

N/Réf. : CIS 65125927

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE SUR
LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DU MEDICAMENT**

JAKAVI 5 MG, COMPRIME

**DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE EN APPLICATION DU 2^{ème}
ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 21 octobre 2021, complété le 17 novembre 2021 et le 26 janvier 2022

Nom du demandeur : NOVARTIS PHARMA SAS

Dénomination du médicament (nom, dosage et forme pharmaceutique) : Jakavi 5 mg, comprimé

DCI/nom de code : ruxolitinib

Indication thérapeutique revendiquée: Jakavi est indiqué dans le traitement des patients âgés de 12 ans et plus atteints de la maladie du greffon contre l'hôte aigüe ou de la maladie du greffon contre l'hôte chronique qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques.

**Avis de l'ANSM :L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament «JAKAVI
» dans l'indication thérapeutique :**

**« Traitement des patients âgés de 12 ans et plus atteints de la maladie du greffon contre l'hôte aigüe ou de la
maladie du greffon contre l'hôte chronique qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres
traitements systémiques. »**

**La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques
du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette indication thérapeutique.**

Date :

11 FEV. 2022

Signature :

Dr Caroline SEMAILLE

**Directrice générale adjointe
chargée des opérations**

Annexes :

- Annexe 1 : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM
- Annexe 2: RCP, étiquetage, notice

Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

- Au plan de la qualité pharmaceutique et au plan toxicologique/préclinique

Le dossier versé fait référence à celui déposé et évalué dans le cadre de l'AMM centralisée. Dans ce contexte, ces données sont d'ores et déjà validées et n'ont pas été réévaluées.

- Au plan clinique

La maladie du greffon contre l'hôte ou GVHD (*Graft Versus Host Disease*), aiguë ou chronique, est une des complications majeures de la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Le délai médian d'apparition de la GVHD aiguë est de 20 à 25 jours après la prise de greffe tandis que la GVHD chronique est une complication majeure à long terme après transplantation allogénique de CSH définie comme survenant après 100 jours post-transplantation (délai médian d'apparition rapporté à 162 jours post-transplantation). Alors que la GVHD aiguë est principalement une maladie inflammatoire médiée par les cellules T matures du donneur, la GVHD chronique se caractérise par l'activation de voies de signalisation complexes dans les cellules T et B, des niveaux réduits de cellules B régulatrices circulantes (Bregs) et de Tregs CD4+.

La GVHD aiguë concerne en moyenne 1 patient sur 2 en post-greffe et la GVHD chronique entre 30 et 70% des patients. Plus précisément, l'incidence de la GVHD est directement corrélée au degré de disparité des groupes HLA des donneurs et des receveurs, allant de 35 à 45% en cas de donneur familial HLA-identique jusqu'à 60-80% en cas de donneur non familial avec un mismatch HLA.

Les corticostéroïdes sont utilisés en première intention de façon très large compte-tenu de l'état hyper-inflammatoire du patient, mais ne permettent pas toujours d'obtenir une réponse satisfaisante. Ainsi, un grand nombre de patients sont réfractaires aux corticostéroïdes (environ 1 patient sur 2), pour lesquels le pronostic est mauvais.

Concernant la prise en charge de des patients, dont la GVHD est réfractaire aux corticoïdes, l'EBMT (*European Society for Blood and Marrow Transplantation*) établit le constat de l'absence d'une seconde ligne de traitement de référence dans la prise en charge et le traitement de patients atteints de GVHD aiguë ou chronique.

Concernant l'efficacité clinique du JAKAVI, les résultats des études REACH-2 (2016-002584-33) et REACH-3 (2016-004432-38) démontrent une supériorité de ce traitement par rapport aux traitements comparateurs utilisés dans la prise en charge de la GVHD aiguë et chronique de grade II à IV cortico-résistante chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans, après exclusion des patients pour lesquels des déviations aux protocoles ont été observées.

Ainsi, le taux de réponse globale des patients présentant une GVHD aiguë traités par JAKAVI est de 62,3% à 28 jours après l'initiation du traitement, contre 39,4% chez les patients traités par le comparateur. De même, la réponse à 56 jours après l'initiation du traitement est toujours significativement supérieure chez les patients traités par JAKAVI, par rapport aux patients traités par le comparateur (39,6% vs 21,9%).

Le taux de réponse globale des patients présentant une GVHD chronique traités par JAKAVI de 49,7% est significativement supérieur à 24 semaines après l'initiation du traitement, contre 25,6% chez les 164 patients du bras comparateur.

Concernant les adolescents âgés de 12 à 18 ans, ceux-ci sont globalement moins à risque de GVHD que les adultes. Néanmoins, l'incidence de la GVHD aiguë chez les enfants reste conséquente, entre de 28 à 56 %, selon le degré d'histocompatibilité, l'âge du receveur, l'affection sous-jacente et le conditionnement utilisé et la mortalité chez les patients adolescents ≥ 12 ans en cas de GVHD aiguë est similaire à celle des adultes (49 % survivent

au-delà de 6 mois). Au regard du faible nombre de patients représentatifs de cette catégorie d'âge inclus dans les études REACH-2 et REACH-3, les données d'efficacité clinique générées sont difficilement interprétables. Cependant, compte-tenu du rationnel fourni par le laboratoire Novartis pour soutenir l'extrapolation des données obtenues chez les adultes aux adolescents, il est attendu une réponse au JAKAVI similaire entre les adultes de plus de 18 ans et les enfants/adolescents âgés de 12 à 18 ans. Ce rationnel repose sur les caractéristiques communes de la maladie chez les adultes et les 12-18 ans (manifestations cliniques/symptômes), l'absence de différences des résultats non-cliniques, pharmacocinétiques/métaboliques en lien avec le traitement proposé (maturation du système cytochrome P450)...

En revanche, aucune donnée d'efficacité et de sécurité clinique n'est disponible chez l'enfant de moins de 12 ans. Deux études (REACH-4 et REACH-5), dans la GVHD aigüe et chronique cortico-résistante sont prévues par le laboratoire Novartis, ciblant spécifiquement cette population pédiatrique (enfants de moins de 12 ans), mais leurs résultats ne sont pas encore disponibles. Pour cette raison, l'indication revendiquée par le laboratoire Novartis dans le cadre de cet AP concerne uniquement les patients âgés de plus de 12 ans.

Concernant la sécurité clinique du JAKAVI, son profil de tolérance et de sécurité a été établi au préalable dans les indications de son AMM actuelle. Les études cliniques menées dans la GVHD ont permis de démontrer que ce profil n'est pas modifié lors de son utilisation dans la GVHD aiguë et chronique. Des précautions d'emplois/contre-indications restent à respecter au vu des nombreux événements indésirables hématologiques observés dans les études cliniques (exemples : anémie et thrombocytopénie...).

En ce qui concerne les données de sécurité clinique chez l'adolescent âgé de 12 à 18 ans, bien que là aussi le nombre de patients inclus soit trop faible pour que les données obtenues soient exploitables à elles seules, il est important de noter que le profil des Evénements Indésirables (EIs) n'est pas significativement différent entre les différents groupes d'âge traités et suivis dans ces études.

Il doit être noté que les deux études précitées, dont les résultats sont fournis en support de cette demande d'AP, sont caractérisées par un nombre élevé d'écarts au protocole, liés par exemple à la classification de la sévérité de la GVHD, à l'évaluation de la réponse au traitement, et à l'utilisation de médicaments concomitants interdits. Néanmoins, ces déviations sont constatées de façon comparable dans les deux bras de traitement de chacune des deux études, et les conclusions des inspections « Bonnes Pratiques Cliniques » (BPC), réalisées sur deux sites Investigateurs et sur le site du Promoteur des essais cliniques REACH-2 et REACH-3, sollicitées lors de l'évaluation du dossier de demande d'extension d'AMM (EMA/H/C/002464/II/0053), permettent d'attester de la validité scientifique des données cliniques générées au cours de ces études.

En conclusion, au regard des données transmises par le laboratoire intégrant les résultats des études cliniques REACH-2 (2016-002584-33) et REACH-3 (2016-004432-38) et des données d'efficacité et de sécurité clinique soumises à l'appui de la demande d'extension d'AMM (EMA/H/C/002464/II/0053), déposée auprès de l'EMA en date du 2 Février 2021 par le laboratoire Novartis, la balance entre les bénéfices et les risques (B/R) est présumée favorable quant à l'utilisation du JAKAVI dans le traitement des patients âgés de 12 ans et plus atteints de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë ou de la maladie du greffon contre l'hôte chronique qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament « JAKAVI 5 mg, comprimé » dans l'indication thérapeutique « traitement des patients âgés de 12 ans et plus atteints de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë ou de la maladie du greffon contre l'hôte chronique qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques »

Le RCP, l'étiquetage et la notice proposés par l'ANSM dans ce cadre sont joints en annexe 2.

Annexe 2 : RCP, étiquetage, notice

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Jakavi 5 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Jakavi 5 mg comprimés

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

Excipient à effet notoire : chaque comprimé contient 71,45 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Jakavi 5 mg comprimés

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

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Maladie du greffon contre l'hôte (GvHD)

Jakavi est indiqué dans le traitement des patients âgés de 12 ans et plus atteints de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë ou de la maladie du greffon contre l'hôte chronique qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques (voir rubrique 5.1).

4.2. Posologie et mode d'administration

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

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

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

Posologie

Dose initiale

La dose initiale recommandée de Jakavi dans la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) aiguë et chronique est de 10 mg deux fois par jour, administrés par voie orale.

Modifications de la dose

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

Maladie du greffon contre l'hôte

Des diminutions de la dose et des interruptions temporaires du traitement peuvent être nécessaires chez les patients présentant une GvHD avec thrombopénie, neutropénie ou élévation de la bilirubine totale après traitement de soutien standard incluant facteurs de croissance, traitements anti-infectieux et transfusions. Une diminution d'un niveau de dose est recommandée (de 10 mg deux fois par jour à 5 mg deux fois par jour ou de 5 mg deux fois par jour à 5 mg une fois par jour). Chez les patients qui ne tolèrent pas Jakavi à une dose de 5 mg une fois par jour, le traitement doit être interrompu. Les recommandations posologiques détaillées sont présentées dans le Tableau 1.

Tableau 1 **Recommandations posologiques pour les patients atteints de GvHD présentant une thrombopénie, une neutropénie ou une élévation de la bilirubine totale**

Paramètre biologique	Recommandation posologique
Nombre de plaquettes <20 000/mm ³	Réduire Jakavi d'un niveau de dose. Si le nombre de plaquettes ≥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 Jakavi jusqu'à ce que le nombre de plaquettes soit ≥15 000 /mm ³ , puis reprendre à un niveau de dose inférieur.
Nombre absolu des neutrophiles ≥500/mm ³ à <750/mm ³	Réduire Jakavi d'un niveau de dose. Reprendre au niveau de dose initial si le NAN est >1 000/mm ³ .
Nombre absolu de neutrophiles <500/mm ³	Suspendre Jakavi 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 dose peut reprendre au niveau de dose initial.
Élévation de la bilirubine totale, pas d'ictère hépatique	3,0 à 5,0 x LSN: Continuer Jakavi à un niveau de dose inférieur jusqu'à ce que la bilirubine totale soit ≤3,0 x LSN. >5,0 à 10,0 x LSN: Suspendre Jakavi pendant 14 jours jusqu'à ce que la bilirubine totale soit ≤3,0 x LSN. Si la bilirubine totale est ≤3,0 x LSN, le traitement peut reprendre à la dose actuelle. Si elle n'est pas ≤3,0 x LSN après 14 jours, reprendre le traitement à un niveau de dose inférieur. >10,0 x LSN: Suspendre Jakavi jusqu'à ce que la bilirubine totale soit ≤3,0 x LSN, puis reprendre à un niveau de dose inférieur.
Élévation de la bilirubine totale, ictère hépatique	>3,0 x LSN: Continuer Jakavi à un niveau de dose inférieur jusqu'à ce que la bilirubine totale soit ≤3,0 x LSN.

Adaptation de la dose en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou de fluconazole

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

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 doubles inhibiteurs des enzymes du CYP2C9 et du CYP3A4.

Populations particulières

Insuffisance rénale

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

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), la dose initiale recommandée chez les patients atteints de GvHD est de 5 mg deux fois par jour. Le patient doit être surveillé étroitement au regard de la tolérance et de l'efficacité pendant le traitement par ruxolitinib.

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

Insuffisance hépatique

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

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

Patients âgés (≥ 65 ans)

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

Population pédiatrique

Chez les patients pédiatriques (âgés de 12 ans et plus) présentant une GvHD, la sécurité et l'efficacité de Jakavi sont soutenues par des preuves issues des études de phase 3 randomisées REACH2 et REACH3. La dose de Jakavi chez les patients pédiatriques âgés de 12 ans et plus présentant une GvHD est la même que chez les adultes. La sécurité et l'efficacité de Jakavi n'ont pas encore été établies chez les patients âgés de moins de 12 ans.

Arrêt du traitement

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

Mode d'administration

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

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

4.3. Contre-indications

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

Grossesse et allaitement.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Myélosuppression

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

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

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

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

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

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

Infections

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

Des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par Jakavi. Avant de commencer le traitement, les patients doivent être évalués selon les recommandations locales, afin de rechercher la présence d'une tuberculose active ou inactive (« latente »). Cela peut inclure la recherche d'antécédents médicaux, d'éventuels contacts antérieurs avec la tuberculose, et/ou la réalisation des tests de dépistage appropriés tels que la radiographie pulmonaire, le test tuberculinique et/ou le test de détection de la production d'interféron gamma, le cas échéant. Il est rappelé aux prescripteurs qu'il existe un risque de résultat faussement négatif au test cutané à la tuberculine, particulièrement chez les patients gravement malades ou immunodéprimés.

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

Zona

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

Leucoencéphalopathie multifocale progressive

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

Cancer cutané non-mélanomateux

Des cancers cutanés non-mélanomateux (CCNM), dont le carcinome basocellulaire, épidermoïde et le carcinome à cellules de Merkel, ont été rapportés chez des patients traités par ruxolitinib. La plupart de ces patients atteints de MF ou de PV avaient précédemment reçu un traitement prolongé par hydroxyurée et avaient déjà eu des lésions cutanées pré malignes ou des CCNM. Il n'a pas été établi de relation causale avec Jakavi. Des examens périodiques de la peau sont recommandés chez les patients présentant un risque accru de cancer cutané.

Anomalies lipidiques / élévation des lipides

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

Populations particulières

Insuffisance rénale

La dose initiale de Jakavi doit être réduite chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Les autres modifications posologiques doivent être basées sur une surveillance étroite de la tolérance et de l'efficacité du médicament (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Insuffisance hépatique

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

Interactions

Si Jakavi doit être administré avec des doubles inhibiteurs des enzymes du CYP2C9 et du CYP3A4 (par exemple le fluconazole) chez des patients présentant une GvHD, la dose unitaire doit être réduite d'environ 50 %, à administrer deux fois par jour (pour la fréquence de surveillance, voir rubriques 4.2 et 4.5).

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

Effet rebond

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

Excipients

Jakavi 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, mibéfradil, néfazodone, nelfinavir, posaconazole, saquinavir, telaprévir, téliithromycine, voriconazole)

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

L'effet des inhibiteurs puissants du CYP3A4 chez les patients présentant une GvHD ne s'est pas avéré avoir un impact significatif sur les paramètres du modèle de pharmacocinétique de population.

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

Doubles inhibiteurs du CYP2C9 et du CYP3A4

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

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

Inducteurs enzymatiques

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

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

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

Autres interactions affectant ruxolitinib à prendre en compte

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

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

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

Effets du ruxolitinib sur les autres médicaments

Substances transportées par la glycoprotéine P ou d'autres transporteurs

Le ruxolitinib peut inhiber la P-glycoprotéine et la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP) dans l'intestin. Cela peut conduire à une augmentation de l'exposition systémique aux substrats de ces transporteurs, tels que le dabigatran éxétilate, la ciclosporine, la rosuvastatine et potentiellement la digoxine. La surveillance des concentrations médicamenteuses (TDM) ou la surveillance clinique de la substance affectée est conseillée.

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

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

Femmes en âge de procréer/Contraception

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

Allaitement

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

Fertilité

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

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

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

4.8. Effets indésirables

Synthèse du profil de tolérance

Données issues de l'autorisation de mise sur le marché pour la Myélofibrose et la Maladie de Vaquez.

Myélofibrose

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

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

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

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

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

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

Maladie de Vaquez

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

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

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 ont été une thrombopénie, une anémie et une neutropénie.

Les anomalies hématologiques identifiées en tant qu'effets indésirables ont inclus une thrombopénie (85,2 %), une anémie (75,0 %) et une neutropénie (65,1 %). Une anémie de grade 3 a été rapportée chez 47,7 % des patients (grade 4 non applicable selon les CTCAE v4.03). Une thrombopénie de grades 3 et 4 a été rapportée chez 31,3 % et 47,7 % des patients, respectivement.

Les trois effets indésirables non hématologiques les plus fréquents ont été une infection par cytomégalo virus (CMV) (32,3 %), un sepsis (25,4 %) et des infections des voies urinaires (17,9 %).

Les trois anomalies biologiques non hématologiques les plus fréquentes identifiées comme étant des effets indésirables ont été une élévation de l'alanine aminotransférase (54,9 %), une élévation de l'aspartate aminotransférase (52,3 %) et une hypercholestérolémie (49,2 %). La majorité des EI ont été de grade 1 ou 2.

Un arrêt de traitement dû à des événements indésirables, quelle que soit leur causalité, a été observé chez 29,4 % des patients.

GvHD chronique

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été une anémie, une hypercholestérolémie et une élévation de l'aspartate aminotransférase.

Les anomalies hématologiques identifiées en tant qu'effets indésirables ont inclus une anémie (68,6 %), une thrombopénie (34,4 %) et une neutropénie (36,2 %). Une anémie de grade 3 a été rapportée chez 14,8 % des patients (grade 4 non applicable selon les CTCAE v4.03). Une neutropénie de grade 3 et 4 a été rapportée chez 9,5 % et 6,7 % des patients, respectivement.

Les trois effets indésirables non hématologiques les plus fréquents ont été une hypertension (15,0 %), des céphalées (10,2 %) et des infections des voies urinaires (9,3 %).

Les trois anomalies biologiques non hématologiques les plus fréquentes identifiées comme étant des effets indésirables ont été une hypercholestérolémie (52,3 %), une élévation de l'aspartate aminotransférase (52,2 %) et une élévation de l'alanine aminotransférase (43,1 %). La majorité des EI ont été de grade 1 ou 2.

Un arrêt de traitement dû à des événements indésirables, quelle que soit leur causalité, a été observé chez 18,1 % des patients.

Patients pédiatriques

La sécurité a été analysée sur un total de 20 patients âgés de 12 à < 18 ans atteints de GvHD : 9 patients (5 dans le bras ruxolitinib et 4 dans le bras meilleur traitement disponible) issus de l'étude REACH2 et 11 patients (4 dans le bras ruxolitinib et 7 dans le bras meilleur traitement disponible) issus de l'étude REACH3. L'inclusion des adolescents était basée sur la similarité de la physiopathologie de GvHD et de la réponse attendue au ruxolitinib entre les patients adultes et adolescents. Sur la base d'une exposition similaire observée chez les adolescents et les adultes, il est attendu que la sécurité de Jakavi à la dose recommandée de 10 mg deux fois par jour soit similaire en fréquence et sévérité.

Tableau listant les effets indésirables rapportés dans les études cliniques

La sécurité d'emploi de Jakavi chez les patients atteints de MF a été évaluée en utilisant les données de suivi à long terme de deux études de phase 3 (COMFORT-I et COMFORT-II) incluant des données chez les patients initialement randomisés dans le bras ruxolitinib (n=301) et chez les patients ayant reçu ruxolitinib après cross-

over depuis le bras des traitements contrôle (n=156). Les catégories de fréquence des effets indésirables chez les patients atteints de MF sont basées sur une exposition médiane de 30,5 mois (comprise entre 0,3 et 68,1 mois).

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

La sécurité d'emploi de Jakavi chez les patients atteints d'une GvHD aiguë a été évaluée dans l'étude de phase 3 REACH2, incluant des données chez les patients initialement randomisés dans le bras Jakavi (n=152) et chez les patients ayant reçu Jakavi après cross-over depuis le bras meilleur traitement disponible (n=49). Les catégories de fréquence des effets indésirables sont basées sur une exposition médiane de 8,9 semaines (comprise entre 0,3 et 66,1 semaines).

La sécurité d'emploi de Jakavi chez les patients atteints d'une GvHD chronique a été évaluée dans l'étude de phase 3 REACH3, incluant des données chez les patients initialement randomisés dans le bras Jakavi (n=165) et chez les patients ayant reçu Jakavi après cross-over depuis le bras meilleur traitement disponible (n=61). Les catégories de fréquence des effets indésirables sont basées sur une exposition médiane de 41,4 semaines (comprise entre 0,7 et 127,3 semaines).

Dans le 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 2) et dans la GvHD aiguë et chronique (Tableau 3) sont présentés par classes de systèmes d'organes MedDRA. Au sein de chaque classe de système d'organe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de fréquence. De plus, pour chaque effet indésirable, la catégorie de fréquence correspondante est également présentée selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 2 Catégorie de fréquence des effets indésirables rapportés dans les études de phase 3 dans la MF et la PV

Effet indésirable	Catégorie de fréquence chez les patients présentant une MF	Catégorie de fréquence chez les patients présentant une PV
Infections et infestations		
Infections urinaires ^d	Très fréquent	Très fréquent
Zona ^d	Très fréquent	Très fréquent
Pneumonie	Très fréquent	Fréquent
Sepsis	Fréquent	Peu fréquent
Tuberculose	Peu fréquent	Indéterminée ^e
Réactivation du VHB	Indéterminée ^e	Peu fréquent
Affections hématologiques et système lymphatique^{a,d}		
Anémie ^a		
Grade CTCAE ^c 4 (<6,5 g/dl)	Très fréquent	Peu fréquent
Grade CTCAE ^c 3 (<8,0 – 6,5 g/dl)	Très fréquent	Fréquent
Tout grade CTCAE ^c	Très fréquent	Très fréquent
Thrombocytopénie ^a		
Grade CTCAE ^c 4 (<25 000/mm ³)	Fréquent	Peu fréquent
Grade CTCAE ^c 3 (50 000 – 25 000/mm ³)	Très fréquent	Fréquent

Tout grade CTCAE ^c	Très fréquent	Très fréquent
Neutropénie^a		
Grade CTCAE ^c 4 ($<500/\text{mm}^3$)	Fréquent	Peu fréquent
Grade CTCAE ^c 3 ($<1\ 000 - 500/\text{mm}^3$)	Fréquent	Peu fréquent
Tout grade CTCAE ^c	Très fréquent	Fréquent
Pancytopénie^{a,b}	Fréquent	Fréquent
Saignements (tout saignement i hémorragie intracrânienne et dig ecchymoses et autres saigneme	Très fréquent	Très fréquent
Ecchymoses	Très fréquent	Très fréquent
Hémorragie digestive	Très fréquent	Fréquent
Hémorragie intracrânienne	Fréquent	Peu fréquent
Autres saignements (incluan épistaxis, hémorragie post-opératoire et hématurie	Très fréquent	Très fréquent
Troubles du métabolisme et d 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 nerveu		
Etourdissement	Très fréquent	Très fréquent
Céphalée	Très fréquent	Très fréquent
Affections gastro-intestinales		
Élévation de la lipase, tout grad CTCAE ^c	Très fréquent	Très fréquent
Constipation	Très fréquent	Très fréquent
Flatulence	Fréquent	Fréquent
Affections hépatobiliaires		
Élévation de l'alanine aminotransférase ^a		
Grade CTCAE ^c 3 ($>5x - 20 \times \text{LSN}$)	Fréquent	Fréquent
Tout grade CTCAE ^c	Très fréquent	Très fréquent
Élévation de l'aspartate aminotransférase ^a		
Tout grade CTCAE ^c	Très fréquent	Très fréquent
Affections vasculaires		
Hypertension	Très fréquent	Très fréquent
^a La fréquence est basée sur l'apparition ou l'aggravation d'anomalies biologiques comparé à l'état initial. ^b La pancytopénie est définie par un taux d'hémoglobine $<100 \text{ g/l}$, une numération plaquettaire $<100 \times 10^9/\text{l}$, et une numération des neutrophiles $<1,5 \times 10^9/\text{l}$ (ou une faible numération des globules blancs de grade 2 si la numération des neutrophiles est manquante), simultanément dans la même analyse d'un laboratoire ^c Critères de terminologie communs pour les événements indésirables (CTCAE) version 3.0 ; grade 1 = léger, grade 2 = modéré, grade 3 = sévère, grade 4 = engageant le pronostic vital ^d Ces effets indésirables sont abordés dans le texte. ^e Effets indésirables recensés depuis la commercialisation		

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

Tableau 3 El rapportés dans les études de phase 3 pour la GvHD

	GvHD aiguë (REACH2) (N=201)	GvHD chronique (REACH3) (N=226)
Effet indésirable médicamenteux	Catégorie de fréquence (%)	Catégorie de fréquence (%)
Infections et infestations		
Infections par CMV	Très fréquent (32.3)	-
CTCAE ³ grade ≥3	Très fréquent (11.4)	-
Sepsis	Très fréquent (25.4)	-
CTCAE grade ≥3	Très fréquent (21.9)	-
Infections des voies urinaires	Très fréquent (17.9)	Fréquent (9.3)
CTCAE grade ≥3	Fréquent (6.5)	Fréquent (1.3)
Infection par le virus BK	-	Fréquent (4.9)
CTCAE grade ≥3	-	Peu fréquent (0.4)
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Thrombopénie ¹	Très fréquent (85.2)	Très fréquent (34.4)
CTCAE grade 3	Très fréquent (31.3)	Fréquent (5.9)
CTCAE grade 4	Très fréquent (47.7)	Très fréquent (10.7)
Anémie ¹	Très fréquent (75.0)	Très fréquent (68.6)
CTCAE grade 3	Très fréquent (47.7)	Très fréquent (14.8)
Neutropénie ¹	Très fréquent (65.1)	Très fréquent (36.2)
CTCAE grade 3	Très fréquent (17.9)	Fréquent (9.5)
CTCAE grade 4	Très fréquent (20.6)	Fréquent (6.7)
Pancytopénie ^{1,2}	Très fréquent (32.8)	-
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Hypercholestérolémie ¹	Très fréquent (49.2)	Très fréquent (52.3)
CTCAE grade 3	Fréquent (3.3)	Fréquent (5.5)
CTCAE grade 4	Fréquent (5.9)	Peu fréquent (0.5)
Prise de poids	-	Fréquent (3.5)
CTCAE grade ≥3	-	N/A ⁵
Affections du système nerveux		
Céphalées	Fréquent (8.5)	Très fréquent (10.2)
CTCAE grade ≥3	Peu Fréquent (0.5)	Fréquent (1.3)
Affections vasculaires		
Hypertension	Très fréquent (13.4)	Très fréquent (15.0)
CTCAE grade ≥3	Fréquent (5.5)	Fréquent (5.3)
Affections gastro-intestinales		
Elévation de la lipase ¹	-	Très fréquent (35.9)
CTCAE grade 3	-	Fréquent (9.5)
CTCAE grade 4	-	Peu fréquent (0.4)
Elévation de l'amylase ¹	-	Très fréquent (32.4)
CTCAE grade 3	-	Fréquent (4.2)
CTCAE grade 4	-	Fréquent (2.7)
Nausées	Très fréquent (16.4)	-
CTCAE grade ≥3	Peu fréquent (0.5)	-
Constipation	-	Fréquent (6.6)
CTCAE grade ≥3	-	N/A ⁵
Affections hépatobiliaires		
Elévation de l'alanine aminotransférase ¹	Très fréquent (54.9)	Très fréquent (43.1)
CTCAE grade 3	Très fréquent (17.6)	Fréquent (4.7)
CTCAE grade 4	Fréquent (1.5)	Peu fréquent (0.9)
Elévation de l'aspartate aminotransférase ¹	Très fréquent (52.3)	Très fréquent (52.2)
CTCAE grade 3	Fréquent (7.8)	Fréquent (3.1)
CTCAE grade 4	N/A ⁵	Peu fréquent (0.9)
Affections musculo-squelettique et des tissus conjonctifs		
Elévation de la créatine phosphatase sanguine ¹	-	Très fréquent (31.1)
CTCAE grade 3	-	Fréquent (1.0)
CTCAE grade 4	-	Fréquent (1.4)

Affections du rein et des voies urinaires		
Elévation de la créatininémie sanguine	-	Très fréquent (38.4)
CTCAE grade 3	-	Fréquent (1.3)
CTCAE grade 4	-	N/A ⁵
1	La fréquence est basée sur l'apparition ou l'aggravation d'anomalies biologiques comparé à l'état initial.	
2	La pancytopenie est définie comme un taux d'hémoglobine <100 g/l, un nombre de plaquettes <100 x 10 ⁹ /l, et un nombre de neutrophiles <1.5 x 10 ⁹ /l (ou un faible nombre de globules blancs de grade 2 si le nombre de neutrophiles est manquant), simultanément lors de la même évaluation en laboratoire.	
3	CTCAE Version 4.03.	
4	Le sepsis de grade ≥3 inclues 20 événements (10%) de grade 5.	
5	Non Applicable : aucun cas rapporté	

Description d'effets indésirables sélectionnés

Anémie

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

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

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

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

Dans les études de phase 3 sur la GvHD aiguë et chronique, une anémie de grade 3 CTCAE a été rapportée chez 47,7 % et 14,8 % des patients, respectivement.

Thrombopénie

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

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

Dans l'étude de phase 3 sur la GvHD aiguë, une thrombopénie de grade 3 et 4 a été observée chez 31,3 % et 47,7 % des patients, respectivement. Dans l'étude de phase 3 sur la GvHD chronique, les cas de thrombopénie de grade 3 et 4 ont été plus faibles (5,9 % et 10,7 %) que dans la GvHD aiguë.

Neutropénie

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

Durant la période de randomisation des études de phase 3 chez les patients atteints de PV, une neutropénie a été rapportée chez 1,6 % des patients exposés au ruxolitinib contre 7% des patients sous traitements de

référence. Dans le bras ruxolitinib, un patient a développé une neutropénie de grade CTCAE 4. Lors du suivi prolongé des patients traités par ruxolitinib, 2 patients ont développé une neutropénie de grade CTCAE 4.

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

Saignements

Dans les études pivots de phase III dans la MF, des événements hémorragiques (incluant des événements intracrâniens et digestifs, ecchymoses et autres saignements) ont été rapportés chez 32,6 % des patients exposés à ruxolitinib et 23,2 % des patients exposés aux traitements de référence (placebo ou meilleur traitement disponible). La fréquence des événements de grade 3-4 a été similaire chez les patients traités par ruxolitinib et chez les patients recevant les traitements de référence (4,7 % *versus* 3,1 %). La plupart des patients avec des événements hémorragiques survenus au cours du traitement ont rapporté des ecchymoses (65,3 %). Les ecchymoses ont été rapportées plus fréquemment chez les patients traités par ruxolitinib *versus* les traitements de référence (21,3 % *versus* 11,6 %). Des hémorragies intracrâniennes ont été rapportées chez 1 % des patients exposés à ruxolitinib et 0,9 % des patients exposés aux traitements de référence. Des hémorragies digestives ont été rapportées chez 5,0 % des patients exposés à ruxolitinib *versus* 3,1 % des patients exposés aux traitements de référence. D'autres événements hémorragiques (incluant des événements tels qu'épistaxis, hémorragie post opératoire et hématurie) ont été rapportés chez 13,3 % des patients traités par ruxolitinib et 10,3 % des patients traités par les traitements de référence.

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

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

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

Durant la période comparative des études de phase 3 chez les patients atteints de GvHD, des événements hémorragiques (incluant hémorragie intracrânienne et digestive, ecchymoses et autres saignements) ont été rapportés chez 25,0 % des patients traités par ruxolitinib, et chez 22,0 % des patients recevant le meilleur traitement disponible dans l'étude REACH2 ; et chez 11,5 % des patients traités par ruxolitinib et 14,6 % des patients recevant le meilleur traitement disponible dans l'étude REACH3. Les ecchymoses ont été rapportées chez 5,9 % des patients traités par ruxolitinib et chez 6,7 % des patients recevant le meilleur traitement disponible dans l'étude REACH2 ; et chez 4,2 % des patients traités par ruxolitinib et 2,5 % des patients recevant le meilleur traitement disponible dans l'étude REACH3. Des événements hémorragiques gastro-intestinaux ont été rapportés chez 9,2 % des patients traités par ruxolitinib et 6,7 % des patients recevant le meilleur traitement disponible dans l'étude REACH2 ; et 1,2 % des patients traités par ruxolitinib et 3,2 % des patients recevant le meilleur traitement disponible dans l'étude REACH3. Aucun événement hémorragique intracrânien n'a été rapporté chez les patients traités par ruxolitinib dans les études REACH2 et REACH3, ou les patients recevant le meilleur traitement disponible dans l'étude REACH3. Des événements hémorragiques intracrâniens ont été rapportés chez 0,7 % des patients recevant le meilleur traitement disponible dans l'étude REACH2. D'autres événements hémorragiques ont été rapportés chez 13,2 % des patients traités par ruxolitinib et 10,7 % des patients recevant le meilleur traitement disponible dans l'étude REACH2 ; et 6,7 % des patients traités par ruxolitinib et 10,1 % des patients recevant le meilleur traitement disponible dans l'étude REACH3.

Infections

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

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

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

Durant la période comparative de l'étude REACH2, des infections des voies urinaires ont été rapportées chez 9,9 % (grade ≥ 3 ; 3,3 %) des patients du bras ruxolitinib comparé aux 10,7 % (grade ≥ 3 ; 6,0 %) du bras meilleur traitement disponible. Des infections au CMV ont été rapportées chez 28,3 % (grade ≥ 3 ; 9,3 %) des patients du bras ruxolitinib comparé aux 24,0 % (grade ≥ 3 ; 10,0 %) du bras meilleur traitement disponible. Des événements de sepsis ont été rapportés chez 12,5 % (grade ≥ 3 ; 11,1 %) des patients du bras ruxolitinib comparé aux 8,7 % (grade ≥ 3 ; 6,0 %) du bras meilleur traitement disponible. Une infection au virus BK a été rapportée uniquement dans le bras ruxolitinib chez 3 patients dont un événement de grade 3.

Dans l'étude REACH2, au cours du suivi 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 quatre, deux et un patient, respectivement. Des événements de sepsis incluant un choc septique de tout grade ont été rapportés chez 25,4 % (grade ≥ 3 ; 21,9 %) des patients.

Durant la période comparative de l'étude REACH3, des infections des voies urinaires ont été rapportées chez 8,5 % (grade ≥ 3 ; 1,2 %) des patients du bras ruxolitinib comparé aux 6,3 % (grade ≥ 3 ; 1,3 %) du bras meilleur traitement disponible. Une infection par le virus BK a été rapportée chez 5,5 % (grade ≥ 3 ; 0,6 %) des patients du bras ruxolitinib comparé aux 1,3 % du bras meilleur traitement disponible. Des infections au CMV ont été rapportées chez 9,1 % (grade ≥ 3 ; 1,8 %) des patients du bras ruxolitinib comparé aux 10,8 % (grade ≥ 3 ; 1,9 %) du bras meilleur traitement disponible. Des événements de sepsis ont été rapportés chez 2,4 % (grade ≥ 3 ; 2,4 %) des patients du bras ruxolitinib comparé aux 6,3 % (grade ≥ 3 ; 5,7 %) du bras meilleur traitement disponible.

Dans l'étude REACH3, au cours du suivi des patients traités par ruxolitinib, des infections des voies urinaires et des infections par le virus BK ont été rapportées chez 9,3 % (grade ≥ 3 ; 1,3 %) et 4,9 % (grade ≥ 3 ; 0,4 %) des patients, respectivement. Des infections par le CMV et des événements de sepsis ont été rapportés chez 8,8 % (grade ≥ 3 ; 1,3 %) et 3,5 % (grade ≥ 3 ; 3,5 %) des patients respectivement.

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

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

Durant la période comparative de l'étude REACH 2, 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 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 8,7 % et 2,2 % des patients respectivement.

Durant la période comparative de l'étude REACH 3, 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 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 9,5 % et 0,4 % des patients respectivement.

Élévation de la pression artérielle systolique

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

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté selon les modalités définies dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (cf. PUT RD).

4.9. Surdosage

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

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques, inhibiteurs de protéines kinases, code ATC : L01EJ01.

Mécanisme d'action

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

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

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

Efficacité et sécurité clinique

Maladie du greffon contre l'hôte

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

Maladie du greffon contre l'hôte aiguë

Dans l'étude REACH2, 309 patients de grade II à IV réfractaire aux corticostéroïdes, présentant une GvHD aiguë ont été randomisés selon un ratio de 1:1 pour recevoir Jakavi ou le meilleur traitement disponible. Les patients ont été stratifiés selon la sévérité de la GvHD aiguë au moment de la randomisation. Un état réfractaire aux corticostéroïdes a été déterminé lorsque les patients avaient une progression après au moins 3 jours, n'obtenaient pas de réponse après 7 jours ou ne pouvaient pas réduire la dose de corticostéroïde.

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

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

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

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

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

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

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

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

Les causes de la réponse insuffisante des patients aux corticostéroïdes dans les bras Jakavi et meilleur traitement disponible ont été i) échec à obtenir une réponse après 7 jours de traitement par corticostéroïde (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 étaient la peau (54,0 %) et la partie inférieure du tractus gastro-intestinal (68,3 %). Dans le bras Jakavi il y a eu plus d'atteintes de la peau (60,4 %) et du foie (23,4 %) par 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 Jakavi et 49 % dans le bras meilleur traitement disponible).

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

Le principal critère d'évaluation secondaire était la proportion de patients ayant atteint un TRG au jour 28 et l'ayant maintenu au jour 56.

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

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

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

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

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

Les résultats globaux sont présentés dans le Tableau 4.

Tableau 4 Taux de réponse global au jour 28 dans REACH2

	Jakavi N=154		Meilleur traitement disponible N=155	
	n (%)	IC 95 %	n (%)	IC 95 %
Réponse globale	96 (62,3)	54,2, 70,	61 (39,4)	31,6, 47,5
OR (IC 95 %)	2,64 (1,65,4,22)			
Valeur p	$p < 0,0001$			
Réponse complète	53 (34,4)		30 (19,4)	
Réponse partielle	43 (27,9)		31 (20,0)	

L'étude a atteint son principal critère d'évaluation secondaire basé sur l'analyse des données primaires (date de clôture des données : 25-juillet-2019). Le TRG durable au jour 56 était de 39,6 % (IC 95 % : 31,8, 47,8) dans le bras Jakavi et de 21,9 % (IC 95 % : 15,7, 29,3) dans le bras meilleur traitement disponible. Il y avait une différence statistiquement significative entre les deux bras de traitement (OR : 2,38 ; IC 95 % : 1,43, 3,94 ; $p = 0,0005$). La proportion de patients avec RC était de 26,6 % dans le bras Jakavi, contre 16,1 % dans le bras meilleur traitement disponible. Au total, 49 patients (31,6 %) à l'origine randomisés dans le bras meilleur traitement disponible sont passés dans le groupe Jakavi.

Pour le critère d'évaluation secondaire SSEC, il y a eu moins d'événements dans le bras Jakavi (91 ; 59,1 %) que dans le bras meilleur traitement disponible (121 ; 78,1 %). Parmi les patients randomisés, le taux d'incidence estimé d'un événement de SSEC à un mois était plus faible dans le bras Jakavi (18,47 % ; IC 95 % : 12,74, 25,04) que dans le bras meilleur traitement disponible (49,13 % ; IC 95 % : 40,94, 56,80). Les données de suivi supplémentaires restent en faveur de Jakavi. La SSEC médiane avec Jakavi était statistiquement significativement plus longue qu'avec le meilleur traitement disponible (4,86 mois versus 1,02 mois ; HR : 0,49 ; IC 95 % : 0,37, 0,63 ; $p < 0,0001$).

Maladie du greffon contre l'hôte chronique

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

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

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

tacrolimus et les traitements par corticostéroïde topique ou inhalé était autorisée conformément aux directives de l'établissement.

Les patients ayant reçu un traitement systémique antérieur autre que les corticostéroïdes et les INC pour la GvHD chronique pouvaient être éligibles à l'inclusion dans l'étude. En plus des corticostéroïdes et des INC, 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 1 du cycle 7 et par la suite en cas de progression de la maladie, de réponse mixte, ou de réponse inchangée, en raison de la toxicité du meilleur traitement disponible, ou en raison d'une poussée de GvHD chronique.

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

Une diminution de la dose de Jakavi était autorisée après la visite du jour 1 du cycle 7.

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

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

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

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

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

Le critère d'évaluation principal était le TRG le jour 1 du cycle 7, 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).

Les principaux critères secondaires étaient la survie sans échec (SSEC) et la proportion de patients avec amélioration du score de symptômes de Lee modifié (mLSS) le jour 1 du cycle 7. La SSEC, critère d'évaluation composite de temps jusqu'à l'événement défini comme le temps écoulé entre la 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 TGR à la semaine 24 a été plus élevée dans le bras Jakavi (49,7 %) comparé au bras meilleur traitement disponible (25,6 %). Il y a eu une différence statistiquement significative entre les bras de traitement (test de Cochrane-Mantel-Haenszel stratifié $p < 0,0001$, unilatéral, OR : 2,99 ; IC 95 % : 1,86, 4,80). Les résultats sont présentés dans le Tableau 5.

Parmi les patients non répondeurs au jour 1 du cycle 7 dans les bras Jakavi et meilleur traitement disponible, 2,4 % et 12,8 % présentaient une progression de la maladie, respectivement.

Tableau 5 Taux de réponse global au jour 1 du cycle 7 dans REACH3

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

Les deux principaux critères d'évaluation secondaires ont aussi été remplis. La SSEC a démontré une supériorité statistiquement significative de Jakavi versus le meilleur traitement disponible (HR : 0,370 ; IC 95 % : 0,268, 0,510) avec une diminution du risque de 63 % (voir Figure 1). La probabilité de SSEC à 6 mois (IC 95 %) a été de 74,9 % (67,5 %, 80,9 %) et de 44,5 % (36,5 %, 52,1 %) pour les bras Jakavi et meilleur traitement disponible, respectivement. La majorité des événements de SSEC étaient « ajout ou instauration d'un autre traitement systémique de la cGvHD ». La probabilité de cet événement à 6 mois était de 13,5 % et 48,5 % pour les bras Jakavi et meilleur traitement disponible, respectivement.

Le taux de répondeurs définis comme une amélioration ≥ 7 points du score total des symptômes (STS) du score mLSS depuis l'état initial a montré une différence statistiquement significative ($p=0,0011$) entre les bras Jakavi (24,2 %) et meilleur traitement disponible (11,0 %).

Population pédiatrique

Chez les patients pédiatriques présentant une GvHD (12 ans et plus), la sécurité et l'efficacité de Jakavi sont soutenues par les preuves issues des études randomisées de phase 3 REACH2 et REACH3 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique). Dans l'étude REACH2, des réponses ont été observées au jour 28 chez 4/5 des patients adolescents atteints de GvHD aiguë (3 avaient une RC et 1 avait une RP) dans le bras ruxolitinib et chez 3/4 des patients adolescents (3 avaient une RC) dans le bras meilleur traitement disponible. Dans l'étude REACH3, des réponses ont été observées au jour 1 du cycle 7 chez 3/4 des patients adolescents atteints de GvHD chronique (tous avaient une RP) dans le bras ruxolitinib et chez 2/8 des patients adolescents (les deux avaient une RP) dans le bras meilleur traitement disponible.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

Distribution

Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre est approximativement de 75 litres chez les patients atteints de MF et de PV. Aux concentrations cliniquement pertinentes de ruxolitinib, la liaison aux protéines plasmatiques, essentiellement à l'albumine, est d'environ 97 % *in vitro*. Une étude d'autoradiographie du corps entier chez le rat a montré que le ruxolitinib ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique.

Biotransformation

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

puissant du CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4 selon les études *in vitro*. Les données *in vitro* indiquent que le ruxolitinib peut inhiber la P-gp et la BCRP.

Élimination

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

Linéarité/non-linéarité

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

Populations particulières

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

Sur la base des études menées chez le volontaire sain, aucune différence notable de la pharmacocinétique du ruxolitinib en fonction du sexe ou du groupe ethnique n'a été observée. 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 atteints de GvHD aiguë et de 7,8 l/h chez les patients atteints de GvHD chronique, avec une variabilité inter-sujet de 49%. Aucune relation n'était apparente entre la clairance orale et le sexe, l'âge du patient ou la race, d'après une évaluation pharmacocinétique de population chez les patients atteints de GvHD.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Jakavi chez les patients pédiatriques atteints de MF ou de PV n'ont pas été établies. La sécurité, l'efficacité et le profil pharmacocinétique observés chez les patients adolescents atteints de GvHD aiguë ou chronique étaient comparables à ceux de la population générale de patients (voir rubrique 5.1, « Population pédiatrique »).

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 de MF ou de PV présentant une insuffisance hépatique par rapport aux témoins sains (4,1-5,0 heures *versus* 2,8 heures). Une réduction de la dose d'environ 50 % est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.2).

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Le ruxolitinib a été évalué dans des études pharmacologiques de tolérance, de toxicologie à dose répétée, dans des études de génotoxicité et de toxicité de la reproduction, et dans une étude de cancérogenèse. Les organes

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

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

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

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes de plaquettes thermoformées PVC/PCTFE/Aluminium contenant 56 comprimés.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

NOVARTIS PHARMA S.A.S.
8-10 RUE HENRI SAINT-CLAIRE DEVILLE
92500 RUEIL-MALMAISON
FRANCE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

CIP 34009 273 258 1 6 (AMM en vigueur)

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

Date de première autorisation : {JJ mois AAAA}

Date de dernier renouvellement : {JJ mois AAAA}

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

JJ mois AAAA

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Médicament à prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

PROJET

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTERIEUR

Suremballage spécifique à l'accès précoce

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Jakavi 5 mg, comprimé

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé

56 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

Titulaire

NOVARTIS PHARMA S.A.S.
8-10 RUE HENRI SAINTE-CLAIRE DEVILLE
92500 RUEIL-MALMAISON
FRANCE

Exploitant

NOVARTIS PHARMA S.A.S.
8-10 RUE HENRI SAINTE-CLAIRE DEVILLE
92500 RUEIL-MALMAISON
FRANCE

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

Médicament autorisé N° : 34009 273 258 1 6

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Médicament à prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Sans objet.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet.

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Sans objet.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTERIEUR

Boîte d'un conditionnement unique utilisée dans le cadre de l'AMM en vigueur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Jakavi 5 mg, comprimé

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé

56 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

Titulaire

Novartis Europharm Limited

Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

Exploitant

NOVARTIS PHARMA S.A.S.

8-10 RUE HENRI SAINTE-CLAIRE DEVILLE
92500 RUEIL-MALMAISON
FRANCE

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

Médicament autorisé N° : 34009 273 258 1 6

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Jakavi 5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC 03400927325816

SN

NN

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Le cas échéant, le pictogramme mentionné au III de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique (effets tératogènes ou foetotoxiques) peut être apposé conformément à l'arrêté d'application prévu au même article.

Le pictogramme mentionné au II de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique (effets sur la capacité à conduire) peut être apposé conformément à l'arrêté d'application prévu au même article.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSEUDES

NATURE/TYPE PLAQUETTES / FILMS

Plaquettes

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Jakavi 5 mg, comprimés

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Lundi
Mardi
Mercredi
Jeudi
Vendredi
Samedi
Dimanche



NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

Jakavi 5 mg, comprimé
ruxolitinib

Encadré

- Ce médicament n'ayant pas encore obtenu d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans l'indication pour laquelle vous allez être traité, son utilisation est autorisée à titre dérogatoire dans le cadre d'une Autorisation d'Accès Précoce (AAP) et est soumise à une surveillance étroite exercée par les autorités de santé, concernant notamment les effets indésirables qu'il peut provoquer.
- Lisez attentivement cette notice avant de prendre ce médicament : elle contient des informations importantes pour votre traitement.
- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez des questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait lui être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un des effets indésirables mentionnés comme grave, ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.
- Vous pouvez également signaler vous-même cet effet indésirable.

Que contient cette notice ?

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

1. QU'EST-CE QUE JAKAVI ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique - code ATC : L01EJ01.

Jakavi contient la substance active ruxolitinib.

Jakavi est utilisé pour traiter les patients de 12 ans et plus et les adultes présentant une maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) aiguë ou chronique. Cette maladie apparaît après une transfusion de sang ou une greffe de moelle osseuse d'un donneur sain à un patient et s'associe à divers symptômes gênants touchant de nombreux organes. 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, environ trois mois après la greffe. Pratiquement tous les organes peuvent être affectés par une GvHD chronique.

Comment Jakavi agit

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

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

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE JAKAVI ?

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

Ne prenez jamais Jakavi

- si vous êtes allergique au ruxolitinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

Si vous êtes dans l'un ou l'autre des cas ci-dessus, informez votre médecin qui décidera alors si vous devez commencer le traitement par Jakavi.

Avertissements et précautions

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

- si vous présentez une infection. Il pourra être nécessaire de **traiter votre** infection avant de commencer Jakavi. Il est important que vous informiez votre médecin si 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. Il est important que vous informiez votre médecin si vous avez déjà eu une hépatite B.
- si vous avez des problèmes de reins. Votre médecin **devra** peut-être prescrire une dose différente de Jakavi.
- si vous avez ou avez déjà eu des problèmes de foie. **Votre** médecin devra peut-être prescrire une dose différente de Jakavi.
- si vous prenez d'autres médicaments (voir la rubrique « Autres médicaments et Jakavi »).
- si vous avez déjà eu la tuberculose.
- si vous avez déjà eu un cancer de la peau.

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

- si vous présentez des **ecchymoses et/ou saignements** inattendus, une fatigue inhabituelle, un essoufflement lors de l'activité physique **ou au repos**, une **pâleur cutanée** inhabituelle ou des infections fréquentes (signes d'anomalies sanguines).
- si vous présentez **une fièvre**, **des frissons** ou d'autres symptômes d'infection.
- si 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).
- si 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.
- si vous développez une éruption cutanée douloureuse avec apparition de vésicules (signes de zona).
- si vous constatez 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.

Analyses de sang

Avant le début du traitement par Jakavi, votre médecin demandera des analyses de sang pour déterminer quelle est la dose initiale la plus adaptée pour vous. D'autres analyses de sang devront être effectuées pendant le traitement afin que votre médecin puisse surveiller vos taux de cellules sanguines (globules blancs, globules rouges et plaquettes), évaluer comment vous répondez au traitement et si Jakavi a un effet indésirable sur ces cellules. Il pourra être nécessaire de modifier la dose ou d'interrompre le traitement. Avant de débiter et pendant votre traitement par Jakavi, votre médecin vérifiera attentivement si vous avez des signes ou symptômes d'infection. Votre médecin vérifiera également régulièrement le niveau de lipides (graisses) dans votre sang.

Enfants et adolescents

Pour le traitement de la maladie du greffon contre l'hôte, Jakavi peut être utilisé chez les patients de 12 ans et plus.

Autres médicaments et Jakavi

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

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

Les médicaments ci-dessous peuvent accroître le risque d'effets indésirables avec Jakavi :

- Certains médicaments utilisés pour traiter les infections. Ils incluent des médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques (tels que kétoconazole, itraconazole, posaconazole, fluconazole et voriconazole), des médicaments utilisés pour traiter certains types d'infections bactériennes (antibiotiques 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, télapévir).

- Néfazodone (médicament utilisé pour traiter la dépression).
- Mibéfradil ou diltiazem (médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle et l'angine de poitrine chronique).
- Cimétidine (médicament utilisé pour traiter les brûlures d'estomac).

Les médicaments ci-dessous peuvent réduire l'efficacité de Jakavi :

- Avasimibe (médicament utilisé pour traiter les maladies cardiaques).
- Phénytoïne, carbamazépine ou phénobarbital et autres antiépileptiques (médicaments utilisés pour stopper les convulsions ou les crises d'épilepsie).
- Rifabutine ou rifampicine (médicaments utilisés pour traiter la tuberculose [TB]).
- Extrait de millepertuis (*Hypericum perforatum*), médicament à base de plantes utilisé pour traiter la dépression.

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

Jakavi avec des aliments, boissons et de l'alcool

Sans objet.

Grossesse et allaitement

Ne prenez pas Jakavi pendant la grossesse. Demandez à votre médecin les mesures appropriées à prendre pour éviter une grossesse pendant votre traitement par Jakavi.

N'allaitiez pas pendant le traitement par Jakavi. Prévenez votre médecin si vous allaitez.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Jakavi contient du lactose et du sodium

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

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

3. COMMENT PRENDRE JAKAVI ?

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

La dose de Jakavi dépend des taux de cellules sanguines du patient. Votre médecin demandera une analyse pour mesurer vos taux de cellules sanguines et déterminera quelle est la dose la plus adaptée pour vous, en particulier si vous présentez des problèmes de foie ou de reins.

- La dose initiale recommandée dans la maladie du greffon contre l'hôte est de 10 mg deux fois par jour.

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

Pendant le traitement, votre médecin pourra recommander de diminuer ou d'augmenter la dose si les résultats des analyses de sang montrent que cela est nécessaire, si vous avez des problèmes de foie ou de reins ou si vous avez également besoin de recevoir certains autres médicaments.

Si vous êtes sous dialyse, prenez soit une seule dose soit deux doses séparées de Jakavi uniquement les jours de dialyse, après la séance de dialyse. Votre médecin vous dira si vous devez prendre une ou deux doses et combien de comprimés de Jakavi vous devez prendre pour chaque dose.

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

Vous devez continuer à prendre Jakavi aussi longtemps que votre médecin vous l'a prescrit. C'est un traitement au long cours.

Votre médecin surveillera régulièrement votre état de santé pour s'assurer que le traitement a l'effet attendu.

Si vous avez des questions sur la durée du traitement par Jakavi, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous présentez certains effets indésirables (par exemple des anomalies sanguines), il pourra être nécessaire de modifier votre dose de Jakavi ou d'interrompre temporairement le traitement.

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

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

Si vous oubliez de prendre Jakavi

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

Si vous arrêtez de prendre Jakavi

Dans la maladie du greffon contre l'hôte, une diminution de votre dose ou l'arrêt de votre traitement avec Jakavi est possible si vous répondez au traitement et votre médecin supervisera cette procédure. Par conséquent, vous ne devez pas arrêter de prendre Jakavi ou modifier la dose sans en parler avec votre médecin.

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 INDESIRABLES EVENTUELS ?

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

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

Myélofibrose et Maladie de Vaquez

Données issues de l'autorisation de mise sur le marché pour la Myélofibrose et la 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'anomalies sanguines)
- 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 ces effets indésirables deviennent sévères, contactez votre médecin.

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

- taux élevé de cholestérol ou de graisses dans le sang (*hypertriglycémie*)
- anomalies des paramètres hépatiques
- étourdissements

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

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

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

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

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

Maladie du greffon contre l'hôte (GvHD)

Certains effets indésirables peuvent être graves.

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

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

- fièvre, douleur, rougeur, et/ou difficulté à respirer (symptômes possibles d'une infection par cytomégalovirus (*infection au cytomégalovirus*))
- fièvre, douleur à la miction (symptômes possibles d'une infection urinaire)
- battements cardiaques rapides, fièvre, confusion et respiration rapide (symptômes possibles d'un sepsis, qui est un état grave qui survient en réponse à une infection provoquant une inflammation généralisée)
- fatigue, épuisement, pâleur de la peau (symptômes possibles d'une anémie qui est causée par un faible taux de globules rouges), infections fréquentes, fièvre, frissons, maux de gorge ou ulcères dans la bouche dus à des infections (symptômes possibles d'une neutropénie qui est causée par un faible taux de globules blancs), saignement spontané ou bleus (symptômes possibles d'une thrombopénie qui est due à des taux de plaquettes faibles)
- nombre réduit des trois types de cellules sanguines - globules rouges, globules blancs et plaquettes (*pancytopénie*)

Autres effets indésirables

Les autres effets indésirables possibles incluent ceux listés ci-dessous. Si ces effets indésirables deviennent sévères, contactez votre médecin.

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

- taux élevé de cholestérol (*hypercholestérolémie*)
- maux de tête
- pression sanguine élevée (*hypertension artérielle*)
- taux élevé de lipase dans le sang
- test sanguin anormal, qui pourrait indiquer une possible atteinte du pancréas (taux élevé d'amylase)
- envie de vomir (*nausées*)
- résultats anormaux des tests de la fonction hépatique
- augmentation du taux sanguin d'enzyme provenant du muscle indiquant potentiellement une lésion musculaire et/ou une dégradation des muscles (augmentation de la créatine phosphokinase)
- augmentation du taux sanguin de créatinine, une substance normalement éliminée par les reins dans l'urine, ce qui peut signifier que vos reins ne fonctionnent pas correctement (augmentation de la créatinine sanguine)

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

- fièvre, douleur, rougeur et/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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER JAKAVI ?

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

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

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

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

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient JAKAVI

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

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

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

Les comprimés de Jakavi sont fournis en boîtes de plaquette thermoformée contenant 56 comprimés.

Titulaire de l'autorisation d'accès précoce

NOVARTIS PHARMA S.A.S.
8-10 RUE HENRI SAINTE-CLAIRE DEVILLE
92500 RUEIL-MALMAISON
France

Exploitant de l'autorisation d'accès précoce

NOVARTIS PHARMA S.A.S.
8-10 RUE HENRI SAINTE-CLAIRE DEVILLE
92500 RUEIL-MALMAISON
FRANCE

Fabricant

NOVARTIS PHARMA S.A.S.
8-10 RUE HENRI SAINTE-CLAIRE DEVILLE
92500 RUEIL-MALMAISON
FRANCE

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec l'exploitant de l'autorisation d'accès précoce :

France

Novartis Pharma S.A.S.

Tél : +33 1 55 47 66 00

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

MM/AAAA

Autres sources d'informations

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

PROJET