ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ruxolitinib Zentiva 5 mg, comprimé
Ruxolitinib Zentiva 10 mg, comprimé
Ruxolitinib Zentiva 15 mg, comprimé
Ruxolitinib Zentiva 20 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ruxolitinib Zentiva 5 mg, comprimé
Chaque comprimé contient 5 mg de ruxolitinib (sous forme d'hémifumarate).

Excipient à effet notoire
Chaque comprimé contient 67,87 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Ruxolitinib Zentiva 10 mg, comprimé
Chaque comprimé contient 10 mg de ruxolitinib (sous forme d'hémifumarate).

Excipient à effet notoire
Chaque comprimé contient 135,74 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Ruxolitinib Zentiva 15 mg, comprimé
Chaque comprimé contient 15 mg de ruxolitinib (sous forme d'hémifumarate).

Excipient à effet notoire
Chaque comprimé contient 203,62 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Ruxolitinib Zentiva 20 mg, comprimé
Chaque comprimé contient 20 mg de ruxolitinib (sous forme d'hémifumarate).

Excipient à effet notoire
Chaque comprimé contient 271,49 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Ruxolitinib Zentiva 5 mg, comprimé
Comprimés ronds, de couleur blanche à blanc cassé, comportant la mention « 5 » gravée en creux sur une face, l'autre face étant lisse, d'un diamètre d'environ 7,5 mm.

Ruxolitinib Zentiva 10 mg, comprimé
Comprimés ronds, de couleur blanche à blanc cassé, comportant la mention « 10 » gravée en creux sur une face, l'autre face étant lisse, d'un diamètre d'environ 9,3 mm.

Ruxolitinib Zentiva 15 mg, comprimé
Comprimés de forme oblongue, de couleur blanche à blanc cassé, comportant la mention « 15 » gravée en creux sur une face, l'autre face étant lisse, d'une largeur d'environ 7 mm et d'une longueur d'environ 15,2 mm.

Ruxolitinib Zentiva 20 mg, comprimé
Comprimés de forme oblongue, de couleur blanche à blanc cassé, comportant la mention « 20 » gravée en creux sur une face, l'autre face étant lisse, d'une largeur d'environ 7,4 mm et d'une longueur d'environ 16,5 mm.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Myélofibrose (MF)
Ruxolitinib Zentiva est indiqué dans le traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie chez l'adulte atteint de myélofibrose primitive (appelée également myélofibrose chronique idiopathique), de myélofibrose secondaire à la maladie de Vaquez (polycythémie vraie) ou de myélofibrose secondaire à la thrombocytémie essentielle.

Maladie de Vaquez (polycythémie vraie, PV)
Ruxolitinib Zentiva 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
Ruxolitinib Zentiva 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
Ruxolitinib Zentiva 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 Ruxolitinib Zentiva 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 Ruxolitinib Zentiva.

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 Ruxolitinib Zentiva, puis lorsque cela est cliniquement indiqué (voir rubrique 4.4).

Posologie

Dose initiale
Myélofibrose (MF)
La dose initiale recommandée de Ruxolitinib Zentiva 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
Plus de 200 000/mm^3	20 mg deux fois par jour
100 000 à 200 000/mm^3	15 mg deux fois par jour
75 000 à moins de 100 000/mm^3	10 mg deux fois par jour
50 000 à moins de 75 000/mm^3	5 mg deux fois par jour

Maladie de Vaquez (polycythémie vraie, PV)
La dose initiale recommandée de Ruxolitinib Zentiva dans la PV est de 10 mg deux fois par jour.

Maladie du greffon contre l'hôte (GvHD)
La dose initiale recommandée de Ruxolitinib Zentiva 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 aux patients pouvant avaler des comprimés entiers.

Les comprimés de Ruxolitinib Zentiva ne conviennent pas aux patients incapables d'avaler des comprimés entiers ni aux enfants de moins de 6 ans. D'autres formulations, commercialisées sous différentes marques, peuvent être disponibles pour les patients ayant des difficultés à avaler les comprimés entiers. Se reporter aux informations du produit correspondant à la formulation concernée pour connaître les instructions relatives à la dose initiale.

Ruxolitinib Zentiva peut être ajouté aux corticostéroïdes et/ou aux inhibiteurs de la calcineurine (ICN).

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

Myélofibrose et maladie de Vaquez
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/mm^3 ou le nombre absolu de neutrophiles inférieur à 500/mm^3. 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'hémogramme 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 Recommandations posologiques 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 changement	Aucun changement	Aucun changement
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 changement	Aucun changement
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 changement
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 Ruxolitinib Zentiva 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 Ruxolitinib Zentiva d'un niveau de dose. Si le nombre de plaquettes est ≥ 20 000/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 Ruxolitinib Zentiva jusqu'à ce que le nombre de plaquettes soit ≥ 20 000/mm^3, puis reprendre à un niveau de dose inférieur.
Nombre absolu des neutrophiles (NAN) ≥ 500/mm^3 à < 750/mm^3	Réduire Ruxolitinib Zentiva d'un niveau de dose. Reprendre au niveau de dose initial si le NAN est > 1 000/mm^3.
Nombre absolu des neutrophiles < 500/mm^3	Suspendre Ruxolitinib Zentiva jusqu'à ce que le NAN soit > 500/mm^3, puis reprendre à un niveau de dose inférieur. Si le NAN est > 1 000/mm^3, la posologie peut reprendre au niveau de dose initial.
Élévation de la bilirubine totale, non provoquée par une GvHD (pas de GvHD hépatique)	> 3,0 à 5,0 × limite supérieure de la normale (LSN) : Continuer Ruxolitinib Zentiva à un niveau de dose inférieur jusqu'à ≤ 3,0 × LSN.
	> 5,0 à 10,0 × LSN : Suspendre Ruxolitinib Zentiva pendant une durée maximale de 14 jours jusqu'à ce que la bilirubine totale soit ≤ 3,0 × LSN. Si la bilirubine totale est ≤ 3,0 × LSN le traitement peut reprendre à la dose actuelle. Si elle n'est pas ≤ 3,0 × LSN après 14 jours, reprendre le traitement à un niveau de dose inférieur.
	> 10,0 × LSN : Suspendre Ruxolitinib Zentiva jusqu'à ce que la bilirubine totale soit ≤ 3,0 × LSN, puis reprendre à un niveau de dose inférieur.
Élévation de la bilirubine totale, provoquée par une GvHD (GvHD hépatique)	> 3,0 × LSN : Continuer Ruxolitinib Zentiva à un niveau de dose inférieur jusqu'à ce que la bilirubine totale soit ≤ 3,0 × 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 spéciales

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/mm^3 et 200 000/mm^3. 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/mm^3. 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 × 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 du ruxolitinib chez les enfants et adolescents âgés de 18 ans ou moins 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 présentent une augmentation de la longueur de la rate de 40 % par rapport à la valeur 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 Ruxolitinib Zentiva peut être envisagée chez les patients présentant une réponse et après avoir arrêté les corticostéroïdes. Une diminution de 50 % de la dose de Ruxolitinib Zentiva tous les deux mois est recommandée. Si les signes ou les symptômes de GvHD réapparaissent pendant ou après la diminution de la dose de Ruxolitinib Zentiva, une ré-augmentation de la dose doit être envisagée.

Mode d'administration

Ruxolitinib Zentiva 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 ruxolitinib peut provoquer des effets indésirables hématologiques, incluant thrombopénie, anémie et neutropénie. Un hémogramme complet, avec numération et formule leucocytaire, doit être pratiqué avant l'instauration du traitement par Ruxolitinib Zentiva. Le traitement doit être interrompu chez les patients atteints de MF lorsque le taux de plaquettes est inférieur à 50 000/mm^3 ou le nombre absolu de neutrophiles inférieur à 500/mm^3 (voir rubrique 4.2).

Il a été observé que les patients atteints de MF qui ont un taux de plaquettes bas (< 200 000/mm^3) 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 ruxolitinib (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 au ruxolitinib 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 ruxolitinib (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 ruxolitinib. 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 Ruxolitinib Zentiva et instaurer rapidement un traitement approprié. Le traitement par Ruxolitinib Zentiva ne doit être instauré qu'après résolution des infections actives graves.

Des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par ruxolitinib. 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 du ruxolitinib. Il est recommandé de réaliser un dépistage d'une infection par le VHB avant l'instauration du traitement par Ruxolitinib Zentiva. 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 ruxolitinib. 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 ruxolitinib 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 ruxolitinib. Avant l'instauration ou la poursuite du traitement par Ruxolitinib Zentiva, 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 ruxolitinib. Chez les patients atteints de MF ou de PV traités par ruxolitinib dans les études cliniques, les taux d'événements thromboemboliques étaient similaires entre les patients recevant le ruxolitinib et les patients recevant le traitement témoin.

Avant l'instauration ou la poursuite du traitement par Ruxolitinib Zentiva, 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 primitifs 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 le ruxolitinib.

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 prémalignes ou des CCNM. Un examen périodique de la peau est recommandé chez les patients présentant un risque accru de cancer cutané.

Populations spéciales

Insuffisance rénale
La dose initiale de Ruxolitinib Zentiva 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 Ruxolitinib Zentiva doit être réduite d'environ 50 % (voir rubriques 4.2 et 5.2).

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

Excipients à effet notoire

Ruxolitinib Zentiva contient du lactose. 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, ritonavir, mibéfradil, néfazodone, nelfinavir, posaconazole, saquinavir, télaprévir, télithromycine, 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 du ruxolitinib 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 doit 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 entrainant des effets pharmacodynamiques proches de Emax. 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 du ruxolitinib 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 du ruxolitinib 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 Ruxolitinib Zentiva. Si une patiente débute une grossesse pendant le traitement par Ruxolitinib Zentiva, 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

Ruxolitinib Zentiva 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

Le ruxolitinib a un effet sédatif nul ou négligeable. Les patients qui présentent des étourdissements après la prise de Ruxolitinib Zentiva 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-interventionnelle 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 hypertriglycéridémie (25,2 %). Aucun cas d’hypertriglycéridémie ou d’élévation de l’aspartate aminotransférase de grade CTCAE 3 ou 4, 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 évènements 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.

<u>Tableau listant les effets indésirables</u>

La sécurité d'emploi du ruxolitinib 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 témoin (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 du ruxolitinib 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 témoin (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 du ruxolitinib 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 ruxolitinib (n = 152) et chez les patients ayant reçu le ruxolitinib 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 du ruxolitinib 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 ruxolitinib (n = 165) et chez les patients ayant reçu le ruxolitinib 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 (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; 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	Fréquence indéterminée[e]
Réactivation du VHB	Fréquence 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

Effet indésirable	Catégorie de fréquence chez les patients présentant une MF	Catégorie de fréquence chez les patients présentant une PV
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
Pancytopénie[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-interventionnelle 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 (> 5 ×–20 × LSN)	Fréquent	Fréquent
Tout grade CTCAE[c]	Très fréquent	Très fréquent

Effet indésirable	Catégorie de fréquence chez les patients présentant une MF	Catégorie de fréquence chez les patients présentant une PV
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 pancytopénie est définie comme un taux d'hémoglobine < 100 g/L, un nombre de plaquettes < 100×10^9/L, et un nombre de neutrophiles < $1,5 \times 10^9$/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.

[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

	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**
Prise de poids	-[6]	-[6]	Fréquent	Fréquent
Grade CTCAE ≥ 3	-[6]	-[6]	N/A[5]	Fréquent
Affections du système nerveux				
Céphalée	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				
Élévation 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
Élévation 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				
Élévation 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
Élévation 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 musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Élévation 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				
Élévation 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 pancytopénie est définie comme un taux d'hémoglobine < 100 g/L, un nombre de plaquettes < 100×10^9/L, et un nombre de neutrophiles < $1,5 \times 10^9$/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 cliniques de phase 3 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 ruxolitinib 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 ruxolitinib 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 3 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/mm^3 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/mm^3 et 200 000/mm^3 avant l'instauration du traitement par ruxolitinib que chez ceux dont le taux de plaquettes était supérieur à 200 000/mm^3 (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 3 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 3 dans la MF, des événements hémorragiques (incluant des évènements 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 évènements tels qu'epistaxis, hémorragie post-interventionnelle 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-interventionnelle) ; aucun saignement de grade 4 n'a été rapporté. D'autres événements hémorragiques (incluant des événements tels qu'epistaxis, hémorragie post-interventionnelle, 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'évènements 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), évènements gastro-intestinaux (9,2 % *versus* 6,7 %) et autres évènements hémorragiques (13,2 % *versus* 10,7 %). Les évènements 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'évènements 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), évènements gastro-intestinaux (1,2 % *versus* 3,2 %) et autres évènements 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-interventionnelle et l'hémorragie cutanée (1,8 % chacun). Aucun évènement hémorragique intracrânien n'a été rapporté chez les patients atteints de GvHD chronique.

Infections
Dans les études pivots de phase 3 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 3, 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 évènements 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 évènement 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 évènements 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 évènements 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.

Élévation 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 témoin, 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 témoin (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 témoin 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 avec une fréquence plus faible 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 chez 20,4 % des patients pédiatriques (grade 3 et 4 : respectivement 3,8 % et 1,9 %).

Élévation de la pression artérielle systolique
Dans les études cliniques pivots de phase 3 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 meilleur traitement disponible.

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 de > 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 ruxolitinib. 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 JAK2V617F 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 JAK2V617F. 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 TNFα, 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 suprathérapeutique 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 3 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 au moins 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 du ruxolitinib était basée sur la numération plaquettaire. Les patients dont les taux de plaquettes étaient $\leq 100\,000/mm^3$ 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 1b, en ouvert, 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 thrombocytémie essentielle) et des taux de plaquettes initiaux $\geq 50\,000$ et $< 100\,000/mm^3$.

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 ≥ 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 ≥ 35 % du volume de la rate par rapport au début de l'étude, le pourcentage de patients présentant une réduction ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 35 % par rapport au volume initial 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	
	Ruxolitinib (N = 155)	Placebo (N = 153)	Ruxolitinib (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 de *p*	< 0,0001		< 0,0001	

Un pourcentage significativement plus élevé de patients du groupe ruxolitinib 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 JAK2V617F (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			
	Ruxolitinib		Placebo		Ruxolitinib		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 ruxolitinib 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 ruxolitinib 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 le ruxolitinib 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 à 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 à 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 à 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 thrombocytémie 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 à 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 ruxolitinib 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 %).

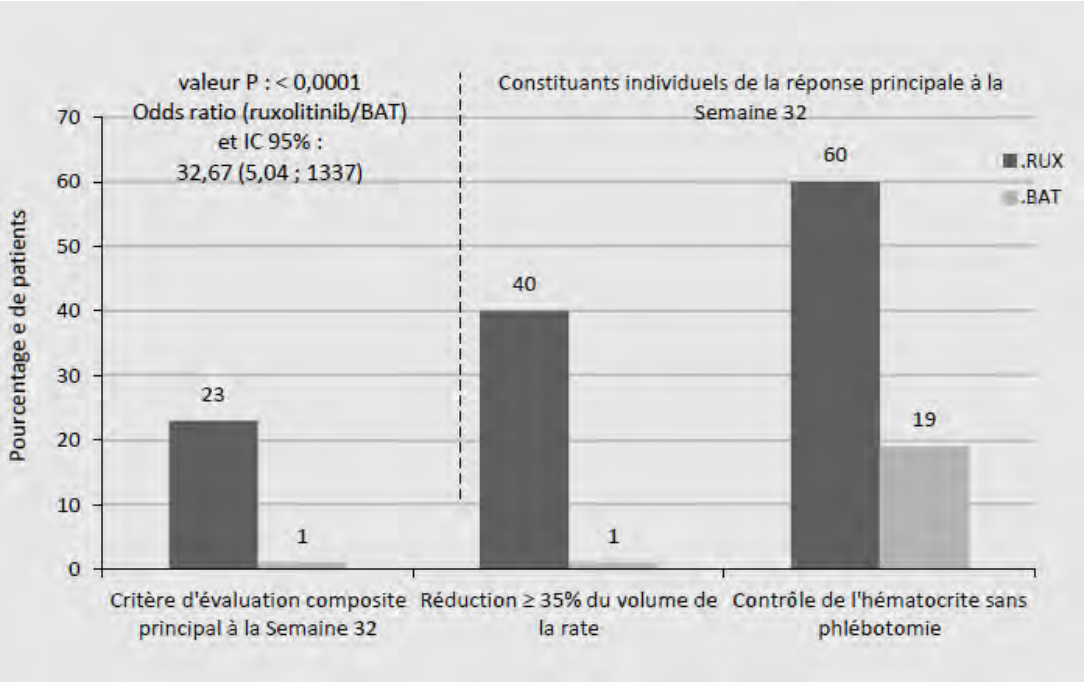
Les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales des patients étaient comparables entre les deux bras de traitement. L'âge médian était de 60 ans (compris entre 33 et 90 ans). Les patients du bras ruxolitinib présentaient un diagnostic de PV depuis une durée médiane de 8,2 ans et avaient 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 critères secondaires clés 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 ruxolitinib a obtenu le critère d'évaluation principal composite et chacun de ses composants individuels. Un nombre significativement plus élevé de patients traités par ruxolitinib (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 ruxolitinib, contre 18,8 % du bras BAT, et une réduction ≥ 35 % du volume de la rate a été obtenue chez 40 % des patients du bras ruxolitinib contre 0,9 % des patients du bras BAT (figure 1).

Les deux critères secondaires clés étaient également atteints. La proportion de patients obtenant une rémission hématologique complète était de 23,6 % sous ruxolitinib 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 ruxolitinib 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 ≥ 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 défini 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 ruxolitinib contre 18,7 % dans le bras BAT). Le critère secondaire clé 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 ruxolitinib 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 le ruxolitinib 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 ruxolitinib 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, présentant une GvHD aiguë réfractaire aux corticostéroïdes, ont été randomisés selon un ratio de 1:1 pour recevoir le ruxolitinib 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 du ruxolitinib 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. Le ruxolitinib a été ajouté à l'utilisation continue de corticostéroïdes et/ou des inhibiteurs de la calcineurine (ICN) 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 ruxolitinib 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 ruxolitinib et meilleur traitement disponible, respectivement.

Les causes de la réponse insuffisante des patients aux corticostéroïdes dans les bras ruxolitinib 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 ruxolitinib, plus de patients ont présenté 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 + ICN (49,4 % dans le bras ruxolitinib 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 critère secondaire clé 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 ruxolitinib (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 à 95 % : 1,65 - 4,22).

Il y a aussi eu une proportion plus élevée de répondeurs complets dans le bras ruxolitinib (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 ruxolitinib, 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 ruxolitinib 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

	Ruxolitinib N = 154		**Meilleur traitement disponible N = 155**	
	n (%)	**IC à 95 %**	**n (%)**	**IC à 95 %**
Réponse globale	96 (62,3)	54,2 - 70,0	61 (39,4)	31,6 - 47,5
OR (IC à 95 %)	2,64 (1,65 – 4,22)			
Valeur de *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 critère secondaire clé basé sur l’analyse des données primaires. Le TRG durable au Jour 56 était de 39,6 % (IC à 95 % : 31,8 - 47,8) dans le bras ruxolitinib et de 21,9 % (IC à 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 à 95 % : 1,43 - 3,94 ; p = 0,0007). La proportion de patients avec RC était de 26,6 % dans le bras ruxolitinib, 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 ruxolitinib.

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 le ruxolitinib et 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 du ruxolitinib 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 ruxolitinib 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 ruxolitinib et meilleur traitement disponible, respectivement.

La réponse insuffisante des patients aux corticostéroïdes dans le bras ruxolitinib 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 ruxolitinib, 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 ruxolitinib et 49 % dans le bras meilleur traitement disponible) et des corticostéroïdes + ICN (41 % dans le bras ruxolitinib 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 secondaire clé 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 élevé dans le bras ruxolitinib (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 à 95 % : 1,86 - 4,80). Les résultats sont présentés dans le tableau 12.

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

Tableau 12 Taux de réponse global au Jour 169 dans REACH3

	Ruxolitinib N = 165		**Meilleur traitement disponible N = 164**	
	n (%)	**IC à 95 %**	**n (%)**	**IC à 95 %**
Réponse globale	82 (49,7)	41,8 - 57,6	42 (25,6)	19,1 - 33,0
OR (IC à 95 %)	2,99 (1,86 - 4,80)			
Valeur de *p* (bilatéral)	$p < 0,0001$			
Réponse complète	11 (6,7)		5 (3,0)	
Réponse partielle	71 (43,0)		37 (22,6)	

Le critère secondaire clé, la SSEC, a démontré une réduction statistiquement significative de 63 % du risque du ruxolitinib *versus* le meilleur traitement disponible (HR : 0,370 ; IC à 95 % : 0,268 - 0,510 ; $p < 0,0001$). À 6 mois, la majorité des évènements de SSEC ont été « ajout ou instauration d'un autre traitement systémique de la cGvHD » (la probabilité de cet évènement était de 13,4 % *versus* 48,5 % pour les bras ruxolitinib 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 ruxolitinib 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 le médicament de référence contenant du ruxolitinib 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 du ruxolitinib 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 ruxolitinib en association à des corticostéroïdes +/- des ICN afin d'évaluer la sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique du ruxolitinib. 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/m^2 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, le ruxolitinib 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 du ruxolitinib, 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'ICN. 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. Le ruxolitinib devait être arrêté en cas d'absence de réponse au traitement de la GvHD au Jour 28.

Une diminution de la dose de ruxolitinib 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 à 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 secondaire clé) mesuré par la proportion de patients ayant atteint 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 ruxolitinib en association avec des corticostéroïdes +/– des ICN afin d'évaluer la sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique du traitement par ruxolitinib. 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/m^2 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, le ruxolitinib 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 du ruxolitinib, 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'ICN. 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. Le ruxolitinib devait être arrêté en cas d'absence de réponse au traitement de la GvHD au Jour 169.

Une diminution de la dose de ruxolitinib 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 à 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 m^2. 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 représente entre un cinquième et la moitié de 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 spéciales

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 m^2, 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 m^2, 1,25 m^2 et 1,5 m^2, l'exposition moyenne prévue (ASC) était respectivement supérieure de 31 %, 22 % et 12 % par rapport à un adulte normal (1,79 m^2).

Population pédiatrique
La pharmacocinétique du ruxolitinib 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/m^2 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 7ème jour après la naissance (comparable à celui du nouveau-né humain) et ≥ 15 mg/kg/jour lorsque le traitement a commencé le 14^{e} ou le 21^{e} 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 7ème 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 7ème 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

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Povidone K-30
Carboxyméthylamidon sodique
Hydroxypropylcellulose
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

30 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en PVC/PCTFE/PVC-Aluminium ou plaquettes prédécoupées unitaires.

- Conditionnements contenant 14, 20, 56 ou 196 comprimés, ou conditionnements multiples contenant 168 (3 boîtes de 56) comprimés sous plaquettes.
- Conditionnements contenant 14 × 1, 20 × 1, 56 × 1 ou 196 × 1 comprimé, ou conditionnements multiples contenant 168 × 1 (3 boîtes de 56 × 1) comprimé sous plaquettes prédécoupées unitaires.

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

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
République tchèque

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

<u>Ruxolitinib Zentiva 5 mg, comprimé</u>
EU/1/26/2076/001
EU/1/26/2076/002
EU/1/26/2076/003
EU/1/26/2076/004
EU/1/26/2076/005
EU/1/26/2076/006
EU/1/26/2076/007
EU/1/26/2076/008
EU/1/26/2076/009
EU/1/26/2076/010

<u>Ruxolitinib Zentiva 10 mg, comprimé</u>
EU/1/26/2076/011
EU/1/26/2076/012
EU/1/26/2076/013
EU/1/26/2076/014
EU/1/26/2076/015

EU/1/26/2076/016
EU/1/26/2076/017
EU/1/26/2076/018
EU/1/26/2076/019
EU/1/26/2076/020

Ruxolitinib Zentiva 15 mg, comprimé
EU/1/26/2076/021
EU/1/26/2076/022
EU/1/26/2076/023
EU/1/26/2076/024
EU/1/26/2076/025
EU/1/26/2076/026
EU/1/26/2076/027
EU/1/26/2076/028
EU/1/26/2076/029
EU/1/26/2076/030

Ruxolitinib Zentiva 20 mg, comprimé
EU/1/26/2076/031
EU/1/26/2076/032
EU/1/26/2076/033
EU/1/26/2076/034
EU/1/26/2076/035
EU/1/26/2076/036
EU/1/26/2076/037
EU/1/26/2076/038
EU/1/26/2076/039
EU/1/26/2076/040

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

Date de première autorisation :

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

Pharmacare Premium Ltd.
HHF003 Hal Far Industrial Estate
Birzebbugia, BBG3000
Malte

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

EMBALLAGE EXTÉRIEUR DU CONDITIONNEMENT UNITAIRE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ruxolitinib Zentiva 5 mg, comprimé
ruxolitinib

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

Chaque comprimé contient 5 mg de ruxolitinib (sous forme d'hémifumarate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé

14 comprimés
20 comprimés
56 comprimés
196 comprimés
14 × 1 comprimé
20 × 1 comprimé
56 × 1 comprimé
196 × 1 comprimé

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

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

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
République tchèque

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

EU/1/26/2076/001	14 comprimés
EU/1/26/2076/002	14 × 1 comprimés
EU/1/26/2076/003	20 comprimés
EU/1/26/2076/004	20 × 1 comprimés
EU/1/26/2076/005	56 comprimés
EU/1/26/2076/006	56 × 1 comprimés
EU/1/26/2076/009	196 comprimés
EU/1/26/2076/010	196 × 1 comprimés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ruxolitinib Zentiva 5 mg

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 L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ruxolitinib Zentiva 5 mg, comprimé
ruxolitinib

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

Chaque comprimé contient 5 mg de ruxolitinib (sous forme d'hémifumarate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé

Conditionnement multiple : 168 (3 boîtes de 56) comprimés.
Conditionnement multiple de 168 × 1 (3 boîtes de 56 × 1) 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

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

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
République tchèque

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

EU/1/26/2076/007 168 (3 boîtes de 56) comprimés (conditionnement multiple)
EU/1/26/2076/008 168 (3 boîtes de 56 × 1) comprimés (conditionnement multiple)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ruxolitinib Zentiva 5 mg

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 L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE INTERMÉDIAIRE DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ruxolitinib Zentiva 5 mg, comprimé
ruxolitinib

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

Chaque comprimé contient 5 mg de ruxolitinib (sous forme d'hémifumarate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé

56 comprimés. Composant d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.
56 × 1 comprimé. Composant 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 PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
République tchèque

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

EU/1/26/2076/007 56 comprimés (conditionnement multiple)
EU/1/26/2076/008 56 × 1 comprimés (conditionnement multiple)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ruxolitinib Zentiva 5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ruxolitinib Zentiva 5 mg, comprimé
ruxolitinib

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

Logo de Zentiva

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Lu
Ma
Me
Je
Ve
Sa
Di



MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR DU CONDITIONNEMENT UNITAIRE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ruxolitinib Zentiva 10 mg, comprimé
ruxolitinib

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

Chaque comprimé contient 10 mg de ruxolitinib (sous forme d'hémifumarate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé

14 comprimés
20 comprimés
56 comprimés
196 comprimés
14 × 1 comprimé
20 × 1 comprimé
56 × 1 comprimé
196 × 1 comprimé

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

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

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
République tchèque

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

EU/1/26/2076/011	14 comprimés
EU/1/26/2076/012	14 × 1 comprimés
EU/1/26/2076/013	20 comprimés
EU/1/26/2076/014	20 × 1 comprimés
EU/1/26/2076/015	56 comprimés
EU/1/26/2076/016	56 × 1 comprimés
EU/1/26/2076/019	196 comprimés
EU/1/26/2076/020	196 × 1 comprimés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ruxolitinib Zentiva 10 mg

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 L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ruxolitinib Zentiva 10 mg, comprimé
ruxolitinib

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

Chaque comprimé contient 10 mg de ruxolitinib (sous forme d'hémifumarate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé

Conditionnement multiple : 168 (3 boîtes de 56) comprimés.
Conditionnement multiple de 168 × 1 (3 boîtes de 56 × 1) 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

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

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
République tchèque

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

EU/1/26/2076/017 168 (3 boîtes de 56) comprimés (conditionnement multiple)
EU/1/26/2076/018 168 (3 boîtes de 56 × 1) comprimés (conditionnement multiple)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ruxolitinib Zentiva 10 mg

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 L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE INTERMÉDIAIRE DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ruxolitinib Zentiva 10 mg, comprimé
ruxolitinib

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

Chaque comprimé contient 10 mg de ruxolitinib (sous forme d'hémifumarate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé

56 comprimés. Composant d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.
56 × 1 comprimé. Composant 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 PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
République tchèque

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

EU/1/26/2076/017 56 comprimés (conditionnement multiple)
EU/1/26/2076/018 56 × 1 comprimés (conditionnement multiple)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ruxolitinib Zentiva 10 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ruxolitinib Zentiva 10 mg, comprimé
ruxolitinib

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

Logo de Zentiva

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Lu
Ma
Me
Je
Ve
Sa
Di



MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR DU CONDITIONNEMENT UNITAIRE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ruxolitinib Zentiva 15 mg, comprimé
ruxolitinib

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

Chaque comprimé contient 15 mg de ruxolitinib (sous forme d'hémifumarate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé

14 comprimés
20 comprimés
56 comprimés
196 comprimés
14 × 1 comprimé
20 × 1 comprimé
56 × 1 comprimé
196 × 1 comprimé

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

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

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
République tchèque

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

EU/1/26/2076/021	14 comprimés
EU/1/26/2076/022	14 × 1 comprimés
EU/1/26/2076/023	20 comprimés
EU/1/26/2076/024	20 × 1 comprimés
EU/1/26/2076/025	56 comprimés
EU/1/26/2076/026	56 × 1 comprimés
EU/1/26/2076/029	196 comprimés
EU/1/26/2076/030	196 × 1 comprimés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ruxolitinib Zentiva 15 mg

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 L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ruxolitinib Zentiva 15 mg, comprimé
ruxolitinib

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

Chaque comprimé contient 15 mg de ruxolitinib (sous forme d'hémifumarate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé

Conditionnement multiple : 168 (3 boîtes de 56) comprimés.
Conditionnement multiple : 168 × 1 (3 boîtes de 56 × 1) 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

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

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
République tchèque

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

EU/1/26/2076/027 168 (3 boîtes de 56) comprimés (conditionnement multiple)
EU/1/26/2076/028 168 (3 boîtes de 56 × 1) comprimés (conditionnement multiple)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ruxolitinib Zentiva 15 mg

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 L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE INTERMÉDIAIRE DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ruxolitinib Zentiva 15 mg, comprimé
ruxolitinib

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

Chaque comprimé contient 15 mg de ruxolitinib (sous forme d'hémifumarate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé

56 comprimés. Composant d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.
56 × 1 comprimé. Composant 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 PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
République tchèque

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

EU/1/26/2076/027 56 comprimés (conditionnement multiple)
EU/1/26/2076/028 56 × 1 comprimés (conditionnement multiple)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ruxolitinib Zentiva 15 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ruxolitinib Zentiva 15 mg, comprimé
ruxolitinib

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

Logo de Zentiva

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Lu
Ma
Me
Je
Ve
Sa
Di



MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR DU CONDITIONNEMENT UNITAIRE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ruxolitinib Zentiva 20 mg, comprimé
ruxolitinib

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

Chaque comprimé contient 20 mg de ruxolitinib (sous forme d'hémifumarate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé

14 comprimés
20 comprimés
56 comprimés
196 comprimés
14 × 1 comprimé
20 × 1 comprimé
56 × 1 comprimé
196 × 1 comprimé

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

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

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
République tchèque

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

EU/1/26/2076/031	14 comprimés
EU/1/26/2076/032	14 × 1 comprimés
EU/1/26/2076/033	20 comprimés
EU/1/26/2076/034	20 × 1 comprimés
EU/1/26/2076/035	56 comprimés
EU/1/26/2076/036	56 × 1 comprimés
EU/1/26/2076/039	196 comprimés
EU/1/26/2076/040	196 × 1 comprimés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ruxolitinib Zentiva 20 mg

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 L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ruxolitinib Zentiva 20 mg, comprimé
ruxolitinib

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

Chaque comprimé contient 20 mg de ruxolitinib (sous forme d'hémifumarate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé

Conditionnement multiple : 168 (3 boîtes de 56) comprimés.
Conditionnement multiple : 168 × 1 (3 boîtes de 56 × 1) comprimé

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

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

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
République tchèque

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

EU/1/26/2076/037 168 (3 boîtes de 56) comprimés (conditionnement multiple)
EU/1/26/2076/038 168 (3 boîtes de 56 × 1) comprimés (conditionnement multiple)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ruxolitinib Zentiva 20 mg

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 L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE INTERMÉDIAIRE DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ruxolitinib Zentiva 20 mg, comprimé
ruxolitinib

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

Chaque comprimé contient 20 mg de ruxolitinib (sous forme d'hémifumarate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé

56 comprimés. Composant d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.
56 × 1 comprimé. Composant 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 PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
République tchèque

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

EU/1/26/2076/037 56 comprimés (conditionnement multiple)
EU/1/26/2076/038 56 × 1 comprimés (conditionnement multiple)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ruxolitinib Zentiva 20 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ruxolitinib Zentiva 20 mg, comprimé
ruxolitinib

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

Logo de Zentiva

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Lu
Ma
Me
Je
Ve
Sa
Di



B. NOTICE

Notice : Information du patient

Ruxolitinib Zentiva 5 mg, comprimé
Ruxolitinib Zentiva 10 mg, comprimé
Ruxolitinib Zentiva 15 mg, comprimé
Ruxolitinib Zentiva 20 mg, comprimé
ruxolitinib

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

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

Ruxolitinib Zentiva contient la substance active ruxolitinib.

Ruxolitinib Zentiva 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.

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

Ruxolitinib Zentiva 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 Ruxolitinib Zentiva 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), Ruxolitinib Zentiva 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. Ruxolitinib Zentiva 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), Ruxolitinib Zentiva 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), Ruxolitinib Zentiva 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 Ruxolitinib Zentiva 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 Ruxolitinib Zentiva

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

Ne prenez jamais Ruxolitinib Zentiva
- 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 Ruxolitinib Zentiva si :
- vous présentez une infection. Il pourra être nécessaire de traiter votre infection avant de commencer Ruxolitinib Zentiva ;
- 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 Ruxolitinib Zentiva ;
- 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 Ruxolitinib Zentiva 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, le ruxolitinib peut être utilisé chez les patients de 28 jours et plus. Les patients qui ne peuvent pas avaler les comprimés entiers doivent utiliser une autre forme pharmaceutique adaptée à leur âge. D'autres médicaments contenant du ruxolitinib peuvent être disponibles sous forme de solution buvable.

Autres médicaments et Ruxolitinib Zentiva

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Pendant votre traitement par Ruxolitinib Zentiva, vous ne devez jamais commencer à prendre un nouveau médicament sans en avoir d'abord parlé au médecin qui a prescrit Ruxolitinib Zentiva. 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 Ruxolitinib Zentiva :
- 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, télithromycine, 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, télaprévir).
- 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 Ruxolitinib Zentiva pendant la grossesse (voir rubrique 2 « Ne prenez jamais Ruxolitinib Zentiva »).

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

Contraception
- Prendre Ruxolitinib Zentiva 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 Ruxolitinib Zentiva.
- Parlez à votre médecin si vous tombez enceinte lors de la prise de Ruxolitinib Zentiva.

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

Ruxolitinib Zentiva contient du lactose et du sodium

Ruxolitinib Zentiva contient du lactose. 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 Ruxolitinib Zentiva

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 Ruxolitinib Zentiva et pendant votre traitement, votre médecin effectuera des tests sanguins pour déterminer la meilleure dose, pour savoir comment vous répondez au traitement et si Ruxolitinib Zentiva 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 Ruxolitinib Zentiva.

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.

D’autres médicaments contenant du ruxolitinib peuvent être disponibles sous forme de solution buvable pour les enfants de moins de 6 ans et pour les patients ayant des difficultés à avaler un comprimé entier.

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

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

Vous devez continuer à prendre Ruxolitinib Zentiva aussi longtemps que votre médecin vous l’a prescrit.

Si vous avez pris plus de Ruxolitinib Zentiva que vous n’auriez dû
Si vous avez pris accidentellement plus de Ruxolitinib Zentiva que la dose prescrite, contactez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous oubliez de prendre Ruxolitinib Zentiva
Si vous oubliez de prendre Ruxolitinib Zentiva, 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 Ruxolitinib Zentiva 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 de 1 personne sur 10) :
- taux élevé de cholestérol ou de graisses dans le sang (*hypertriglycéridémie*) ;
- 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 fréquents (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 fréquents (peut affecter 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.

Fréquents (peut affecter 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 Ruxolitinib Zentiva

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 ».

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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 Ruxolitinib Zentiva
La substance active de Ruxolitinib Zentiva est le ruxolitinib.
- Chaque comprimé de 5 mg de Ruxolitinib Zentiva contient 5 mg de ruxolitinib.
- Chaque comprimé de 10 mg de Ruxolitinib Zentiva contient 10 mg de ruxolitinib.
- Chaque comprimé de 15 mg de Ruxolitinib Zentiva contient 15 mg de ruxolitinib.
- Chaque comprimé de 20 mg de Ruxolitinib Zentiva contient 20 mg de ruxolitinib.

Les autres composants sont les suivants : lactose monohydraté ; cellulose microcristalline ; povidone K-30 ; carboxyméthylamidon sodique ; hydroxypropylcellulose ; silice colloïdale anhydre ; stéarate de magnésium.

Comment se présente Ruxolitinib Zentiva et contenu de l'emballage extérieur
Ruxolitinib Zentiva 5 mg, comprimé se présente sous forme de comprimés ronds, de couleur blanche à blanc cassé, comportant la mention « 5 » gravée en creux sur une face, l'autre face étant lisse, d'un diamètre d'environ 7,5 mm.
Ruxolitinib Zentiva 10 mg, comprimé se présente sous forme de comprimés ronds, de couleur blanche à blanc cassé, comportant la mention « 10 » gravée en creux sur une face, l'autre face étant lisse, d'un

diamètre d’environ 9,3 mm.
Ruxolitinib Zentiva 15 mg, comprimé se présente sous forme de comprimés de forme oblongue, de couleur blanche à blanc cassé, comportant la mention « 15 » gravée en creux sur une face, l’autre face étant lisse, d’une largeur d’environ 7 mm et d’une longueur d’environ 15,2 mm.
Ruxolitinib Zentiva 20 mg, comprimé se présente sous forme de comprimés de forme oblongue, de couleur blanche à blanc cassé, comportant la mention « 20 » gravée en creux sur une face, l’autre face étant lisse, d’une largeur d’environ 7,4 mm et d’une longueur d’environ 16,5 mm.

Les comprimés de Ruxolitinib Zentiva sont conditionnés sous plaquettes en PVC/PCTFE/PVC-Aluminium ou plaquettes prédécoupées unitaires.
- Conditionnements contenant 14, 20, 56 ou 196 comprimés, ou conditionnements multiples contenant 3 boîtes, contenant chacune 56 comprimés sous plaquettes.
- Conditionnements contenant 14 × 1, 20 × 1, 56 × 1 ou 196 × 1 comprimé, ou conditionnements multiples contenant 168 × 1 (3 boîtes de 56 × 1) comprimé sous plaquettes prédécoupées unitaires.

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

Titulaire de l’autorisation de mise sur le marché

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
République tchèque

Fabricant

Pharmacare Premium Ltd.
HHF003 Hal Far Industrial Estate
Birzebbugia, BBG3000
Malte

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
Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 (78) 700 112
PV-Belgium@zentiva.com

България
Zentiva, k.s.
Тел: +35924417136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika
Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Lietuva
Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg
Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország
Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Danmark
Zentiva Denmark ApS
Tlf.: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland
Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti
Zentiva, k.s.
Tel: +372 530 107 59
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα
Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España
Zentiva Spain S.L.U.
Tel: +34 671 365 828
PV-Spain@zentiva.com

France
Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska
Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland
Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland
Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 5025
PV-Iceland@zentiva.com

Italia
Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39 800081631
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος
Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Cyprus@zentiva.com

Malta
Zentiva, k.s.
Tel: +356 2034 1796
PV-Malta@zentiva.com

Nederland
Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge
Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Norway@zentiva.com

Österreich
Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska
Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal
Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România
ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021 304 7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija
Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika
Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland
Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige
Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

Latvija
Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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