

## Résumé des Caractéristiques du Produit

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

JAKAVI® 5 mg, comprimé

JAKAVI® 15 mg, comprimé

JAKAVI® 20 mg, comprimé

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

INN : Ruxolitinib

Excipients : lactose monohydraté

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

Myélofibrose (MF)

Traitement de la splénomégalie ou des symptômes associés à la maladie chez les patients avec myélofibrose à risque intermédiaire ou à haut risque en cas de myélofibrose primaire ou en tant que complication d'une polycythémie vraie ou d'une thrombocytémie essentielle.

Polycythémie vraie (PV)

Pour le traitement des patients avec polycythémie vraie, qui sont résistants ou intolérants à un traitement avec une hydroxyurée ou à un autre traitement cytoréducteur de première intention.

#### 4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement ne doit être administré que par un spécialiste expérimenté dans la prise en charge des maladies myéloprolifératives.

Jakavi se prend par voie orale et peut être avalé pendant ou en-dehors des repas.

##### Dose initiale

La posologie initiale recommandée de Jakavi en cas de MF est de deux fois 15 mg par jour par voie orale chez les patients dont la numération thrombocytaire est située entre 100'000 et 200'000/mm<sup>3</sup> et de deux fois 20 mg par jour chez les patients avec numération thrombocytaire >200'000/mm<sup>3</sup>.

La posologie initiale recommandée de Jakavi en cas de PV est de deux fois 10 mg par jour par voie orale.

On ne dispose que de données limitées sur la posologie initiale chez les patients dont les thrombocytes sont entre 50'000/mm<sup>3</sup> et 100'000/mm<sup>3</sup>. La dose initiale maximale recommandée chez ces patients est de deux fois 5 mg par jour, la prudence étant de mise en cas de titration des doses.

Numération thrombocytaire	Dose initiale recommandée MF	Dose initiale recommandée PV
>200'000/mm <sup>3</sup>	2x 20 mg par jour	2x 10 mg par jour
100'000 - 200'000/mm <sup>3</sup>	2x 15 mg par jour	
50'000/mm <sup>3</sup> - 100'000/mm <sup>3</sup>	max. 2x 5 mg par jour	

En cas d'efficacité insuffisante, la dose peut être augmentée après les 4 premières semaines de deux fois 5 mg par jour, à intervalles de deux semaines.

La dose maximale de Jakavi est de 25 mg deux fois par jour. En cas d'omission d'une dose, le patient ne doit pas la remplacer par une dose supplémentaire, mais simplement prendre la dose suivante à l'heure normalement prévue.

Le traitement peut être poursuivi aussi longtemps que le rapport bénéfice/risque reste favorable.

Le traitement sera interrompu en cas d'augmentation de la taille de la rate ou de péjoration des symptômes associés à la maladie sous dose maximale.

#### Ajustement de la posologie

<b>MF</b>	
En cas d'efficacité insuffisante après les 4 premières semaines	La dose peut être augmentée de deux fois 5 mg par jour à intervalles de deux semaines.
En cas de chute de la numération thrombocytaire au-dessous de 100'000/mm <sup>3</sup>	Une réduction de la posologie doit être envisagée.
- En cas de numération thrombocytaire inférieure à 50'000/mm <sup>3</sup> OU - de neutropénie avec une valeur absolue inférieure à 500/mm <sup>3</sup>	Le traitement doit être interrompu. Lorsque les valeurs sanguines auront repassé au-dessus de ces seuils, on pourra reprendre le traitement à raison de 5 mg deux fois par jour, avec une augmentation progressive et moyennant une surveillance étroite de la formule sanguine.
<b>PV</b>	
En cas d'efficacité insuffisante après les 4 premières semaines	La dose peut être augmentée de deux fois 5 mg par jour à intervalles de deux semaines.
En cas de chute de la numération thrombocytaire au-dessous de 100'000/mm <sup>3</sup>	Une réduction de la posologie doit être envisagée.
En cas de chute du taux d'hémoglobine sous 12 g/dl ou sous 10 g/dl	Une réduction de la posologie doit être envisagée lorsque le taux d'hémoglobine chute sous 12 g/dl et est recommandée sous 10 g/dl.
- En cas de numération thrombocytaire inférieure à 50'000/mm <sup>3</sup> OU - En cas de neutropénie avec une valeur absolue inférieure à 500/mm <sup>3</sup> OU - En cas de taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/dl	Le traitement doit être interrompu. Lorsque les valeurs sanguines auront repassé au-dessus de ces seuils, on pourra reprendre le traitement à raison de 5 mg deux fois par jour, avec une augmentation progressive et moyennant une surveillance étroite de la formule sanguine.

## Populations spéciales

### *Insuffisance rénale*

Chez les patients en insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine (ClCr) inférieure à 30ml/min), on réduira chez les patients MF, d'environ 50% la dose initiale recommandée en fonction de la numération thrombocytaire. La dose initiale recommandée chez les patients PV avec insuffisance rénale sévère se situe à deux fois 5 mg par jour. Pendant le traitement par Jakavi, les patients avec insuffisance rénale sévère doivent être étroitement surveillés.

On ne dispose que de données limitées chez les patients MF insuffisants rénaux dialysés. On recommande, en fonction de la numération des thrombocytes, une dose unitaire initiale de 15 mg ou 20 mg, les doses suivantes n'étant données qu'après chaque séance de dialyse et sous étroite surveillance. La dose initiale recommandée chez les patients PV hémodialysés avec insuffisance rénale terminale se situe à 10 mg en une prise unique ou deux doses de 5 mg à intervalle de 12 heures, administrées après chaque séance de dialyse et seulement le jour de l'hémodialyse, et sous étroite surveillance.

### *Insuffisance hépatique*

Chez les patients avec insuffisance hépatique de tout type, la dose initiale doit être réduite d'environ 50% en fonction de la numération thrombocytaire et une surveillance étroite est indiquée.

## *Pédiatrie*

L'efficacité et la sécurité de Jakavi n'ont pas été testées chez les patients pédiatriques.

## *Patients âgés*

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

### **4.3. Contre-indications**

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des composants.

### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Avant de commencer un traitement par Jakavi, il convient d'effectuer une formule sanguine complète (voir rubrique «Posologie/Mode d'emploi»). Le traitement par Jakavi peut induire une thrombopénie, une anémie et/ou une neutropénie. Suivant l'indication clinique, des transfusions de plaquettes peuvent s'avérer nécessaires. Les patients qui développent une anémie peuvent nécessiter des transfusions sanguines. Des modifications des doses ou une interruption du traitement peuvent être envisagées chez les patients développant une anémie. Les neutropénies (numération des neutrophiles en valeur absolue  $<500/\text{mm}^3$ ) étaient en règle générale réversibles et traitées par un arrêt passager de Jakavi.

## *Infections*

Des infections graves bactériennes, mycobactériennes, fongiques, virales et d'autres infections opportunistes, y compris des sepsis, sont survenues chez des patients ayant été traités par Jakavi. Les patients doivent être examinés pour évaluer le risque de développer des infections graves. Les patients doivent être étroitement surveillés à la recherche de signes et de symptômes d'infection et bénéficier immédiatement, le cas échéant, d'un traitement approprié. Une thérapie par Jakavi ne doit être démarrée que lorsque d'éventuelles infections actives graves ont été guéries.

Des cas de tuberculose ont été rapportés chez les patients qui ont reçu Jakavi pour le traitement d'une MF. Avant le début du traitement, les patients doivent être examinés, conformément aux recommandations locales, à la recherche d'une tuberculose active ou inactive («latente»). Les patients doivent être avertis du risque d'herpès zoster (zona). L'existence d'infections chroniques ou récidivantes ou encore une exposition récente à une tuberculose requièrent un suivi attentif.

Des augmentations de la charge virale VHB (concentration d'ADN du VHB), avec ou sans augmentations concomitantes de l'alanine aminotransférase et de l'aspartate aminotransférase, ont été rapportées chez des patients souffrant d'une infection chronique par le virus de l'hépatite

B, qui prennent Jakavi. L'effet de Jakavi sur la réplication virale chez les patients souffrant d'une infection chronique par le VHB n'est pas connu. Les patients souffrant d'une infection chronique par le VHB doivent être traités et surveillés conformément aux directives cliniques.

#### *Leucoencéphalopathie multifocale progressive*

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LMP) ont été rapportés sous traitement par le ruxolitinib. Les médecins doivent être attentifs aux symptômes neuropsychiatriques qui pourraient suggérer une LMP. En cas de suspicion de LMP, la prise de Jakavi doit être interrompue jusqu'à ce qu'une LMP ait pu être exclue.

#### *Cancer cutané non mélanocytaire*

Chez les patients PV en traitement par Jakavi, des formes non mélanocytaires de cancer cutané (Non Melanoma Skin Cancer, NMSC), y compris de carcinome basocellulaire, épidermoïde et à cellules de Merkel, ont été rapportées. La plupart de ces patients étaient déjà traités par une hydroxyurée depuis longtemps et avaient un NMSC ou des lésions cutanées pré-malignes à l'anamnèse. Un lien causal avec le ruxolitinib n'a pas été établi. Chez les patients avec risque élevé de cancer cutané, il est recommandé d'effectuer des contrôles réguliers de la peau.

#### *Anomalies lipidiques / taux de lipides augmentés*

Le traitement par Jakavi a été associé à une augmentation des paramètres lipidiques, y compris le cholestérol total, le cholestérol des lipoprotéines de haute densité (cholestérol HDL), le cholestérol des lipoprotéines de basse densité (cholestérol LDL) et les triglycérides. Une surveillance des paramètres lipidiques et un traitement des dyslipidémies conformément aux directives cliniques sont recommandés.

### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

#### *Médicaments qui peuvent influencer la concentration plasmatique du ruxolitinib*

*Inhibiteurs puissants du CYP3A4:* chez des patients sains ayant reçu durant quatre jours deux fois 200 mg par jour de kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4, l'AUC de Jakavi s'est élevée de 91% et la demi-vie a été allongée, passant de 3.7 à 6.0 heures.

Lorsque Jakavi est pris avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4, la dose journalière totale de Jakavi sera réduite d'environ 50%.

Les patients doivent être étroitement surveillés pour déceler une éventuelle cytopénie et pour titrer le cas échéant les doses en fonction de l'efficacité et de la sécurité.

*Inhibiteurs doubles du CYP2C9 et du CYP3A4 (p. ex. fluconazole):* sur la base de la modélisation *in silico*, une augmentation de 2,9 fois ou 4,3 fois de l'AUC du ruxolitinib est

prévue si 200 mg ou 400 mg de fluconazole sont administrés simultanément. Une réduction de la dose de 50% doit être envisagée en cas d'utilisation de médicaments qui sont inhibiteurs doubles du CYP2C9 et du CYP3A4. Eviter l'utilisation concomitante de Jakavi avec des doses de fluconazole supérieures à 200 mg par jour.

*Inhibiteurs faibles ou modérés du CYP3A4:* chez des sujets sains ayant reçu de l'érythromycine à raison de 500 mg deux fois par jour pendant quatre jours, l'AUC de Jakavi s'est élevée de 27%.

Aucune adaptation des doses n'est donc recommandée. Les patients doivent cependant être étroitement surveillés dès la mise en route d'un traitement par un inhibiteur modéré du CYP3A4, à la recherche d'une éventuelle cytopénie.

*Inducteurs du CYP3A4:* chez des sujets sains traités durant dix jours par la rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A4, à la dose de 100 mg une fois par jour, l'AUC de Jakavi a diminué de 71% et la demi-vie a été raccourcie, passant de 3.3 à 1.7 heures après une dose unique. La concentration des métabolites actifs a augmenté par rapport à la substance mère. L'activité totale est par conséquent restée plus ou moins identique. Aucune adaptation des doses n'est recommandée lors de l'instauration d'un inducteur du CYP3A4. Les patients doivent cependant être étroitement surveillés.

*Glycoprotéine P et autres transporteurs:* une adaptation des doses n'est pas recommandée lorsque Jakavi est administré avec des substances interagissant avec la glycoprotéine P ou d'autres transporteurs.

Interactions avec d'autres médicaments

*Substrats du CYP3A4:* une étude menée sur des sujets sains a montré avec une valeur moyenne géométrique (et un intervalle de confiance de 90%) de 1,09 (1,03, 1,16) pour  $AUC_{inf}$  et 1,14 (1,05, 1,25) pour  $C_{max}$ , que Jakavi n'avait aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative avec le midazolam administré par voie orale (substrat du CYP3A4).

*Contraceptifs oraux:* une étude menée sur des sujets sains a montré que Jakavi n'influence pas la pharmacocinétique d'un contraceptif oral qui contient de l'éthinylestradiol et du lénovorgestrel. Par conséquent, l'on ne s'attend pas à ce que l'efficacité contraceptive de cette association soit altérée par l'administration concomitante du ruxolitinib.

## **4.6. Grossesse et allaitement**

*Grossesse*

On ne dispose pas de données cliniques sur Jakavi chez les femmes enceintes.

Des études sur le développement embryofœtal avec le ruxolitinib chez des rates et des lapines n'ont pas montré d'effet tératogène, mais le ruxolitinib était embryotoxique et fœtotoxique (pertes augmentées après la nidation et réduction du poids du fœtus).

Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu. L'utilisation de Jakavi durant la grossesse n'est pas recommandée.

#### *Femmes en âge de procréer*

Les femmes en âge de procréer doivent prendre les mesures appropriées pour ne pas tomber enceintes pendant le traitement.

En cas de grossesse, il convient de peser soigneusement le rapport bénéfices/risques en fonction de chaque situation. Une information approfondie doit être transmise sur le risque potentiel pour le fœtus sur la base des plus récentes données disponibles.

#### *Allaitement*

Les femmes qui prennent Jakavi ne doivent pas allaiter.

Chez des rattes allaitantes, le ruxolitinib et/ou ses métabolites ont été excrétés dans le lait à des quantités 13 fois supérieures aux concentrations plasmatiques de la mère. On ne sait pas si Jakavi passe dans le lait maternel de la femme.

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

Jakavi n'a pas d'effet sédatif ou alors un effet sédatif négligeable et on ne s'attend pas à ce qu'il exerce une influence directe sur l'aptitude à la conduite ou l'utilisation de machines.

### **4.8. Effets indésirables**

#### *Résumé du profil de sécurité*

L'estimation du profil de sécurité repose sur les données de 982 patients (avec MF ou PV) au total, qui ont été traités avec Jakavi dans le cadre d'études de phases 2 et 3.

#### *Myélofibrose*

Dans la phase randomisée des deux études pivots COMFORT-I et COMFORT-II, la durée médiane d'exposition a été de 10.8 mois (0.3 à 23.5 mois).

Dans ces études cliniques, 11.3% des patients ont renoncé au traitement à cause d'événements indésirables indépendamment de la causalité.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient l'anémie (82.4%), la thrombopénie (69.8%) et la neutropénie (16.6%).

Les effets indésirables non-hématologiques étaient des hématomes (21.6%), des vertiges (15.3%) et des céphalées (14.0%), ainsi que des élévations de l'ALT (27.2%), de l'AST (18.6%) et du cholestérol (16.9%).

Les données sur la sécurité d'emploi à long terme (suivi d'une durée allant jusqu'à 5 ans) issues de deux études pivots de phase 3, au cours desquelles 457 patients atteints de MF et traités par le ruxolitinib ont été évalués, y compris les données des patients randomisés dès le début dans le bras sous ruxolitinib (N=301, exposition: de 0,3 à 68,1 mois, exposition moyenne: 33,4 mois) et les données des patients provenant du bras témoin et ayant reçu le ruxolitinib après le cross-over (N=156), indiquent que la fréquence cumulée des événements indésirables a augmenté proportionnellement à la durée de la période de suivi.

D'après ces données mises à jour, une interruption du traitement en raison d'événements indésirables a été observée chez 27,4% des patients traités par le ruxolitinib.

#### *Polycythémie vraie*

La sécurité de Jakavi a été évaluée dans deux études ouvertes, randomisées, contrôlées, respectivement de phase 3 et de phase 3b (RESPONSE et RESPONSE 2) auprès de 184 patients PV. Les effets indésirables repris ci-après reposent sur la phase randomisée de l'étude (jusqu'à la semaine 32 pour RESPONSE et la semaine 28 pour RESPONSE 2), dans laquelle une prise équivalente de ruxolitinib et du meilleur traitement disponible était effectuée. La durée médiane d'exposition à Jakavi pendant la phase randomisée des études se situait à 7.85 mois (de 0.03 à 7.85 mois).

Chez 2.2% des patients, il y a eu interruption du traitement à cause d'événements indésirables indépendamment de la causalité.

Les effets indésirables hématologiques (de tous grades CTCAE; *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) étaient l'anémie (40.8%) et la thrombopénie (16.8%). Chez 1.1% et respectivement, 3.3% des patients, une anémie ou thrombopénie de grade 3 ou 4 a été rapportée.

Les trois effets indésirables non hématologiques les plus fréquents étaient les vertiges (9.2%), la constipation (8.7%) et l'hypertension (6.5%).

Les trois anomalies de laboratoire non hématologiques les plus fréquentes (tous grades CTCAE), identifiées comme effets indésirables, étaient l'élévation de l'aspartate aminotransférase (26.1%), l'élévation de l'alanine aminotransférase (22.3%) et l'hypercholestérolémie (20.7%). Ceux-ci correspondaient chaque fois, à un grade 1-2, à l'exception d'un événement avec élévation de l'alanine aminotransférase de grade 3.

La sécurité à long terme a été évaluée sur la base des données de 367 patients atteints de PV issues de deux études de phase 3, y compris les données de patients randomisées dès le début dans le bras sous ruxolotinib (N=184, exposition: 0.03 à 43.5 mois, exposition médiane: 18.9 mois), et de patients du bras témoin ayant reçu le ruxolotinib après le cross-over (N=149 ; exposition: 0.2 à 33.5 mois, exposition médiane: 12.0 mois). En cas d'exposition prolongée, on observait une augmentation de la fréquence cumulée des événements indésirables, sans pour autant fournir de nouvelles connaissances en termes de sécurité. Lors d'un réajustement concernant l'exposition, les taux des événements indésirables étaient en général comparables à ceux observés pendant les phases initiales des études randomisées. Selon une analyse prédéfinie à la semaine 80, la fréquence cumulée des événements indésirables augmente, il n'en ressort cependant aucune nouvelle découverte concernant la sécurité. Lors d'un réajustement concernant l'exposition, les taux des événements indésirables étaient en général comparables à ceux observés pendant la phase initiale de l'étude.

#### *Effets indésirables observés lors des études cliniques et issus des données post-commercialisation*

La sélection des effets indésirables repose sur toutes les sources. Les fréquences ci-après sont basées sur les études de phase 3 (COMFORT-I, COMFORT-II, RESPONSE, RESPONSE 2). Les effets indésirables sont listés selon la classe de système d'organe MedDRA (medical dictionary for regulatory activities [dictionnaire médical pour les autorités de réglementation]). Dans chaque classe de système d'organe, les effets indésirables sont classés selon la fréquence, en commençant avec le plus fréquent. Les catégories de fréquence sont définies de la manière suivante: «*Très fréquents*» ( $\geq 1/10$ ), «*fréquents*» ( $< 1/10, \geq 1/100$ ), «*occasionnels*» ( $< 1/100, \geq 1/1'000$ ), «*rare*s» ( $< 1/1'000, \geq 1/10'000$ ), «*très rare*s» ( $< 1/10'000$ ).

Dans le programme d'études cliniques, la gravité des effets indésirables est évaluée selon les critères CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [critères de terminologie standards pour les événements indésirables]). Grade 1 = léger, grade 2 = modéré, grade 3 = grave et grade 4 = met le pronostic vital en jeu ou engendre un handicap.

#### *Infections et infestations*

*Très fréquents*: infections des voies urinaires (12.6%, *fréquent* chez les patients PV).

*Fréquents*: pneumonie (uniquement chez les patients MF), herpès zoster (zona), sepsis (seulement chez les patients atteints de MF).

*Occasionnels*: tuberculose (seulement chez les patients MF).

### *Sang et système lymphatique*

*Très fréquents:* anémie (82.4%, grade 3/4: 42.6% (patients MF) et respectivement, *occasionnels* (patients PV)), thrombopénies (69.8%, grade 3: *fréquents*, grade 4: *fréquents* (patients MF) et respectivement, *occasionnels* (patients PV)), neutropénies (seulement chez les patients MF, 16.6%, grade 3/4: *fréquents*).

### *Troubles du métabolisme et de la nutrition*

*Très fréquents:* prise de poids (12.3%, *fréquent* chez les patients PV), hypercholestérolémies (20.7%, grade 1/2), hypertriglycéridémie (seulement chez les patients PV, 9.8%, grade 1).

### *Troubles du système nerveux*

*Très fréquents:* vertiges (15.3%), céphalées (seulement chez les patients MF, 14.0%).

### *Troubles gastro-intestinaux*

*Fréquents:* flatulences (seulement chez les patients MF), constipation (seulement chez les patients PV).

### *Troubles hépatobiliaires*

*Très fréquents:* élévations de l'alanine-aminotransférase (27.2%, tous grades CTCAE), élévations de l'aspartate-aminotransférase (26.1%, tous grades CTCAE).

### *Peau et tissu sous-cutané*

*Très fréquents:* hématomes (seulement chez les patients MF, 21.6%).

### *Troubles vasculaires*

*Fréquents:* hypertension (seulement chez les patients PV).

### *Description d'effets indésirables médicamenteux sélectionnés*

#### *Infections*

Dans les études pivots de phase 3 portant sur la MF, des cas d'infection des voies urinaires de grades 3 et 4 ont été constatés chez 1,0% des patients, des cas d'herpès zoster (zona) chez 4,3% des patients et des cas de tuberculose chez 1,0% des patients. Dans les études cliniques de phase 3, un sepsis a été rapporté chez 3,0% des patients. Une période de suivi prolongée des patients ayant été traités par le ruxolitinib n'a mis en évidence aucune tendance de la fréquence des cas de sepsis à augmenter au cours du temps.

#### 4.9. Surdosage

Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage de Jakavi.

Les mesures de soutien appropriées seront prises en cas de besoin.

On ne s'attend pas à ce que l'hémodialyse augmente l'élimination de Jakavi.

### 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

*Code ATC:* L01XE18

#### *Mécanisme d'action*

Le ruxolitinib est un inhibiteur sélectif des Janus kinases (JAKs) JAK1 et JAK2 (valeurs  $IC_{50}$  pour la JAK1 3.3 nM et pour la JAK2 2.8 nM). Ces enzymes transmettent les signaux de toute une série de cytokines et de facteurs de croissance jouant un rôle important dans l'hématopoïèse et la fonction immunitaire. Les voies de transmission des signaux JAK englobent le recrutement de STAT (transducteurs de signaux et activateurs de la transcription) pour les récepteurs des cytokines et l'activation et la localisation consécutive de STAT dans le noyau cellulaire, permettant ainsi la modulation de l'expression génique. Un trouble de la régulation de la transmission des signaux JAK-STAT a été associé à l'apparition de divers types de cancers et à une augmentation de la prolifération et du taux de survie des cellules malignes.

On pense que des taux élevés de cytokines circulantes et des mutations avec augmentation des signaux (gain-of-function), tels que le JAK2V617F, ainsi que la suppression des mécanismes de régulation négatifs sont les facteurs déclenchants de la myélofibrose (MF) et de la polycythémie vraie (PV). Chez les patients PV, des mutations activantes de JAK2 (V617F ou exon 12) ont été établies dans >95% des cas.

Le ruxolitinib inhibe la transmission des signaux JAK-STAT et la prolifération des modèles cellulaires cytokines-dépendants des tumeurs malignes hématologiques, ainsi que des cellules Ba/F3 rendus indépendants des cytokines par l'expression de la protéine JAK2V617F mutée (valeurs  $IC_{50}$  dans l'intervalle 80-320 nM). Dans un modèle de souris MPN JAK2V617F-positif, l'administration orale de ruxolitinib à des doses sans effet myélosuppresseur a empêché l'augmentation du volume de la rate, diminué le nombre de cellules principalement JAK2V617F-mutantes dans la rate, abaissé les cytokines inflammatoires circulantes (par ex. TNF-alpha, IL-6) et significativement prolongé la survie des souris.

## 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Le ruxolitinib inhibe la phosphorylation STAT3 induite par les cytokines dans le sang complet de sujets en bonne santé (24, 25) et de patients atteints de MF et de PV. Les valeurs de base augmentées des marqueurs de l'inflammation associés avec des symptômes physiques, tels que le TNF-alpha, l'IL-6 et la CRP, étaient réduites chez les patients avec MF à la suite du traitement de ruxolitinib. Ainsi, les patients PV présentent également des marqueurs d'inflammation élevés au début du traitement. Après le traitement avec ruxolitinib, le taux de ces marqueurs a baissé.

Dans une étude QT chez des sujets sains avec des doses uniques allant jusqu'à 200 mg, autrement dit une dose suprathérapeutique, on n'a pas observé d'allongement du QT/QTc sous ruxolitinib. Ces observations suggèrent que le ruxolitinib n'a pas d'action sur la repolarisation cardiaque.

### Efficacité clinique

#### *Myélofibrose (MF)*

Deux essais randomisés de phase 3 (COMFORT-I et COMFORT-II) ont été conduits chez des patients avec myélofibrose primaire ou myélofibrose dans le cadre d'une complication de polycythémie vraie ou d'une thrombocytemie essentielle. Ces deux essais ont inclus des patients avec rate augmentée palpable, dépassant d'au moins 5 cm le rebord costal et faisant partie de la catégorie de risque moyen (2 variables pronostiques) ou de risque élevé (3 variables pronostiques ou plus), selon les critères de l'International Working Group (IWG) (âge >65 ans, présence de symptômes constitutionnels (perte de poids, état fébrile, sudations nocturnes), anémie (hémoglobine <10 g/dl), leucocytose (leucocytes >25 X 10<sup>9</sup>/l à l'anamnèse) et blastes circulants ≥1%). La dose initiale de Jakavi a été déterminée sur la base de la numération thrombocytaire: en cas de numération thrombocytaire comprise entre 100'000 et 200'000/mm<sup>3</sup>, 15 mg de Jakavi deux fois par jour, en cas de >200'000/mm<sup>3</sup>, 20 mg de Jakavi deux fois par jour. Les dosages ont été adaptés de la manière suivantes, en fonction de la numération thrombocytaire: pour des thrombocytes compris entre 100'000 et ≤125'000/mm<sup>3</sup> deux fois 20 mg par jour, entre 75'000 et ≤100'000/mm<sup>3</sup> deux fois 10 mg par jour et entre 50'000 et ≤75'000/mm<sup>3</sup> deux fois 5 mg par jour.

COMFORT-I était une étude en double aveugle, randomisée et contrôlée par placebo avec 309 patients réfractaires à un traitement disponible ou n'entrant pas en ligne de compte pour un traitement disponible. Les patients ont été traités par Jakavi ou ont reçu le placebo

correspondant. Le critère d'efficacité primaire était la proportion de patients avec  $\geq 35\%$  de réduction du volume de la rate à la semaine 24 versus valeur initiale, mesuré par CT ou IRM.

Critères secondaires: la durée du maintien d'une réduction de  $\geq 35\%$  du volume de la rate versus valeur initiale; la proportion de patients présentant une réduction de  $\geq 50\%$  du score de symptômes global à la semaine 24 versus valeur initiale, mesurée à l'aide d'un journal Symptom Assessment Form (MFSAF) v2.0 modifié pour la myélofibrose; la variation du score de symptômes global entre le début de l'étude et la semaine 24, mesurée à l'aide du journal Symptom Assessment Form (MFSAF) v2.0 modifié pour la myélofibrose, ainsi que le taux de survie globale.

COMFORT-II était une étude randomisée en protocole ouvert avec 219 patients. Les patients ont été randomisés dans un rapport de 2:1 entre Jakavi et le «meilleur traitement disponible». Le meilleur traitement disponible était choisi par l'investigateur sur une base individuelle en fonction de chaque patient. Dans le groupe recevant le meilleur traitement disponible, 47% des patients ont été mis sous hydroxyurée et 16% sous glucocorticoïde. Le critère d'efficacité primaire était la proportion de patients présentant une réduction de  $\geq 35\%$  du volume de la rate à la semaine 48 versus valeur initiale, mesurée par CT ou IRM.

Les critères secondaires comprenaient la durée du maintien de la réduction de  $\geq 35\%$  du volume de la rate versus sa valeur initiale et la survie globale.

Dans COMFORT-I, 50% des patients présentaient une myélofibrose primaire. D'autres patients avaient une myélofibrose dans le cadre d'une complication de polycythémie vraie (31%) ou d'une thrombocytémie essentielle (18%).

76% des patients présentaient la mutation codant pour la substitution V617F dans la protéine JAK. Les patients avaient une longueur médiane de rate palpable de 16 cm. A l'entrée dans l'étude, 37.4% des patients du groupe Jakavi avaient une anémie de grade 1, 31.6% une anémie de grade 2 et 4.5% une anémie de grade 3, tandis que dans le groupe placebo l'incidence de l'anémie était de 35.8% pour le grade 1, de 35.1% pour le grade 2, 4.6% pour le grade 3 et de 0.7% pour le grade 4. Une thrombopénie de grade 1 a été constatée chez 12.9% des patients du groupe Jakavi et chez 13.2% des patients du groupe placebo.

Dans COMFORT-II, 53% des patients avaient une myélofibrose primaire. D'autres patients avaient une myélofibrose dans le cadre d'une complication de polycythémie vraie préexistante (31%) ou d'une thrombocytémie essentielle (16%). A l'entrée dans l'étude, 34.2% des patients sous Jakavi avaient une anémie de grade 1, 28.8% une anémie de grade 2 et 7.5% une

anémie de grade 3 contre dans le groupe BAT (Best Available Treatment) 37% pour l'anémie de grade 1, 27.4% pour l'anémie de grade 2, 13.7% pour l'anémie de grade 3 et 1.4% pour l'anémie de grade 4. Une thrombopénie de grade 1 a été constatée chez 8.2% des patients du groupe Jakavi versus 9.6% dans le groupe BAT. 19% des patients ont été considérés comme requérant des transfusions. Les patients avaient une rate palpable de 15 cm de longueur en moyenne.

Dans COMFORT-I, 41.9% (IC95 34.1%, 50.1%) des patients du groupe Jakavi présentaient une réduction du volume de la rate à la semaine 24 de  $\geq 35\%$  par rapport à la valeur initiale contre 0.7% (IC95 0%, 3,6%) dans le groupe placebo ( $p < 0.0001$ ).

Dans COMFORT-II, 28.5% (IC95 21.3%, 36.6%) des patients du groupe Jakavi présentaient une réduction du volume de la rate à la semaine 48 de  $\geq 35\%$  par rapport à la valeur initiale contre 0% (IC95 0%, 5%) dans le groupe sous meilleur traitement existant ( $p < 0.0001$ ). A la semaine 24, 31.9% vs. 0% ( $p < 0.0001$ ) des sujets présentaient une réduction de  $\geq 35\%$  du volume de la rate dans cette étude. La réduction du volume de la rate par rapport à la valeur initiale était indépendante de la présence ou non de la mutation JAK2V617F. Classé en fonction de la maladie de base, le taux de réponse à 24 semaines était de 38.6% et 25.0% en cas de myélofibrose primaire, de 50.0% et 39.6% en cas de myélofibrose secondaire à une PV préexistante et 37.1% et 40.0% en cas de myélofibrose secondaire à une thrombocytémie essentielle préexistante dans COMFORT-I et COMFORT-II respectivement. À 48 semaines, le taux de réponse était de 18.4% en cas de myélofibrose primaire, de 41.7% en cas de myélofibrose sur PV et de 35% en cas de myélofibrose sur thrombocytémie essentielle préexistante dans COMFORT-II.

Parmi les 80 patients de COMFORT-I et les 69 patients de COMFORT-II ayant présenté une réduction de  $\geq 35\%$  à un moment quelconque de l'étude, la probabilité de maintien d'une réponse à Jakavi pendant au moins 24 semaines était de 89% et de 87% respectivement. La probabilité de maintien d'une réponse pendant au moins 48 semaines était de 52% dans COMFORT-II.

Dans COMFORT I et COMFORT II, le risque de mortalité globale était plus faible pour le ruxolitinib après un suivi moyen d'environ 3 ans: HR 0.69 (IC à 95% 0.46-1.029;  $p=0.067$ ) et HR 0.48 (IC à 95% 0.28-0.95;  $p=0.009$ ).

À la fin de l'étude COMFORT I, une réduction de 30,7% du risque de mortalité globale avait pu être maintenue après une durée médiane de suivi de 61,7 mois (HR 0,693; IC à 95%:

0,503-0,956,  $p=0,025$ ). À la fin de l'étude COMFORT II également, la réduction du risque de mortalité globale après une durée médiane de suivi de 55,9 mois était cohérente avec celle observée dans COMFORT I (HR 0,67, IC à 95%: 0,44-1,02,  $p=0,062$ ).

La durée médiane de survie globale n'a pas encore été atteinte dans le bras sous Jakavi. Le traitement par Jakavi a amélioré les symptômes associés à la maladie et la qualité de vie (QOL). On n'a pas documenté d'amélioration de l'histologie de la moelle osseuse sur le plan de la myélofibrose.

#### *Polycythémie vraie (PV)*

Une étude randomisée, ouverte, contrôlée par un principe actif, de phase 3 (RESPONSE) a été réalisée auprès de 222 patients PV, qui étaient résistants ou intolérants à un traitement par hydroxyurée. Parmi ces patients, 110 ont été randomisés dans le bras ruxolitinib et 112 dans le bras BAT. La dose initiale de Jakavi se situait à deux fois 10 mg par jour. Les doses ont ensuite été ajustées individuellement selon la tolérance et l'efficacité, la dose maximale se situant à deux fois 25 mg par jour. Le meilleur traitement disponible était choisi individuellement par le médecin de l'étude parmi l'hydroxyurée (59.5%), l'interféron/interféron pegylé (11.7%), l'anagrélide (7.2%), le pipobroman (1.8%) et la surveillance (15.3%).

L'âge médian se situait à 60 ans (plage de 33 à 90 ans). Chez les patients du bras ruxolitinib, le diagnostic de PV datait de 8.2 ans, comme valeur médiane, et la durée médiane du traitement préalable avec hydroxyurée se situait environ à 3 ans. La plupart des patients (>80%) avaient eu au moins deux phlébotomies au cours des 24 semaines précédant l'examen préliminaire.

Le critère primaire combiné était le nombre de patients chez lesquels il n'y avait aucune indication de phlébotomie 32 semaines après le début de l'étude (valeur de contrôle hémocrite (hct)) et qui présentaient simultanément, une réduction du volume de la rate de  $\geq 35\%$ . Une indication pour une phlébotomie était définie par une hct confirmée  $>45\%$ , qui était supérieure d'au moins 3% à l'hct mesurée au début de l'étude ou une hct confirmée  $>48\%$ , selon la valeur qui était la plus faible. Les critères secondaires les plus importants étaient le nombre de patients, qui ont atteint le critère primaire et étaient encore sans progression à la semaine 48, ainsi que le nombre de patients avec rémission hématologique complète à la semaine 32.

L'étude a atteint son objectif primaire et dans le groupe Jakavi, un nombre plus élevé de patients a atteint le critère primaire combiné ainsi que chacune de ses composantes individuelles. Sous Jakavi, significativement plus de patients (23%) ont atteint une réponse primaire que lorsque l'on utilise le meilleur traitement disponible (BAT) (0.9%) ( $p < 0.0001$ ). La valeur de contrôle hct était atteinte par 60% des patients dans le bras Jakavi et 18,75% des patients dans le bras BAT, et une réduction du volume de la rate de  $\geq 35\%$  a été établie chez 40% des patients du bras Jakavi ainsi que chez 0.9% des patients du bras BAT. La probabilité que la réponse primaire sous Jakavi persiste pendant au moins 80 semaines depuis le moment de la réponse, se situait à 92%.

De même, les deux critères secondaires principaux ont été atteints: la proportion de patients avec rémission hématologique complète se situait sous Jakavi à 23.6% et sous BAT, à 8,0% ( $p = 0,0013$ ), et la proportion de patients avec réponse primaire durable à la semaine 48 se situait sous Jakavi à 20% et sous BAT à 0.9% ( $p < 0.0001$ ). La probabilité que la rémission hématologique complète sous Jakavi persiste pendant au moins 80 semaines depuis le moment de la réponse, se situait à 69%.

La charge symptomatique a été évaluée à l'aide d'un agenda électronique des patients pour le relevé de l'indice global des symptômes MPN-SAF (Myeloproliferative Neoplasm-Symptom Assessment Form [néoplasme myéloprolifératif-formulaire d'évaluation des symptômes]) (score des symptômes totaux [Total Symptom Score, TSS]) par 14 questions. A la semaine 32, 49% et respectivement, 64% des patients traités par ruxolitinib avaient atteint une réduction du TSS-14 et respectivement, du TSS-5 de  $\geq 50\%$ , comparé à seulement 5% et respectivement 11% des patients qui recevaient le meilleur traitement disponible (BAT).

Des analyses supplémentaires de l'étude RESPONSE à la semaine 80 ont évalué la constance de la réponse dans le bras sous Jakavi. 83% des patients de ce bras étaient encore sous traitement à la semaine 80 de cette période d'observation. Parmi les patients ayant présenté une réponse primaire à la semaine 32, cette réponse a pu être maintenue chez 80% d'entre eux pendant au moins 48 semaines après la réponse initiale.

Une deuxième étude randomisée, ouverte, contrôlée contre traitement actif, de phase 3b (RESPONSE 2) a été menée avec 149 patients atteints de PV, qui présentaient une résistance ou une intolérance à l'hydroxyurée, mais pas de splénomégalie palpable. 74 patients ont été randomisés dans le bras sous ruxolitinib et 75 patients dans le bras BAT. La dose initiale et les ajustements posologiques de Jakavi et du BAT sélectionnés par le médecin investigateur étaient les mêmes que pour l'étude RESPONSE. Les caractéristiques démographiques et

pathologiques étaient comparables au début de l'étude dans les deux bras et semblables à la population des patients inclus dans l'étude RESPONSE. Le critère d'efficacité primaire était constitué par le nombre de patients qui présentaient un contrôle d'hématocrite à la semaine 28 (pas d'indication de phlébotomie). Le principal critère d'efficacité secondaire était la proportion de patients qui présentaient une rémission hématologique complète à la semaine 28.

RESPONSE 2 a atteint son objectif primaire du fait que la proportion de patients du groupe Jakavi ayant atteint le critère d'efficacité primaire était supérieure à celle du groupe BAT (62.2% vs 18.7%,  $p < 0.0001$ ). Le principal critère d'efficacité secondaire a également été atteint, puisqu'une rémission hématologique complète a été observée chez un nombre significativement supérieur de patients du bras Jakavi (23.0%) à celui du groupe BAT (5.3%,  $p = 0.0019$ ). A la semaine 28, la proportion de patients ayant atteint une réduction de la charge symptomatique  $\geq 50\%$  selon l'indice global des symptômes MPN-SAF était de 45.3% dans le bras Jakavi et de 22.7% dans le bras BAT.

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

### *Absorption*

Selon le système de classification biopharmaceutique, le ruxolitinib appartient au groupe de molécules de classe I à haute perméabilité, à forte solubilité et à propriétés de dilution rapide. Dans les essais cliniques, le ruxolitinib est rapidement absorbé après la prise orale, la concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) étant atteinte environ 1 heure après la prise.

La biodisponibilité absolue n'a pas été étudiée. La  $C_{max}$  et l'exposition totale (AUC) du ruxolitinib augmentent proportionnellement, domaine de doses compris entre 5 et 200 mg. On n'a pas observé de changement cliniquement significatif de la pharmacocinétique du ruxolitinib en cas de prise avec un repas riche en graisses. A la suite d'une prise avec un repas riche en graisses, la  $C_{max}$  était modérément abaissée (24%), alors que l'AUC moyenne était presque inchangée (augmentation de 4%).

### *Distribution*

Le volume moyen de distribution à l'équilibre (*steady state*) est de 72 l avec une variabilité interindividuelle de 29,4% chez les patients atteints de MF et de 75 l avec une variabilité interindividuelle de 22,6% chez les patients atteints de PV.

En présence de concentrations de ruxolitinib cliniquement significatives la liaison aux

protéines plasmatiques (principalement à l'albumine) était de l'ordre de 97% in vitro. Une étude d'autoradiographie du corps entier chez des rats a montré que le ruxolitinib ne passe pas la barrière hémato-encéphalique.

#### *Métabolisme*

Le métabolisme se déroule dans le foie. Dans le plasma, le ruxolitinib est la principale substance avec 60%. Deux métabolites hydroxylés actifs représentent 25% et 11% de l'AUC de la molécule initiale et d'autres métabolites ont été identifiés avec des proportions inférieures à 10%. Ces métabolites comptent pour la moitié à un cinquième de l'activité pharmacologique relative à la JAK de la substance mère.

#### *Elimination*

L'élimination a principalement lieu par métabolisation, 74% de la radioactivité étant éliminée par l'urine et 22% par les fèces. Le principe actif inchangé représente moins de 1% de la radioactivité totale éliminée. La demi-vie d'élimination moyenne du ruxolitinib est d'environ 3 heures. Chez les patients PV, la clairance est de 12.7 l/heure avec une variabilité inter-individu de 42% et on n'a pu mettre en évidence aucun lien entre la clairance orale et le sexe, l'âge ou l'origine ethnique dans ce groupe de patients.

La clairance chez les patients MF est de 17,7 l/heure chez les femmes et à 22.1 l/heure chez les hommes avec une variabilité de 39% entre les sujets testés.

#### *Linéarité/Non-linéarité*

Des études avec des doses uniques et des doses répétées ont mis en évidence une relation dose-proportionnelle.

#### *Populations particulières*

##### *Influence de l'âge, du sexe et de la race*

Sur la base d'études avec des sujets sains, aucune différence pertinente de la pharmacocinétique du ruxolitinib n'a été relevée en fonction du sexe ou de la race. Une étude sur la pharmacocinétique dans différentes populations de patients MF n'a trouvé aucune relation entre la clairance orale et l'âge ou la race des patients.

#### *Pédiatrie*

La pharmacocinétique de Jakavi n'a pas été étudiée chez les enfants.

#### *Insuffisance rénale*

Après une dose unique de 25 mg de ruxolitinib, la pharmacocinétique était comparable chez des patients avec divers degrés d'insuffisance rénale par rapport à ceux ayant une fonction rénale normale. Les valeurs d'AUC plasmatiques des métabolites actifs du ruxolitinib augmentaient avec le degré de sévérité de l'insuffisance rénale et l'effet était maximal chez les patients insuffisants rénaux dialysés. Le ruxolitinib n'est pas éliminé par la dialyse.

#### *Insuffisance hépatique*

Chez les patients avec insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère, l'AUC moyenne du ruxolitinib (après une dose de 25 mg) était augmentée de 87%, 28% et 65% respectivement par rapport aux patients avec fonction hépatique normale. Il n'y avait pas de relation évidente entre la sévérité de l'insuffisance hépatique selon la classification Child-Pugh. En présence d'une insuffisance hépatique, la demi-vie d'élimination terminale était allongée par rapport à des sujets sains (4.1-5.0 heures versus 2.8 heures).

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

Dans le cadre d'essais sur la sécurité pharmacologique, le ruxolitinib a été testé pour la toxicité chronique, la génotoxicité et la toxicité sur la reproduction. Une étude de carcinogénicité a également été effectuée. Les organes cibles associés à l'action pharmacologique du ruxolitinib lors des essais sur la toxicité chronique incluaient la moelle osseuse, le sang périphérique et le tissu lymphatique. Des infections généralement en rapport avec une immunosuppression ont été observées chez le chien. Une étude par télémétrie chez des chiens a révélé des chutes de tension artérielle indésirables avec une augmentation de la fréquence cardiaque et une étude respiratoire chez des rats a montré une diminution indésirable du débit respiratoire. Dans les essais chez des chiens et des rats, les seuils (basés sur la  $C_{max}$  non liée) des concentrations non nocives (non-adverse effect level) étaient 15.7 fois, respectivement 10.4 fois plus élevés que la dose maximale recommandée chez l'homme, soit 25 mg deux fois par jour. On n'a pas trouvé d'effets du ruxolitinib lors d'une analyse des effets neuropharmacologiques.

L'administration de ruxolitinib à de jeunes rats a eu des effets sur la croissance et les dimensions des os. Le ruxolitinib a été administré une fois par jour au moyen d'une sonde œsophagienne, à des doses de 1,5 à 75 mg/kg par jour du jour 7 (correspondant à l'âge du nouveau-né chez l'homme) au jour 63 *post-partum* (pp) ou à une dose de 15 mg/kg/jour du jour 14 (correspondant à l'âge de 1 an chez l'homme) au jour 63 pp ou de 5, 15 et 60 mg/kg/jour du jour 21 (correspondant à un âge de 2 à 3 ans chez l'homme) au jour 63 pp.

Des doses  $\geq 30$  mg/kg/jour (1 200 ng\*h/ml sur la base de l'ASC du principe actif libre) ont entraîné des fractures et un arrêt prématuré des groupes dans les cas où le traitement avait été commencé le jour 7 pp. Lorsque le traitement avait commencé le jour 7 pp, une réduction de la croissance osseuse a été observée à des doses  $\geq 5$  mg/kg/jour ( $\geq 140$  ng\*h/ml sur la base de l'ASC du principe actif libre) et, lorsque le traitement avait commencé le jour 14 ou le jour 21, cette réduction de la croissance osseuse a été observée aux doses  $\geq 15$  mg/kg/jour ( $\geq 200$  ng\*h/ml sur la base de l'ASC du principe actif libre). Les effets ont été généralement d'autant plus sévères que l'administration a été débutée tôt dans la période post-natale. En dehors des effets sur le développement osseux, le profil de toxicité a été comparable chez les jeunes rats et chez les rats adultes. Aucune recommandation fiable relative à des marges de sécurité ne peut être émise, car les données d'exposition disponibles concernent les adultes uniquement.

Le ruxolitinib n'était pas tératogène, mais il était associé à des pertes de l'embryon plus fréquentes après la nidation et à une diminution du poids du fœtus chez les rates et les lapines. On n'a pas remarqué d'effets sur la fertilité. Dans une étude du développement pré- et postnatal chez des rates, on n'a pas relevé d'effets indésirables sur l'indice de fertilité, la survie maternelle et embryo-fœtale, la croissance et les différents paramètres du développement. Le ruxolitinib ne s'est avéré ni mutagène ni clastogène. Le ruxolitinib n'était carcinogène ni dans le modèle de souris transgénique Tg.rasH2 ni dans une étude sur 2 ans chez des rats mâles et femelles. Toutes les observations ont été faites à des niveaux d'exposition correspondant environ à 0,07 à 0,34 fois l'exposition (ASC) chez des patients adultes à la dose maximale.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Cellulose microcristalline  
Stéarate de magnésium  
Silice colloïdale anhydre  
Carboxyméthylamidon sodique  
Povidone K30  
Hydroxypropylcellulose  
Lactose monohydraté

### **6.2. Incompatibilités**

### **6.3. Durée de conservation**

18 mois

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur:**

Blisters en PVC/PCFTE/ALU

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Novartis Pharma Schweiz AG, 6343 Risch, Suisse

### **Représentant en Tunisie :**

Novartis Pharma Services AG,

Rue du Lac Turkana

Immeuble Marjane El Bouhaira 1er étage

Les Berges du Lac 1053 – Tunis

Tél +216 71 961 137 (128) Fax +216 71 962 031

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Jakavi® 5 mg comprimé, boîte de 56 - AMM n° 10283361H

Jakavi® 15 mg comprimé, boîte de 56 - AMM n° 10283363H

Jakavi® 20 mg comprimé, boîte de 56 - AMM n° 10283362H

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

26/02/2019

Sue la base du RCP Suisse 2018-PSB/GLC-0930-s

## **11. DOSIMETRIE**

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

## **13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Tableau A