.
2.	Placez la seringue dans le verre d'eau chaude. Tirez et poussez le piston pour faire entrer et sortir l'eau de la seringue 4 à 5 fois
3.	Retirez le piston du corps de la seringue. Rincez le verre, le piston et le corps de la seringue sous l'eau chaude du robinet.
4.	Laissez sécher à l'air libre le piston et le corps de la seringue sur une surface sèche avant la prochaine utilisation. Gardez toujours la seringue hors de la portée des enfants.

Administration via une sonde	
•	Adressez-vous toujours à votre professionnel de santé avant d'administrer Jakavi solution buvable via une sonde. Votre professionnel de santé doit vous montrer comment administrer Jakavi solution buvable via une sonde.
•	Jakavi solution buvable peut être administré via une sonde Nasogastrique (NG) ou Gastrique (G) de taille French 4 (ou supérieure) et ne dépassant pas 125 cm de longueur .
•	Vous pouvez avoir besoin d'un adaptateur ENFIT (non inclus dans la boîte) afin de connecter la seringue de 1 mL à la sonde d'alimentation
•	Rincez la sonde conformément aux instructions du fabricant immédiatement avant et après l'administration de la solution buvable de Jakavi.