

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr JAKAVI^{MD}

(comprimés de ruxolitinib)
(sous forme de phosphate de ruxolitinib)

5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg

Antinéoplasique

Novartis Pharma Canada inc.
385, boul. Bouchard
Dorval (Québec) H9S 1A9

Date de préparation :
15 juin 2012

Numéro de contrôle : 216617

Date de révision :
28 septembre 2018

^{MD} Marque déposée

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	26
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION	28
SURDOSAGE.....	33
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	33
STABILITÉ ET CONSERVATION	37
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES RELATIVES À LA MANIPULATION	37
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	37
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	39
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	39
ESSAIS CLINIQUES	41
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	52
TOXICOLOGIE	55
RÉFÉRENCES.....	58
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	60

Pr JAKAVI^{MD}

(comprimés de ruxolitinib)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Excipients d'importance clinique
Orale	Comprimés dosés à 5 mg, à 10 mg, à 15 mg et à 20 mg	Lactose monohydraté <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les Formes posologiques, la Composition et le Conditionnement.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

JAKAVI^{MD} est indiqué pour :

- le traitement de la splénomégalie et/ou des symptômes qui y sont associés chez les patients adultes atteints de myélofibrose primitive (aussi connue sous le nom de *myélofibrose idiopathique chronique*), de myélofibrose consécutive à une polycythémie vraie ou de myélofibrose consécutive à une thrombocythémie essentielle.
- Le contrôle de l'hématocrite chez les patients adultes atteints de polycythémie vraie présentant une résistance ou une intolérance à un agent cytoréducteur.

Le traitement par JAKAVI^{MD} doit être amorcé et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements antinéoplasiques.

Personnes âgées (> 65 ans) :

Il n'y a pas lieu d'adapter la posologie chez les patients âgés.

Enfants (< 18 ans) :

L'efficacité et l'innocuité de JAKAVI^{MD} n'ont pas été établies chez les enfants.

CONTRE-INDICATIONS

Les patients ayant une hypersensibilité connue au ruxolitinib, à tout autre ingrédient de la préparation JAKAVI^{MD} ou à une composante de son contenant ne doivent pas recevoir ce médicament. Pour obtenir la liste complète de ces substances, voir les sections **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** et **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

Les patients qui souffrent ou ont déjà souffert de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Des infections graves (dans certains cas potentiellement mortelles, voire mortelles) causées par des microorganismes bactériens, mycobactériens, fongiques ou viraux (y compris des cas de réactivation) ou par d'autres germes opportunistes ont été signalées chez des patients traités par JAKAVI.

Les infections signalées comprennent la tuberculose, le zona, une infection causée par le virus JC et l'hépatite B.

Les patients doivent être évalués et surveillés étroitement en raison du risque d'infections graves (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **EFFETS INDÉSIRABLES** et **Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation**).

Généralités

Interactions

Si JAKAVI^{MD} doit être administré de façon concomitante avec des inhibiteurs puissants de la CYP3A4 ou des inhibiteurs modérés de la CYP3A4 et de la CYP2C9 (y compris un inhibiteur enzymatique double dans un seul médicament, comme le fluconazole), il faut alors réduire la dose à environ 50 % de la dose arrondie à la teneur la plus proche. Un suivi fréquent est recommandé (voir les sections **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**.)

Effets du sevrage chez les patients atteints de myélofibrose

Les symptômes de myélofibrose peuvent réapparaître dans la semaine qui suit l'interruption temporaire ou définitive du traitement par JAKAVI. Certains patients atteints de myélofibrose, notamment ceux atteints d'une maladie aiguë intercurrente, ont connu des effets indésirables plus graves après avoir mis un terme à leur traitement par JAKAVI. On ignore cependant si l'interruption brusque du traitement par JAKAVI y aurait contribué. À moins qu'il soit absolument nécessaire de cesser le traitement abruptement, il vaudrait mieux envisager de réduire la dose de JAKAVI progressivement, quoique l'utilité de cette façon de procéder n'ait pas été éprouvée.

Carcinogénèse et mutagénèse :

Cancer de la peau sans mélanome

Des cas de cancer de la peau sans mélanome (CPSM), notamment des carcinomes basocellulaires, épidermoïdes et à cellules de Merkel, ont été rapportés chez des patients traités par JAKAVI. La plupart de ces patients avaient déjà reçu un traitement prolongé par l'hydroxyurée et présentaient des antécédents de CPSM ou de lésions cutanées pré-malignes. Aucun lien de causalité avec JAKAVI n'a été établi. Les patients qui prennent JAKAVI doivent éviter le plus possible les facteurs de risque de cancer de la peau, comme l'exposition au soleil ou à toute autre source de rayons ultraviolets. Des examens périodiques de la peau sont recommandés chez les patients qui présentent un risque accru de cancer de la peau.

Le ruxolitinib ne s'est pas révélé carcinogène au cours des études de carcinogénicité menées chez l'animal (voir la section **TOXICOLOGIE**).

Le ruxolitinib ne s'est pas montré mutagène ni clastogène lorsqu'il a été soumis à la batterie d'épreuves normalisées visant à en évaluer la génotoxicité (voir la section **TOXICOLOGIE**).

Fonction cardiovasculaire

Ralentissement de la fréquence cardiaque et allongement de l'intervalle PR: JAKAVI provoque un ralentissement de la fréquence cardiaque et un allongement de l'intervalle PR (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire** et **EFFETS INDÉSIRABLES, Électrocardiographie**). La prudence s'impose s'il faut administrer JAKAVI à des patients dont la fréquence cardiaque est déjà basse au début du traitement (moins de 60 battements par minute), qui ont des antécédents de syncope ou d'arythmie, de syndrome de dysfonctionnement sinusal, de bloc sino-auriculaire, de bloc auriculo-ventriculaire, de cardiopathie ischémique ou d'insuffisance cardiaque congestive. Il faut donc éviter le plus possible d'administrer des médicaments ralentissant la fréquence cardiaque ou allongeant l'intervalle PR durant un traitement par JAKAVI (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Anomalies ou hausse de la lipidémie

Le traitement par JAKAVI a été associé à une hausse des taux des paramètres lipidiques, y compris du cholestérol total, du cholestérol des lipoprotéines de faible densité (LDL) et des triglycérides. Une surveillance de la lipidémie et le traitement de la dyslipidémie conformément aux lignes directrices de pratique clinique en vigueur sont recommandés (voir la section **Surveillance et épreuves de laboratoire**).

Hématologie

Diminution de la numération globulaire

Le traitement par JAKAVI peut provoquer des réactions indésirables de nature hématologique telles que la thrombocytopénie, l'anémie et la neutropénie. Il convient de réaliser une formule sanguine avant et pendant le traitement par JAKAVI (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

Une thrombocytopénie est plus susceptible de se manifester durant le traitement chez les patients dont le nombre de plaquettes est faible (moins de 200 000/mm³) dès le départ.

La thrombocytopénie se traite habituellement en réduisant la dose de JAKAVI ou en interrompant temporairement le traitement. Cependant, il faudra peut-être avoir recours à une transfusion de plaquettes si le tableau clinique l'exige (voir les sections **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Les patients anémiques pourraient avoir besoin d'une transfusion de sang et il faudra peut-être aussi envisager de modifier la posologie de JAKAVI ou d'interrompre le traitement.

La neutropénie (nombre absolu de polynucléaires neutrophiles inférieur à 500/mm³) se traite en interrompant temporairement le traitement par JAKAVI (voir les sections **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Hémorragie

Des saignements (mortels dans certains cas) ont été signalés chez des patients traités par JAKAVI (voir les sections **EFFETS INDÉSIRABLES** et **Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation**). Les numérations plaquettaires doivent être surveillées.

Système immunitaire

Infections

Des infections graves incluant la pneumonie (mortelles dans certains cas) causées par des microorganismes bactériens, mycobactériens, fongiques ou viraux, ou par d'autres germes opportunistes ont été signalées chez des patients traités par JAKAVI. Les patients doivent être surveillés étroitement en raison du risque d'infections bactériennes, mycobactériennes, fongiques ou virales graves. Il ne faut pas amorcer un traitement par JAKAVI tant qu'une infection grave évolutive ne s'est pas résorbée. Les médecins doivent rester à l'affût des signes et des symptômes d'infections et, le cas échéant, amorcer sans délai le traitement approprié (voir les sections **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation** et **TOXICOLOGIE**).

Le risque de troubles visuels, y compris une perte de vision, secondaires à une infection oculaire peut résulter d'une infection liée à l'emploi du ruxolitinib. Les médecins doivent

surveiller étroitement l'apparition d'une infection oculaire chez les patients traités par JAKAVI afin de réduire les erreurs de diagnostic d'infections oculaires et de s'assurer que les patients reçoivent un traitement approprié.

Hépatite B

Des hausses de la charge virale de l'hépatite B (titre d'ADN du VHB), associées ou non à une élévation des taux d'alanine aminotransférase et d'aspartate d'aminotransférase, ont été signalées chez des patients présentant une infection chronique par le VHB qui recevaient JAKAVI. On ne connaît pas l'effet de JAKAVI sur la réplication virale chez ces patients qui présentent une infection chronique par le VHB; ceux-ci doivent être traités et surveillés conformément aux lignes directrices de pratique clinique.

Tuberculose

On a signalé des cas de tuberculose, dont certains se sont révélés mortels, chez des patients qui recevaient JAKAVI pour traiter une myélofibrose. Avant d'amorcer le traitement, il importe d'évaluer tous les patients afin de s'assurer qu'ils ne sont pas atteints d'une forme active ou inactive (latente) de la tuberculose (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire**). JAKAVI ne doit pas être administré en présence d'une infection tuberculeuse.

Zona

Les médecins doivent mettre leurs patients en garde contre les premiers signes et symptômes du zona et leur conseiller de se faire traiter le plus tôt possible le cas échéant.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été rapportés lors de l'emploi de JAKAVI. La LEMP peut entraîner une grave invalidité ou la mort. Aucun lien entre le risque d'apparition d'une LEMP et la prise de JAKAVI n'a été établi. Néanmoins, le médecin devra être particulièrement attentif à la présence de symptômes évocateurs d'une LEMP dont le patient pourrait ne pas être conscient (p. ex., symptômes ou signes cognitifs, neurologiques ou psychiatriques). On doit surveiller l'apparition ou l'aggravation de l'une ou l'autre de ces manifestations et, le cas échéant, envisager l'adoption des mesures diagnostiques appropriées et l'orientation du patient vers un neurologue. Il faut suspendre le traitement par JAKAVI si une LEMP est soupçonnée et y mettre fin définitivement lorsque le diagnostic est confirmé.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave, la dose d'attaque de JAKAVI doit être abaissée à environ 50 % de la dose recommandée, arrondie à la teneur la plus proche (voir les sections **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières**).

Il est nécessaire de personnaliser le schéma posologique administré chez les patients sous hémodialyse pour cause d'insuffisance rénale terminale. Nous disposons de peu de données pour déterminer les schémas posologiques qui conviendraient le mieux à ces patients (voir les sections **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières**).

Toute nouvelle modification de la posologie doit être fondée sur l'efficacité et l'innocuité du médicament (voir les sections **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières**).

Insuffisance hépatique

La dose d'attaque de JAKAVI doit être réduite à environ 50 % de la dose recommandée, arrondie à la teneur la plus proche chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique quelle qu'en soit l'ampleur. Toute nouvelle modification de la posologie doit être fondée sur l'efficacité et l'innocuité du médicament (voir les sections **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières**).

Femmes enceintes

Il n'existe aucune étude rigoureusement menée et contrôlée sur l'utilisation de JAKAVI chez la femme enceinte. Le ruxolitinib a fait preuve de propriétés embryotoxiques et fœtotoxiques chez la rate et la lapine (hausse des pertes post-implantatoires et diminution du poids fœtal) (voir la section **TOXICOLOGIE**).

En outre, on ignore quel peut être le risque de tératogénicité chez les humains. Il faut donc s'abstenir d'utiliser JAKAVI durant la grossesse.

Femmes qui allaitent

Les femmes traitées par JAKAVI ne doivent pas allaiter.

Le ruxolitinib et ses métabolites ont été excrétés dans le lait de rates allaitantes, à une concentration 13 fois plus élevée que celle mesurée dans leur plasma. On ignore si JAKAVI est excrété dans le lait humain.

Femmes aptes à procréer

Les femmes aptes à procréer doivent prendre les précautions qui s'imposent pour éviter de tomber enceintes durant le traitement.

En cas de grossesse, il faudra évaluer les risques en regard des bienfaits du traitement chez chacune des femmes et bien les informer sur les risques pour le fœtus en leur transmettant les données les plus récentes.

Hommes

On ignore si le ruxolitinib et ses métabolites se retrouvent dans le sperme. Les hommes doivent donc prendre les précautions qui s'imposent pour éviter de concevoir un enfant durant leur traitement par JAKAVI.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée sur l'effet du ruxolitinib sur la fertilité humaine (voir la section **TOXICOLOGIE**).

Hypersensibilité et intolérance

JAKAVI contient du lactose. Les patients qui présentent les problèmes héréditaires rares que sont l'intolérance au galactose, la déficience en lactase et une malabsorption du glucose et du galactose devraient s'abstenir de prendre ce médicament.

Personnes âgées (> 65 ans)

Il n'y a pas lieu d'adapter la posologie chez les patients âgés.

Enfants (< 18 ans)

L'efficacité et l'innocuité de JAKAVI n'ont pas été établies chez les enfants.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Numération globulaire : une numération globulaire doit être effectuée avant le début du traitement par JAKAVI.

Il faut réaliser une formule sanguine à des fins de contrôle toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à stabilisation de la dose utilisée, puis au besoin selon l'état clinique du patient (voir la section **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

Surveillance des lipides : Une surveillance des lipides doit être réalisée avant d'instaurer le traitement par JAKAVI, 4 semaines après le début du traitement et régulièrement par la suite.

Épreuves fonctionnelles hépatiques et rénales : Il faut effectuer des épreuves fonctionnelles hépatiques et rénales avant de commencer un traitement par JAKAVI et périodiquement par la suite (voir la section **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

Surveillance de l'innocuité du traitement sur le plan cardiaque : Le pouls et la pression artérielle des patients traités par JAKAVI doivent être surveillés. Il faut réaliser un examen électrocardiographique avant d'entreprendre le traitement par JAKAVI et périodiquement par la suite afin de déceler un ralentissement de la fréquence cardiaque et un allongement de l'intervalle PR (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction cardiovasculaire, EFFETS INDÉSIRABLES, Électrocardiographie** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Dépistage de la tuberculose : On doit effectuer un test cutané à la tuberculine et/ou un test de libération de l'interféron gamma avant d'amorcer le traitement par JAKAVI afin de déceler la présence d'une infection tuberculeuse. Les résultats de ces épreuves doivent cependant être interprétés avec prudence chez les patients gravement malades ou immunodéprimés vu l'éventualité d'un résultat faussement négatif.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Patients atteints de myélofibrose :

En ce qui a trait à l'analyse principale de l'innocuité chez les patients atteints de myélofibrose, la durée médiane de l'exposition à JAKAVI a été de 10,8 mois. Parmi les effets indésirables de nature hématologique les plus souvent rapportés (n = 301 patients traités par JAKAVI lors des études COMFORT-I et COMFORT-II, tous grades confondus selon la classification CTCAE [*Common Terminology Criteria for Adverse Events*]), on trouve l'anémie (82,4 %), la thrombocytopénie (69,8 %) et la neutropénie (15,6 %), qui sont toutes les trois liées à la dose.

Les trois effets indésirables non hématologiques les plus fréquemment signalés ont été les ecchymoses (21,3 %), les étourdissements (15,0 %) et les céphalées (13,6 %).

Les trois anomalies des résultats d'analyses non hématologiques les plus répandues ont été une hausse des concentrations d'alanine aminotransférase (26,9 %) et d'aspartate aminotransférase (19,3 %), ainsi qu'une hypercholestérolémie (16,6 %).

Au cours des études cliniques de phase III sur la myélofibrose, le taux d'abandons motivés par des effets indésirables, indépendamment de la causalité, s'est chiffré à 10,0 % chez les sujets traités par JAKAVI, la raison la plus souvent invoquée étant une thrombocytopénie (0,7 %). Dans le cadre des deux études de phase III, 41,2 % des patients prenant JAKAVI ont vu leur dose réduite en raison d'une thrombocytopénie.

Pendant l'étude comparative avec un placebo et avec répartition aléatoire des sujets (COMFORT-I), 60,6 % des patients traités par JAKAVI et 37,7 % des témoins ont dû recevoir des transfusions de globules rouges durant la phase de traitement. Lors de l'étude COMFORT-II, le pourcentage de transfusions de concentrés de globules rouges s'est élevé à 53,4 % dans le groupe traité par JAKAVI et à 41,1 % dans celui ayant reçu le meilleur traitement existant.

Au cours du suivi de 5 ans, des données d'innocuité à long terme provenant de deux études de base de phase III portant sur 457 patients atteints de myélofibrose qui ont été traités par JAKAVI au cours des périodes de traitement après répartition aléatoire et de prolongation portant sur les données relatives aux patients qui avaient reçu initialement JAKAVI à l'issue de la répartition aléatoire (n = 301, exposition de 0,3 à 68,1 mois, durée médiane d'exposition = 33,4 mois) ainsi qu'aux patients qui faisaient partie initialement d'un groupe témoin et qui ont reçu JAKAVI à la suite d'une permutation (n = 156, exposition de 0,5 à 59,8 mois, durée médiane d'exposition = 25,0 mois) : La fréquence cumulative de certains effets indésirables a augmenté de façon proportionnelle à l'augmentation de la durée du suivi.

À la date limite de collecte des données 5 ans après le début des études, les effets indésirables hématologiques les plus fréquemment relevés chez les patients traités par JAKAVI après la répartition aléatoire ou la permutation ont été l'anémie (tous grades confondus : 83,8 %, grade ≥ 3 : 48,6 %), la thrombocytopénie (tous grades confondus : 80,5 %, grade ≥ 3 : 22,5 %) et la neutropénie (tous grades confondus : 20,8 %, grade ≥ 3 : 9,8 %).

Les effets indésirables non hématologiques signalés le plus couramment au cours du suivi de 5 ans chez les patients ayant reçu JAKAVI à la suite de la répartition aléatoire ou de la permutation ont été les ecchymoses (tous grades confondus : 33,3 %, grade ≥ 3 : 0,7 %), les autres événements hémorragiques (tous grades confondus : 24,5 %, grade ≥ 3 : 4,2 %) et les infections des voies urinaires (tous grades confondus : 21,2 %, grade ≥ 3 : 3,7 %).

Dans l'ensemble, y compris lors des 5 années de suivi des études de phase III, 30,0 % des patients traités par JAKAVI après la répartition aléatoire ou la permutation ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables, peu importe la cause. Les raisons les plus fréquemment invoquées (termes privilégiés [TP]) ayant mené à l'abandon du médicament ont été la thrombocytopénie (2,6 %), la leucémie myéloïde aiguë (2,0 %) et l'anémie (1,5 %).

Selon les données recueillies au cours du suivi de 5 ans, un cumulatif de 17,5 % des patients est décédé durant le traitement ou dans les 28 jours suivant son arrêt. Les causes de décès les plus souvent indiquées ont été, par système et classe d'organes, les infections et les infestations (4,8 %), les troubles généraux et les troubles au point d'administration (3,1 %), et les troubles cardiaques (2,2 %).

Patients atteints de polycythémie vraie:

En ce qui a trait à l'analyse principale de l'innocuité chez les patients atteints de polycythémie vraie à 32 semaines pour l'étude RESPONSE, parmi les effets indésirables de nature hématologique les plus souvent rapportés (n = 110 patients traités par JAKAVI lors de l'étude RESPONSE, tous grades confondus selon la classification CTCAE), on trouve l'anémie (43,6 %) et la thrombocytopénie (24,5 %).

Les quatre effets indésirables non hématologiques les plus courants à avoir été signalés à une fréquence supérieure chez les patients du groupe traité par JAKAVI que chez les patients du groupe ayant reçu le meilleur traitement existant étaient la diarrhée (14,5 %), les spasmes musculaires (11,8 %), les étourdissements (11,8 %) et la dyspnée (10,0 %).

Les anomalies des résultats d'analyses non hématologiques (tous grades confondus selon la classification CTCAE) les plus fréquemment observées dans le groupe JAKAVI étaient l'hypercholestérolémie (30,0 %), l'élévation de la concentration de gamma-glutamyl-transférases (GGT) (29,1 %), la diminution de la concentration de bicarbonate (28,2 %), l'élévation de la concentration de lipase (28,2 %), l'élévation de la concentration d'alanine aminotransférase (22,7 %), l'hypoglycémie (22,7 %) et l'élévation de la concentration d'aspartate aminotransférase (20,9 %).

Des effets indésirables, quels qu'ils soient, ont entraîné l'interruption du traitement chez 3,6 % des patients traités par JAKAVI et 1,8 % des patients ayant reçu le meilleur traitement existant. Les effets indésirables ayant le plus souvent entraîné un ajustement de la posologie dans le groupe traité par JAKAVI étaient l'anémie et la thrombocytopénie.

L'innocuité à long terme de JAKAVI a été évaluée chez 184 patients atteints de polycythémie vraie au cours de deux études comparatives avec placebo menées en mode ouvert après répartition aléatoire, soit l'étude de phase III RESPONSE et l'étude de phase IIIb RESPONSE 2. Les effets indésirables du médicament énumérés ci-dessous reflètent ceux observés au cours de la période de traitement suivant la répartition aléatoire des études (jusqu'à la 32^e semaine dans l'étude RESPONSE et jusqu'à la 28^e semaine dans l'étude RESPONSE 2) et à une exposition au ruxolitinib et au meilleur traitement existant équivalente. La durée médiane d'exposition à JAKAVI au cours des périodes de traitement suivant la répartition aléatoire des études s'établissait à 7,85 mois (de 0,03 à 7,85 mois).

Un abandon motivé par des effets indésirables, indépendamment de la causalité, a été observé chez 2,2 % des patients.

Les effets indésirables de nature hématologique (tous grades confondus selon la classification CTCAE) comprenaient l'anémie (40,8 %) et la thrombocytopénie (16,8 %). Une anémie ou une thrombocytopénie de grades 3 et 4 ont été signalées chez 1,1 % et 3,3 % des patients, respectivement.

Les trois effets indésirables non hématologiques les plus fréquemment signalés ont été les étourdissements (9,2 %), la constipation (8,7 %) et l'hypertension (6,5 %).

Les trois anomalies des résultats d'analyses non hématologiques les plus répandues (tous grades confondus selon la classification CTCAE) ont été une hausse des taux d'aspartate aminotransférase (26,1 %) et d'alanine aminotransférase (22,3 %), ainsi qu'une hypercholestérolémie (20,7 %). Elles étaient toutes de grade 1 à 2, à l'exception d'un cas de hausse du taux d'alanine aminotransférase de grade 3.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Patients atteints de myélofibrose :

Au moment de la demande originale d'autorisation de commercialisation, JAKAVI avait été administré à 617 patients atteints de différentes maladies. Le bilan d'innocuité de JAKAVI chez les patients atteints de myélofibrose a été dressé à partir des données recueillies chez 589 patients ayant reçu ce médicament dans le cadre de deux études de base de phase III et d'une étude de phase II de confirmation. Au cours du programme d'études cliniques, la gravité des effets indésirables du médicament a été évaluée d'après la version 3.0 du système de classification CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*), où le grade 1 = léger, le grade 2 = modéré, le grade 3 = grave et le grade 4 = gravissime ou débilitant.

Au moment de l'analyse principale des données issues de la période de traitement après répartition aléatoire des deux études de base COMFORT-I et COMFORT-II, 301 patients avaient été exposés à JAKAVI durant une période médiane de 10,8 mois (extrêmes : 2 semaines et 19,5 mois). La plupart des patients (68,4 %) ont été traités pendant 9 mois au moins. Au début de l'étude, le nombre de plaquettes de 111 (36,9 %) de ces 301 patients se situait entre 100 000/mm³ et 200 000/mm³, tandis que celui des 190 (63,1 %) patients restants était supérieur à 200 000/mm³.

L'étude de phase III COMFORT-I a été menée à double insu, par comparaison avec un placebo et avec répartition aléatoire de sujets atteints de myélofibrose primitive (MP), de myélofibrose consécutive à une polycythémie vraie (MCPV) ou d'une myélofibrose consécutive à une thrombocythémie essentielle (MCTE). Dans le cadre de cette étude, 309 patients ont été répartis aléatoirement de façon à recevoir JAKAVI (155 patients) ou des comprimés de placebo appariés (151 patients).

L'étude de phase III COMFORT-II sur l'efficacité et l'innocuité des comprimés JAKAVI a été réalisée en mode ouvert et avec répartition aléatoire. Il s'agissait de comparer les

comprimés JAKAVI au meilleur traitement existant chez des patients atteints de MP, de MCPV ou de MCTE. Au cours de cette étude, 219 patients préalablement stratifiés en fonction de leur pronostic ont été répartis aléatoirement selon un rapport 2 pour 1 de manière à recevoir soit les comprimés JAKAVI (146 patients), soit le meilleur traitement existant (73 patients).

Tableau résumant les effets indésirables survenus au cours des essais cliniques

Les effets indésirables survenus durant les essais cliniques (Tableau 1) sont catégorisés selon la terminologie MedDRA par système et classe d'organes. Les effets indésirables de chaque catégorie sont classés en fonction de leur fréquence, les plus courants apparaissant en premier.

Tableau 1 Effets indésirables survenus chez au moins 1 % des sujets atteints de myélofibrose des études cliniques

Système, et classe d'organes selon la classification MedDRA/terme privilégié ¹	COMFORT-I				COMFORT-II			
	JAKAVI n = 155		Placebo n = 151		JAKAVI n = 146		Meilleur traitement existant n = 73	
	%	%	%	%	%	%	%	%
	Tous grades confondus	Grade 3 ou plus	Tous grades confondus	Grade 3 ou plus	Tous grades confondus	Grade 3 ou plus	Tous grades confondus	Grade 3 ou plus
Tous les effets indésirables confondus	64,5	6,5	38,4	5,3	56,8	11,0	32,9	5,6
Troubles du sang et du système lymphatique								
Tous les saignements confondus ²	37,4	5,2	25,8	3,3	27,4	4,8	17,8	2,7
Ecchymoses ³	27,1	0,6	14,6	0	15,1	0	5,5	0
Autres saignements ⁴	12,9	2,6	8,6	0,7	13,7	2,1	13,7	2,7
Hémorragies digestives ⁵	3,9	1,3	4,0	2,0	6,2	1,4	1,4	0
Hémorragie intracrânienne ⁶	0,6	0,6	1,3	1,3	1,4	1,4	0	0
Troubles cardiaques								
Angor de poitrine / Angor instable	0	0	0	0	4,1	0	1,4	0

Bradycardie/ bradycardie sinusale	3,2	0	1,3	0	3,4	0	0	0
Palpitations	2,6	0	0,7	0	4,8	0	1,4	0
Troubles digestifs								
Flatulences	5,2	0	1,3	0	1,4	0	0	0
Troubles généraux et troubles au point d'administration								
Pyrexie	12,3	0,6	7,9	0,7	15,1	2,1	9,6	0
Infections et infestations								
Pneumonie	11,0	6,5	7,9	6,0	5,5	2,1	9,6	5,5
Infections urinaires ⁷	9,7	0	5,3	1,3	15,1	2,1	6,8	0
Zona ⁸	1,9	0	1,3	0,7	6,8	0,7	0	0
Tuberculose	0	0	0	0	0,7	0,7	0	0
Troubles métaboliques et nutritionnels								
Gain pondéral ⁹	9,0	0,6	1,3	0,7	11,0	2,1	1,4	0,7
Troubles du système nerveux								
Étourdissements ¹⁰	19,4	0,6	7,9	0	10,3	0	9,6	2,7
Céphalées	15,5	0	6,0	0	11,6	1,4	5,5	0
<p>- Un sujet qui aurait éprouvé un effet indésirable à plusieurs reprises n'a été comptabilisé qu'une seule fois dans cette catégorie d'effets indésirables.</p> <p>- Les effets indésirables les plus graves ont été comptabilisés.</p> <p>¹ La fréquence de la plupart des effets indésirables précisés dans ce tableau au moyen des termes privilégiés englobe celle d'autres effets indésirables nommés en des termes similaires. En pareils cas, ils sont assortis de renvois.</p> <p>² Comprend tous les termes privilégiés dans les catégories énumérées ci-dessous, aux renvois 3, 4, 5 et 6.</p> <p>³ Comprend tous les termes privilégiés dans cette catégorie : contusion, hématome, ecchymoses, pétéchies, plus grande propension aux ecchymoses, hématome périorbital, purpura, hématome au point d'injection et hématome au point de ponction.</p> <p>⁴ Comprend tous les termes privilégiés de cette catégorie épistaxis, hématurie, hémorragie postopératoire, hémorragie rétinienne, hémorragie conjonctivale, hémoptysie, coagulation intravasculaire disséminée, hémorragie génitale, hémorragie, anémie hémorragique, hémorragie intra-abdominale, hémorragie buccale, hémorragie musculaire, hématome rétropéritonéal, hémorragie rétropéritonéale, hémorragie splénique, hématurie, saignements gingivaux, hématome intra-abdominal, hémorragie péritonéale et hématome splénique⁵ Comprend les termes privilégiés de cette catégorie : hémorragie digestive, melaena, hémorragie hémorroïdaire, hémorragie rectale, émission de selles sanglantes, saignement de varices œsophagiennes, hémorragie digestive haute et saignement de varices gastriques.</p> <p>⁶ Comprend tous les termes privilégiés de cette catégorie : hémorragie cérébrale et hématome sous-dural.</p> <p>⁷ Comprend tous les termes privilégiés de cette catégorie : infection urinaire, cystite, septicémie à point de départ urinaire, infection urinaire d'origine bactérienne, pyurie, bactériurie, infection rénale, bactériurie ou présence de nitrites dans les urines.</p> <p>⁸ Comprend les termes privilégiés de la catégorie « zona » : algie post-zostérienne, infection par le virus herpétique et névralgie faciale.</p> <p>⁹ Comprend les termes privilégiés de cette catégorie : prise de poids et prise de poids anormale.</p> <p>¹⁰ Comprend les termes privilégiés de la catégorie « étourdissements » : vertiges, trouble de l'équilibre, vertiges orthostatiques et maladie de Ménière. De plus, une labyrinthite de grade 1 a été diagnostiquée chez 1 patient de l'étude 352 (groupe traité par JAKAVI).</p>								

Après l'interruption du traitement, les symptômes de la myélofibrose, tels que la fatigue, l'ostéalgie, la fièvre, le prurit, les sueurs nocturnes, la splénomégalie symptomatique et la perte de poids, sont réapparus rapidement chez certains patients. Au cours des études

cliniques, le score total de symptomatologie attribué à la myélofibrose est graduellement revenu aux valeurs de départ dans les sept jours qui ont suivi l'interruption du traitement.

Description de certains effets indésirables

Infections

Dans le cadre des essais cliniques de phase III sur la myélofibrose, 1,0 % des patients ont fait une infection urinaire de grade 3 ou 4, alors que 4,3 % des patients ont été atteints de zona (tous grades confondus) et 1,0 %, de tuberculose (tous grades confondus). Ont également été rapportés une septicémie à point de départ urinaire chez 1,0 % des patients et 1 cas d'infection rénale.

Saignements

Pendant les études de base de phase III sur la myélofibrose, des hémorragies (y compris des hématomes intracrâniens et digestifs, des ecchymoses et autres types de saignements) ont été signalées chez 32,6 % des patients exposés à JAKAVI et chez 23,2 % des patients ayant reçu le traitement de comparaison (placebo ou meilleur traitement existant). La fréquence des hémorragies de grade 3 ou 4 a été similaire pour tous les patients, qu'ils aient été traités par JAKAVI ou par le traitement de comparaison (4,7 % versus 3,1 %). Les hémorragies rapportées durant le traitement étaient majoritairement des ecchymoses (65,3 %). Ces dernières ont été signalées plus souvent chez les patients qui avaient pris JAKAVI que chez ceux ayant reçu le traitement de comparaison (21,3 % versus 11,6 %). Une hémorragie intracrânienne a été objectivée chez 1 % des patients exposés à JAKAVI et chez 0,9 % de ceux qui avaient reçu le traitement de comparaison. Des hémorragies digestives, ont été signalées chez 5,0 % des patients des groupes JAKAVI par rapport à 3,1 % des patients des groupes de comparaison. Les autres types de saignements (y compris l'épistaxis, l'hémorragie postopératoire et l'hématurie) ont été rapportés chez 13,3 % des patients ayant pris JAKAVI contre 10,3 % de ceux auxquels on avait administré les traitements de comparaison.

Augmentation de la pression artérielle systolique

Durant les études cliniques de base de phase III sur la myélofibrose, on a constaté lors d'une visite au moins une hausse de la pression artérielle systolique de 20 mmHg ou plus par rapport au début de l'étude chez 31,5 % des patients traités par JAKAVI contre 19,5 % des témoins. Au cours de l'étude COMFORT-I, la hausse moyenne de la pression artérielle systolique par rapport au début de l'étude allait de 0 à 2 mmHg chez les sujets traités par JAKAVI, alors que les témoins ont obtenu une réduction allant de 2 à 5 mmHg. Dans le cadre de l'étude COMFORT-II, les valeurs moyennes enregistrées n'étaient pas très différentes entre les patients ayant reçu JAKAVI et les témoins.

Électrocardiographie

Pendant les études cliniques de phase III sur la myélofibrose, les investigateurs ont fait le rapprochement entre le traitement par JAKAVI à l'état d'équilibre et des réductions de la

fréquence cardiaque, ainsi que des allongements de l'intervalle PR, les différences observées étant statistiquement significatives par rapport aux valeurs de départ dans les deux cas (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Fonction cardiovasculaire et Surveillance et épreuves de laboratoire, et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Lors de l'étude comparative avec placebo, les variations moyennes ajustées en fonction du placebo observées par rapport aux valeurs de départ étaient significatives sur le plan statistique et oscillaient entre -6 et -8 battements par minute pour la fréquence cardiaque et entre 6 et 9 ms pour l'allongement de l'intervalle PR de la 4^e à la 24^e semaine. Parmi les sujets dont l'intervalle PR était normal au départ, 12,3 % des sujets traités par JAKAVI, 4,9 % de ceux ayant pris le placebo et 4,7 % de ceux ayant reçu le meilleur traitement existant ont connu des allongements de leur intervalle PR supérieurs à 200 ms durant leur traitement.

Contrairement à l'étude de phase III sur la myélofibrose comparative avec placebo où aucun allongement statistiquement significatif de l'intervalle QTc n'a été relevé, des allongements de 4 à 5 ms en moyenne ont été observés par rapport aux valeurs de départ durant les 4^e et 24^e semaines de l'étude de phase III sur la myélofibrose ayant le meilleur traitement existant comme élément de comparaison.

Anomalies des résultats des analyses hématologiques et chimiques

Tableau 2 Hématologie (données analytiques) chez les patients atteints de myélofibrose

Paramètre analytique	COMFORT-I				COMFORT-II			
	JAKAVI n = 155		Placebo n = 151		JAKAVI n = 146		Meilleur traitement existant n = 73	
	%	%	%	%	%	%	%	%
	Tous grades confondus	Grade 3 ou plus	Tous grades confondus	Grade 3 ou plus	Tous grades confondus	Grade 3 ou plus	Tous grades confondus	Grade 3 ou plus
Anémie	83,2	44,5	43,7	15,9	81,5	40,4	49,3	20,5
Thrombocytopénie	71,0	13,5	21,2	2,0	68,5	8,9	28,8	6,8
Neutropénie	18,7	7,1	4,0	3,3	12,3	6,2	8,2	1,4

Tableau 3 Biochimie (données analytiques) chez les patients atteints de myélofibrose

Paramètre analytique	COMFORT-I				COMFORT-II			
	JAKAVI n = 155		Placebo n = 151		JAKAVI n = 146		Meilleur traitement existant n=73	
	%	%	%	%	%	%	%	%
	Tous grades confon- dus	Grade 3 ou plus	Tous grades confon- dus	Grade 3 ou plus	Tous grades confon- dus	Grade 3 ou plus	Tous grades confon- dus	Grade 3 ou plus
Troubles hépatobiliaires								
Élévation de la concentration d'alanine aminotransférase ¹	28,4	1,3	8,6	0	25,3	1,4	6,8	0
Élévation de la concentration d'aspartate aminotransférase	18,7	0	6,6	0	19,9	0	4,1	0
Troubles métaboliques et nutritionnels								
Hypercholestérolémie	17,4	0	0,7	0	15,8	0	6,8	0

¹ Lors des études cliniques de phase III, aucune élévation de la concentration d'alanine aminotransférase de grade 4 selon la classification CTCAE n'a été observée.

Anémie

Au cours des études cliniques de phase III sur la myélofibrose, le délai médian écoulé avant l'apparition d'une anémie de grade 2 ou plus selon la classification CTCAE était de 1,5 mois. Un patient (0,3 %) a abandonné le traitement en raison d'une anémie.

Chez les patients traités par JAKAVI, les réductions moyennes du taux d'hémoglobine ont atteint un nadir situé de 1,5 à 2,0 g/dL environ sous les valeurs enregistrées au début de l'étude après 8 à 12 semaines de traitement. Par la suite, elles se sont progressivement atténuées jusqu'à obtention d'un nouvel état d'équilibre à environ 1,0 g/dL sous les valeurs consignées au début de l'étude. Ce scénario a été observé indépendamment du fait que les patients aient reçu une transfusion ou non durant le traitement. Les femmes atteintes de myélofibrose pourraient être exposées à un risque d'anémie supérieur à celui des hommes aux prises avec la maladie.

Thrombocytopénie

Chez les patients qui ont présenté une thrombocytopénie de grade 3 ou 4 pendant les études cliniques de phase III sur la myélofibrose, le délai médian écoulé avant l'apparition de cet effet indésirable a été de 8 semaines environ. En général, une

diminution de la dose ou l'interruption du traitement a permis de corriger cet effet indésirable. Le délai médian nécessaire pour ramener le nombre de plaquettes au-dessus du seuil de 50 000/mm³ était de 14 jours. Au cours de la période de traitement après répartition aléatoire, des transfusions de plaquettes ont été administrées à 4,7 % des patients qui ont pris JAKAVI et à 4,0 % de ceux qui recevaient les traitements de comparaison.

En outre, 0,7 % des patients traités à l'aide de JAKAVI et 0,9 % de ceux qui recevaient les traitements de comparaison ont abandonné leur traitement pour cause de thrombocytopénie. L'incidence de la thrombocytopénie était plus élevée chez les patients dont le nombre de plaquettes se situait entre 100 000/mm³ et 200 000/mm³ avant d'amorcer leur traitement par JAKAVI que chez ceux dont le nombre de plaquettes était supérieur à 200 000/mm³ (64,2 % versus 35,4 %).

Neutropénie

Chez les patients qui ont présenté une neutropénie de grade 3 ou 4 pendant les études cliniques de phase III sur la myélofibrose, le délai médian écoulé avant l'apparition de cet effet indésirable a été de 12 semaines. Au cours de la période de traitement après répartition aléatoire de ces études une diminution de la dose ou l'interruption du traitement motivée par la neutropénie a été rapportée chez 1,3 % des patients et cet effet indésirable a conduit 0,3 % des patients à abandonner leur traitement.

Patients atteints de polycythémie vraie:

Au moment de l'analyse principale, l'innocuité de JAKAVI a été évaluée chez 240 patients atteints de polycythémie vraie ayant reçu le médicament au cours d'une étude de base de phase III (n = 206) et d'une étude de phase II de confirmation (n = 34). L'étude de phase III (intitulée RESPONSE) était une étude comparative menée en mode ouvert et avec répartition aléatoire, au cours de laquelle les patients recevaient soit 10 mg de JAKAVI deux fois par jour soit le meilleur traitement existant. Au cours de la période de traitement après répartition aléatoire, 110 patients ont été traités par JAKAVI et 111 patients ont reçu le meilleur traitement existant. Après 32 semaines de traitement, 96 patients du groupe recevant le meilleur traitement existant ont fait l'objet d'une permutation et sont passés à JAKAVI, ce qui a créé un déséquilibre entre les deux groupes au chapitre de l'exposition au médicament. Par conséquent, les effets indésirables mentionnés ci-dessous ont été tirés de la période de traitement après répartition aléatoire (répertoriés jusqu'à la visite de la 32^e semaine), au cours de laquelle l'exposition à JAKAVI et au meilleur traitement existant était équivalente (durée médiane d'exposition = 7,8 mois dans les deux groupes). L'âge moyen des patients s'établissait à environ 60 ans.

Chez les patients répartis aléatoirement pour recevoir JAKAVI, la durée médiane d'exposition se chiffrait à 18,6 mois (pour la période se terminant à la date limite d'inclusion dans l'analyse principale de l'étude de base). Une analyse de l'innocuité incluant les données provenant de la période de traitement suivant la permutation (exposition médiane de 11,4 mois), et une étude de phase II de confirmation (exposition

médiane de 48,1 mois) ont également été réalisées. La fréquence cumulative des effets indésirables observés chez les patients traités par JAKAVI était accrue, mais rien de nouveau n'a été noté au chapitre de l'innocuité. Après correction en fonction de l'exposition, les taux d'effets indésirables étaient généralement comparables avec ceux observés durant la période de traitement après répartition aléatoire.

On a évalué l'innocuité à long terme du traitement par JAKAVI d'après les données recueillies auprès de 367 patients atteints de polycythémie vraie lors de 2 essais de phase III. Certains des sujets avaient reçu d'emblée JAKAVI (n = 184; exposition de 0,03 à 43,5 mois [médiane : 18,9 mois]), et d'autres étaient passés au groupe JAKAVI après avoir d'abord été affectés à un groupe témoin (n = 149; exposition de 0,2 à 33,5 mois [médiane : 12,0 mois]). La fréquence cumulative des effets indésirables a augmenté en fonction de l'exposition, mais rien de nouveau n'a été noté au chapitre de l'innocuité.

Tableau résumant les effets indésirables survenus au cours de l'essai clinique

Tableau 4 Effets indésirables (fréquence supérieure ou égale à 3 %) signalés à une fréquence > 1 % plus élevée dans le groupe JAKAVI que dans le groupe du meilleur traitement existant jusqu'à la 32^e semaine de l'étude RESPONSE

Système et classe d'organes selon la classification MedDRA/terme privilégié	JAKAVI n = 110		Meilleur traitement existant n = 111	
	%	%	%	%
	Tous grades confondus	Grade 3 ou plus	Tous grades confondus	Grade 3 ou plus
Troubles de l'oreille et du labyrinthe				
Acouphène	6 (5,5)	2 (1,8)	3 (2,7)	0 (0,0)
Troubles digestifs				
Diarrhée	16 (14,5)	0 (0,0)	8 (7,2)	1 (0,9)
Constipation	9 (8,2)	0 (0,0)	3 (2,7)	0 (0,0)
Nausées	7 (6,4)	0 (0,0)	4 (3,6)	0 (0,0)
Infections et infestations				
Zona	7 (6,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infection urinaire	5 (4,5)	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Investigations				
Augmentation du poids	6 (5,5)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Spasmes musculaires	13 (11,8)	1 (0,9)	5 (4,5)	0 (0,0)
Dorsalgie	6 (5,5)	1 (0,9)	4 (3,6)	0 (0,0)
Troubles du système nerveux				
Étourdissements	13 (11,8)	0 (0,0)	11 (9,9)	0 (0,0)
Hypoesthésie	4 (3,6)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Troubles psychiatriques				
Anxiété	4 (3,6)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Dyspnée	11 (10,0)	3 (2,7)	2 (1,8)	0 (0,0)
Toux	9 (8,2)	0 (0,0)	6 (5,4)	0 (0,0)
Épistaxis	7 (6,4)	0 (0,0)	3 (2,7)	0 (0,0)
Douleur oropharyngée	4 (3,6)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Troubles vasculaires				
Hématome	6 (5,5)	0 (0,0)	3 (2,7)	0 (0,0)
Hypertension	5 (4,5)	1 (0,9)	3 (2,7)	1 (0,9)
- Un sujet qui aurait éprouvé un effet indésirable à plusieurs reprises n'a été comptabilisé qu'une seule fois dans cette catégorie d'effets indésirables.				
- Les effets indésirables les plus graves ont été comptabilisés.				

Tableau 5 Effets indésirables du médicament observés chez les patients atteints de polycythémie vraie ayant reçu JAKAVI ou le meilleur traitement existant jusqu' à la semaine 28 au cours de l'étude RESPONSE 2

Effets indésirables du médicament et grade selon la classification CTCAE	Étude RESPONSE 2	
	Ruxolitinib n = 74	Meilleur traitement existant n = 75
	%	%
Infections et infestations		
Infection urinaire ¹	6,8	0
Zona ¹	1,4	0

Troubles du sang et du système lymphatique		
Anémie ²		
Grade 4 ³ (< 6,5 g/dL)	0	0
Grade 3 (< 8,0 – 6,5 g/dL)	0	0
Tous grades confondus	36,5	21,3
Thrombocytopénie ²		
Grade 4 (< 25 000/mm ³)	0	1,3
Grade 3 (50 000 – 25 000/mm ³)	0	1,3
Tous grades confondus	5,4	25,3
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Gain pondéral ¹	9,5	1,3
Hypercholestérolémie ² Tous grades confondus	6,8	0
Hypertriglycémie ² Tous grades confondus	9,5	1,3
Troubles du système nerveux		
Étourdissements ¹	6,8	8,0
Troubles digestifs		
Constipation ¹	9,5	5,3
Troubles hépatobiliaires		
Élévation du taux d'alanine aminotransférase ²		
Grade 3 (> 5 x – 20 x la LSN)	0	0
Tous grades confondus	21,6	6,7
Élévation du taux d'aspartate aminotransférase ² Tous grades confondus	33,8	16,0
Troubles vasculaires		
Hypertension ¹	9,5	4,0
¹ La fréquence est fondée sur les données relatives aux effets indésirables.		
² La fréquence est fondée sur les résultats des épreuves de laboratoire.		
- Un sujet qui aurait éprouvé un effet indésirable à plusieurs reprises n'a été comptabilisé		

qu'une seule fois dans cette catégorie d'effets indésirables.

- Les effets indésirables déclarés sont survenus en cours de traitement ou dans les 28 jours qui ont suivi la date de fin du traitement.

³ Classification *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), version 3.0; grade 1 = léger, grade 2 = modéré, grade 3 = grave, grade 4 = gravissime ou invalidant.

LSN = limite supérieure de la normale

Description de certains effets indésirables

Infections

Au cours de la période de traitement après répartition aléatoire de l'étude de base de phase III, 1 (0,9 %) cas d'infection urinaire de grade 3 ou 4 a été observé chez les patients atteints de polycythémie vraie. Le taux de zona était plus élevé dans le groupe traité par JAKAVI (6,4 %) que dans le groupe ayant reçu le meilleur traitement existant (0,0 %). Un seul cas d'algie post-zostérienne de grade 3 ou 4 a été rapporté chez les patients atteints de polycythémie vraie.

À la plus récente date limite de collecte après le début des études, au cours de la période de traitement après répartition aléatoire des études RESPONSE (32 semaines) et RESPONSE 2 (28 semaines) sur la polycythémie vraie, 1 (0,5 %) cas d'infection urinaire de grade 3 ou 4 a été observé. Le taux de zona était comparable chez les patients atteints de polycythémie vraie (4,3 %). Un seul cas d'algie post-zostérienne de grade 3 ou 4 a été rapporté chez les patients atteints de polycythémie vraie.

Électrocardiographie

À la 32^e semaine de l'étude de base de phase III sur la polycythémie vraie, la variation moyenne de la fréquence cardiaque comparativement au début de l'étude s'établissait à - 5,84 battements par minute dans le groupe JAKAVI et à +1,94 battements par minute dans le groupe recevant le meilleur traitement existant. Les anomalies notables des signes vitaux étaient comparables (différence inférieure à 5 %) dans les deux groupes, à l'exception du ralentissement de la fréquence cardiaque, qui a été signalé chez 7,3 % des patients sous JAKAVI comparativement à 1,8 % des patients du groupe du meilleur traitement existant.

Anomalies des résultats des analyses hématologiques et chimiques

Tableau 6 Hématologie (données analytiques) – Anomalies survenues chez au moins 2 % des patients atteints de polycythémie vraie (jusqu’à la 32^e semaine de l’étude RESPONSE)

Paramètre analytique	JAKAVI n = 110		Meilleur traitement existant n = 111	
	%	%	%	%
	Tous grades confondus	Grade 3 ou plus	Tous grades confondus	Grade 3 ou plus
Anémie	43,6	1,8	30,6	0
Thrombocytopénie	24,5	5,4	18,9	3,6

Tableau 7 Anomalies biochimiques nouvellement apparues ou aggravées chez les patients atteints de polycythémie vraie (fréquence d’au moins 20 %, tous grades confondus, chez les patients traités par JAKAVI), jusqu’à la 32^e semaine, en fonction du groupe de traitement

Paramètre analytique	JAKAVI n = 110		Meilleur traitement existant n = 111	
	Tous grades confondus (%)	Grade 3 ou plus (%)	Tous grades confondus (%)	Grade 3 ou plus (%)
Hypercholestérolémie	30,0	0	6,3	0
Élévation de la concentration de gamma-glutamyl-transférase	29,1	3,6	21,6	3,6
Diminution de la concentration de bicarbonate	28,2	0	30,6	0
Élévation de la concentration de lipase	28,2	4,5	17,1	2,7
Élévation de la concentration d’alanine aminotransférase	22,7	0,9	10,8	0
Hypoglycémie	22,7	0	22,5	0
Élévation de la concentration d’aspartate aminotransférase	20,9	0	17,1	0,9

Anémie

Au cours de la période de traitement suivant la répartition aléatoire de l'étude de base (L'étude RESPONSE), les cas d'anémie ont été plus fréquents dans le groupe traité par JAKAVI (43,6 %) que dans le groupe recevant le meilleur traitement existant (30,6 %). Des cas de grades 3 et 4 selon la classification CTCAE ont été signalés chez 1,8 % des patients du groupe JAKAVI et 0 % des patients du groupe du meilleur traitement existant. Les femmes atteintes de polycythémie vraie pourraient être exposées à un risque d'anémie supérieur à celui des hommes aux prises avec la maladie.

À la plus récente date limite de collecte après le début des études, au cours de la période de traitement suivant la répartition aléatoire des études RESPONSE (32 semaines) et RESPONSE 2 (28 semaines), des cas d'anémie ont été signalés chez les patients atteints de polycythémie vraie (40,8 %). La fréquence de l'anémie de grade 3 ou 4 selon la classification CTCAE était de 1,1 % chez ces patients.

Thrombocytopénie

Au cours de la période de traitement suivant la répartition aléatoire de l'étude de base, le taux de patients ayant présenté une thrombocytopénie était supérieur dans le groupe JAKAVI (24,5 %) comparativement au groupe du meilleur traitement existant (18,9 %). Une thrombocytopénie grave (de grades 3 et 4 selon la classification CTCAE) a été relevée à une fréquence de 5,4 % chez les patients traités par JAKAVI et de 3,6 % chez les patients du groupe ayant reçu le meilleur traitement existant.

À la plus récente date limite de collecte après le début des études, au cours de la période de traitement suivant la répartition aléatoire des études RESPONSE (32 semaines) et RESPONSE 2 (28 semaines), le taux de patients ayant présenté une thrombocytopénie était de 16,8 %. Une thrombocytopénie grave (de grade 3 ou 4 selon la classification CTCAE) a été relevée à une fréquence de 3,3 % chez les patients atteints de polycythémie vraie.

Neutropénie

Au cours de la période de traitement suivant la répartition aléatoire de l'étude de base, une neutropénie a été observée chez 2 patients atteints de polycythémie vraie faisant partie du groupe traité par JAKAVI (1,8 %), dont 1 cas de grade 4 selon la classification CTCAE.

À la plus récente date limite de collecte après le début des études, au cours de la période de traitement suivant la répartition aléatoire des études RESPONSE (32 semaines) et RESPONSE 2 (28 semaines) sur la polycythémie vraie, une neutropénie a été observée chez 3 patients (1,6 %), dont 1 cas de grade 4 selon la classification CTCAE.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été tirés de déclarations spontanées, d'articles scientifiques et d'études cliniques. L'inclusion de ces effets indésirables était fondée sur leur gravité. Comme ces effets ont été signalés spontanément au sein d'une population dont la taille n'a pas été déterminée de façon précise, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence avec certitude ni d'établir clairement un lien de causalité entre ces derniers et l'exposition à JAKAVI.

Infections et infestations :

Tuberculose (y compris des cas mortels de tuberculose et de tuberculose miliaire), leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), pneumonie (y compris la pneumonie mortelle), septicémie (y compris la septicémie mortelle) et endocardite (y compris l'endocardite mortelle), infections fongiques opportunistes (y compris des cas mortels) et réactivation virale.

Saignements :

Hémorragie cérébrale (y compris l'hémorragie cérébrale mortelle) et hémorragie digestive (y compris des cas mortels).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Agents pouvant modifier la concentration plasmatique du ruxolitinib

Inhibiteurs puissants de la CYP3A4 : L'ASC du ruxolitinib a augmenté de 91 % et sa demi-vie est passée de 3,7 à 6,0 heures chez des sujets sains recevant du kétoconazole, un inhibiteur puissant de la CYP3A4, à raison de 200 mg deux fois par jour pendant quatre jours.

Si JAKAVI doit être administré de façon concomitante avec des inhibiteurs puissants de la CYP3A4, il faut alors réduire la dose à environ 50 % de la dose arrondie à la teneur la plus proche.

Il faut surveiller les patients de près afin de déceler la moindre cytopénie et ajuster la posologie en fonction de l'efficacité et de l'innocuité du traitement (voir la section **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

Inhibiteurs faibles ou modérés de la CYP3A4 : On a noté une augmentation de 27 % de l'ASC de JAKAVI chez des sujets sains auxquels on avait administré de l'érythromycine,

un inhibiteur modéré de la CYP3A4, à raison de 500 mg deux fois par jour pendant quatre jours.

Aucun réglage de la posologie de JAKAVI n'est nécessaire lorsque ce médicament est administré avec un inhibiteur faible ou modéré de la CYP3A4 (p. ex., l'érythromycine). Il faut tout de même surveiller les patients de près afin de déceler la moindre cytopénie lorsqu'on entreprend un traitement avec un inhibiteur modéré de la CYP3A4.

Inhibiteurs modérés de la CYP2C9 et de la CYP3A4 (y compris un inhibiteur enzymatique double dans un seul médicament, comme le fluconazole) : Selon les données issues d'un modèle *in silico*, l'ASC du ruxolitinib devrait augmenter de 102 %, de 190 % ou de 330 % si le médicament est administré en concomitance avec une dose de 100 mg, de 200 mg ou de 400 mg de fluconazole, respectivement. Ainsi, on envisagera d'abaisser de 50 % la dose de JAKAVI lorsque le médicament est administré en même temps que des inhibiteurs modérés de la CYP2C9 et de la CYP3A4. Il faut éviter d'administrer JAKAVI en concomitance avec des doses de fluconazole supérieures à 200 mg par jour.

Effet du ruxolitinib sur d'autres agents

Facteurs de croissance hématopoïétique : L'emploi concomitant de facteurs de croissance hématopoïétique et de JAKAVI n'a fait l'objet d'aucune étude. On n'a pas déterminé si l'inhibition des enzymes Janus kinases (JAK) par JAKAVI réduit l'efficacité des facteurs de croissance hématopoïétique ni si les facteurs de croissance hématopoïétique influent sur l'efficacité de JAKAVI.

Thérapies cytoréductrices : L'emploi concomitant de thérapies cytoréductrices et de JAKAVI n'a fait l'objet d'aucune étude. L'innocuité et l'efficacité de ce traitement d'association n'ont pas été établies.

Médicaments qui ralentissent la fréquence cardiaque ou qui allongent l'intervalle PR : JAKAVI provoque un ralentissement de la fréquence cardiaque et un allongement de l'intervalle PR (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Fonction cardiovasculaire et Surveillance et épreuves de laboratoire et **EFFETS INDÉSIRABLES**, Électrocardiographie). Dans la mesure du possible, il convient donc d'éviter l'emploi concomitant de JAKAVI et d'autres médicaments exerçant de tels effets, comme les antiarythmiques, les bêta-bloquants, les inhibiteurs calciques hormis ceux de la classe des dihydropyridines, les glucosides digitaliques, les inhibiteurs de la cholinestérase, les modulateurs des récepteurs à la sphingosine 1-phosphate et les inhibiteurs de la protéase du VIH.

Effets du médicament observés au cours des épreuves de laboratoire

Les interactions avec les résultats des épreuves de laboratoire n'ont pas été déterminées.

Effets du médicament sur le style de vie

Le traitement par JAKAVI n'est assorti d'aucune restriction sur le plan physique pour les patients.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Il faut prendre les problèmes d'innocuité suivants en considération au moment de concevoir un schéma thérapeutique à l'intention d'un patient :

- numération plaquettaire,
- nombre absolu de polynucléaires neutrophiles,
- altération de la fonction rénale,
- altération de la fonction hépatique,
- utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants de la CYP3A4,
- utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés de la CYP3A4 et de la CYP2C9,
- ajustement possible de la posologie en fonction de l'efficacité et de l'innocuité du traitement.

Posologie recommandée et réglage posologique

La dose d'attaque recommandée de JAKAVI est fondée sur le nombre de plaquettes et l'affection à traiter pour laquelle le médicament est indiqué (Tableau 8). Il faut réaliser une numération plaquettaire et une formule sanguine avant d'entreprendre le traitement, puis toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à stabilisation de la dose utilisée et au besoin selon l'état clinique du patient par la suite.

Tableau 8 - Doses d'attaque de JAKAVI à administrer aux patients atteints de myélofibrose ou de polycythémie vraie

Nombre de plaquettes	Dose d'attaque	
	Myélofibrose	Polycythémie vraie
Plus de 200 000/mm ³	20 mg deux fois par jour par voie orale	10 mg deux fois par jour par voie orale
De 100 000/mm ³ à 200 000/mm ³	15 mg deux fois par jour par voie orale	10 mg deux fois par jour par voie orale
De 50 000/mm ³ à moins de 100 000/mm ^{3*}	5 mg deux fois par jour par voie orale	5 mg deux fois par jour par voie orale

* Nous disposons de peu de données pour déterminer la dose d'attaque à conseiller chez les patients dont le nombre de plaquettes se situe entre 50 000/mm³ et moins de 100 000/mm³. La dose doit être augmentée avec précaution chez ces patients.

Avant d’amorcer un traitement par JAKAVI, le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles doit être supérieur à 1000/mm³.

Réglage posologique en fonction de l’innocuité du traitement

Interruption du traitement : Il faut interrompre le traitement par JAKAVI dans les cas suivants :

- nombre de plaquettes inférieur à 50 000/mm³;
- nombre absolu de polynucléaires neutrophiles inférieur à 500/mm³;
- hémoglobinémie inférieure à 8 g/dL (chez les patients atteints de polycythémie vraie seulement).

Lorsque la numération globulaire franchit de nouveau ces valeurs minimales, il est possible de reprendre le traitement à raison de 5 mg deux fois par jour et de l’augmenter graduellement en surveillant attentivement la numération globulaire.

En cas de saignement commandant une intervention, il convient d’interrompre le traitement, peu importe le nombre de plaquettes. Une fois le saignement résolu et sa cause sous-jacente maîtrisée, on peut envisager de recommencer le traitement à la dose utilisée précédemment. Si le saignement a cessé mais que sa cause sous-jacente persiste, il faut envisager de recommencer le traitement par JAKAVI à une dose moins élevée.

Réduction de la dose : Il faut envisager de réduire la dose si le nombre de plaquettes diminue au rythme indiqué dans le Tableau 9 ci-après pour éviter toute interruption du traitement en raison d’une thrombocytopénie.

Tableau 9 - Recommandations posologiques en cas de thrombocytopénie

Nombre de plaquettes	Posologie au moment du déclin du nombre de plaquettes				
	25 mg deux fois par jour	20 mg deux fois par jour	15 mg deux fois par jour	10 mg deux fois par jour	5 mg deux fois par jour
	Nouvelle posologie	Nouvelle posologie	Nouvelle posologie	Nouvelle posologie	Nouvelle posologie
De 100 000 à moins de 125 000/mm ³	20 mg deux fois par jour	15 mg deux fois par jour	Pas de changement	Pas de changement	Pas de changement
De 75 000 à moins de 100 000/mm ³	10 mg deux fois par jour	10 mg deux fois par jour	10 mg deux fois par jour	Pas de changement	Pas de changement
De 50 000 à moins de	5 mg deux fois par	5 mg deux fois par	5 mg deux fois	5 mg deux fois	Pas de changement

75 000/mm ³	jour	jour	par jour	par jour	
Moins de 50 000/mm ³	Interruption	Interruption	Interruption	Interruption	Interruption

Chez les patients atteints de polycythémie vraie, il faut envisager de réduire la dose si la concentration d'hémoglobine chute sous le seuil de 12 g/dL; en présence d'une concentration d'hémoglobine inférieure à 10 g/dL, il est recommandé de réduire la dose.

Réglage posologique en fonction de l'efficacité du traitement

Si le traitement ne se montre pas suffisamment efficace, il est possible d'augmenter la dose de 5 mg deux fois par jour tout au plus. La dose maximale de JAKAVI est de 25 mg deux fois par jour. Il faut éviter d'augmenter la dose si les numérations globulaires ne sont pas adéquates. Le nombre de plaquettes doit excéder 125 000/mm³ au moment de l'augmentation de la dose sans jamais être descendu sous les 100 000/mm³. Le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles doit être supérieur à 750/mm³.

Il faut s'abstenir d'augmenter la dose d'attaque pendant les quatre premières semaines du traitement chez les patients atteints de myélofibrose, et pendant les huit premières semaines du traitement chez les patients atteints de **polycythémie vraie**; par la suite, elle pourra être majorée toutes les 2 semaines, mais pas plus souvent.

Le traitement peut se poursuivre tant que le bilan entre ses bienfaits et les risques qu'il comporte demeure positif. Toutefois, chez les patients atteints de myélofibrose, il faut y mettre un terme si, au bout de 6 mois, la rate n'a toujours pas diminué de volume ou si les symptômes ne se sont pas atténués. Dans le cas des patients atteints de polycythémie vraie, le traitement doit être cessé au bout de 16 mois si aucun bienfait clinique n'a été observé depuis sa mise en route.

Réglage posologique en cas de traitement concomitant par des inhibiteurs puissants de la CYP3A4 ou des inhibiteurs modérés de la CYP2C9 et de la CYP3A4 (p. ex., le fluconazole)

Si JAKAVI doit être administré de façon concomitante avec des inhibiteurs puissants de la CYP3A4 ou des inhibiteurs modérés de la CYP3A4 et de la CYP2C9 (y compris un inhibiteur enzymatique double dans un seul médicament, comme le fluconazole), il faut alors en réduire la dose à environ 50 % de la dose, arrondie à la teneur la plus proche. Il faut éviter d'administrer JAKAVI en concomitance avec des doses de fluconazole supérieures à 200 mg par jour (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Au début d'un traitement par un inhibiteur puissant de la CYP3A4 ou par des inhibiteurs modérés de la CYP3A4 et de la CYP2C9, il est recommandé de vérifier plus souvent (p. ex., deux fois par semaine) les paramètres hématologiques du patient, de même que les signes et les symptômes évoquant un effet indésirable de JAKAVI. Il faut s'abstenir

d'avoir recours à ce type de médicament chez un patient traité par JAKAVI si le nombre de ses plaquettes chute sous le seuil de 100 000/mm³.

Posologie pour les populations particulières

Insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine [ClCr] de 30 à 50 mL/min) ou grave (ClCr de moins de 30 mL/min), la dose d'attaque de JAKAVI doit être d'environ 50 % de la dose recommandée déterminée d'après le nombre de plaquettes (Tableau 7). Au besoin, la dose doit être arrondie à la teneur la plus proche.

Il faut éviter d'utiliser JAKAVI chez des patients qui présentent une insuffisance rénale modérée ou grave et dont le nombre de plaquettes est inférieur à 100 000/mm³.

Il faut surveiller étroitement les patients qui reçoivent un diagnostic d'insuffisance rénale modérée ou grave durant leur traitement par JAKAVI, car ils pourraient avoir besoin d'un réglage posologique pour éviter l'apparition d'effets indésirables.

Nous disposons de peu de données pour déterminer les schémas posologiques qui conviendraient le mieux aux patients sous hémodialyse pour cause d'insuffisance rénale terminale. Les données dont nous disposons sur ces patients qui sont atteints de myélofibrose nous portent à croire que le traitement doit être amorcé à raison de 15 mg une fois par jour chez les patients dont le nombre de plaquettes se situe entre 100 000 et 200 000/mm³ ou à raison de 20 mg une fois par jour chez ceux dont le nombre de plaquettes est supérieur à 200 000/mm³. La dose d'attaque recommandée chez les patients atteints de polycythémie vraie sous hémodialyse pour cause d'insuffisance rénale terminale est de 10 mg une fois par jour. JAKAVI doit être administrées après les séances d'hémodialyse, le jour même. JAKAVI ne doit pas leur être administré plus d'une fois par jour. Le moindre réglage de la posologie doit être accompagné d'une surveillance rigoureuse de l'efficacité et de l'innocuité du traitement. Il n'existe pas de données sur le schéma posologique à privilégier chez les patients traités par dialyse péritonéale ou par hémofiltration veino-veineuse continue (voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Insuffisance hépatique

Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère, modérée ou grave, la dose d'attaque doit être abaissée à environ 50 % de la dose d'attaque recommandée déterminée d'après le nombre de plaquettes (Tableau 7). Au besoin, la dose doit être arrondie à la teneur la plus proche.

Il faut éviter d'utiliser JAKAVI chez des patients qui présentent une insuffisance hépatique et dont le nombre de plaquettes est inférieur à 100 000/mm³.

Il faut surveiller étroitement les patients qui reçoivent un diagnostic d'insuffisance hépatique durant leur traitement par JAKAVI, car ils pourraient avoir besoin d'un réglage posologique pour éviter l'apparition d'effets indésirables.

Personnes âgées (> 65 ans) :

Il n'y a pas lieu d'adapter la posologie chez les patients âgés.

Dose oubliée

S'il oublie une dose, le patient ne doit pas prendre une dose supplémentaire; il doit plutôt attendre au moment normalement prévu pour sa prochaine dose.

Administration

JAKAVI se prend par voie orale, avec ou sans aliments. Les patients doivent être informés qu'il faut avaler le comprimé en entier. Ne PAS couper, casser, dissoudre, écraser ou mâcher les comprimés.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Il n'existe aucun antidote connu à opposer à une surdose de JAKAVI. Des doses unitaires allant jusqu'à 200 mg ont été administrées et ont été tolérées de manière acceptable. L'administration répétée de doses supérieures à celles recommandées a été reliée à une myélosuppression plus prononcée se manifestant, entre autres, par une leucopénie, une anémie et une thrombocytopénie. Il faut alors administrer le traitement de soutien qui convient.

L'hémodialyse ne devrait pas amplifier l'élimination de JAKAVI.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le ruxolitinib est un inhibiteur sélectif des enzymes Janus kinases (JAK) JAK1 (CI₅₀ : 3,3 nM) et JAK2 (CI₅₀ : 2,8 nM). Ces enzymes interviennent dans la signalisation de certaines cytokines et de certains facteurs de croissance qui jouent un rôle important dans l'hématopoïèse et la fonction immunitaire. La signalisation assurée par les JAK repose sur le recrutement de STAT (signaux transducteurs et activateurs de la transcription) sur les récepteurs des cytokines, sur leur activation, puis sur leur migration subséquente dans le noyau, d'où la modulation de l'expression de gènes cibles. On a fait le rapprochement entre le dérèglement de la voie JAK-STAT et plusieurs types de cancer, une intensification de la prolifération des cellules malignes et une plus grande survie de ces dernières.

La myélofibrose et la polycythémie vraie sont des néoplasies myéloprolifératives que l'on sait liées à une dysrégulation de la signalisation assurée par JAK1 et JAK2. Cette dysrégulation reposerait, entre autres, sur des concentrations élevées de cytokines circulantes qui activent la voie JAK-STAT, des mutations fonctionnelles telles la mutation du gène JAK2^{V617F} et l'inhibition de mécanismes de régulation négative. Or la signalisation tributaire des enzymes JAK est dérégulée chez les patients atteints de myélofibrose, indépendamment de la présence ou de l'absence de la mutation du gène JAK2^{V617F}. Plus de 95 % des patients atteints de polycythémie vraie sont porteurs de mutations activatrices du gène JAK2 (comme la mutation du gène JAK2^{V617F} ou d'autres mutations de l'exon 12).

Le ruxolitinib inhibe la voie de signalisation JAK-STAT et la prolifération de modèles cellulaires de tumeurs hématologiques dépendants des cytokines, de même que celle des cellules Ba/F3 devenues indépendantes des cytokines en exprimant la protéine ayant subi la mutation JAK2^{V617F}, sa CI₅₀ allant de 80 à 320 nM. L'administration par voie orale de ruxolitinib à un modèle de souris présentant une néoplasie myéloproliférative à mutation JAK2^{V617F} a permis de prévenir la splénomégalie, de raréfier avec prédilection les

cellules affichant la mutation JAK2^{V617F} à l'intérieur de la rate et de réduire les concentrations de cytokines inflammatoires circulantes (p. ex., le TNF-alpha et l'IL-6). Utilisée à des doses exemptes d'effet myélosuppresseur, elle a également permis de prolonger considérablement la survie des souris.

Pharmacodynamie

Le ruxolitinib inhibe la phosphorylation du STAT3 induite par les cytokines dans le sang entier chez les sujets sains, ainsi que chez les patients atteints de myélofibrose et de polycythémie vraie. L'inhibition de la phosphorylation du STAT3 par le ruxolitinib a culminé 2 heures après l'administration de ce médicament. Celle-ci était presque revenue aux valeurs préthérapeutiques au bout de 8 heures dans ces deux populations de patients, ce qui indique l'absence d'accumulation de la molécule mère et de ses métabolites actifs.

Au cours d'une étude croisée, menée à double insu et par comparaison avec un placebo chez des sujets sains (n = 49), aucun prolongement de l'intervalle QTc à l'ECG après l'administration de doses uniques de 25 et de 200 mg de ruxolitinib n'a été noté.

Pharmacocinétique

Absorption : Le ruxolitinib est une molécule de Classe 1 selon le Système de classification biopharmaceutique (Biopharmaceutical Classification System [BCS]) compte tenu de sa grande perméabilité intestinale, de sa solubilité marquée et de sa dissolution rapide. En contexte d'essais cliniques, le ruxolitinib administré par voie orale est rapidement absorbé, sa concentration plasmatique maximale (C_{max}) étant atteinte environ une heure plus tard. Selon une étude sur le bilan pondéral menée chez des humains, l'absorption du ruxolitinib administré par voie orale s'élevait à 95 % ou plus. Des études ayant porté sur des doses uniques et des doses multiples ont démontré que l'effet du ruxolitinib est proportionnel à la dose. La C_{max} moyenne du ruxolitinib et l'exposition totale (ASC) à ce médicament ont augmenté proportionnellement à la dose, celle-ci allant de 5 à 200 mg. L'administration de ruxolitinib avec un repas à forte teneur en matières grasses n'a entraîné aucune variation des propriétés pharmacocinétiques de cet agent qui aurait pu avoir une portée clinique quelconque. La C_{max} moyenne a plus ou moins chuté (24 %), tandis que l'ASC est pratiquement restée la même (hausse de 4 %).

Distribution : Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre est de 72 L chez les patients atteints de myélofibrose, avec une variabilité interpersonnelle de 29,4 %, alors qu'il se situe à 75 L chez les patients atteints de polycythémie vraie, la variabilité interpersonnelle se chiffrant à 22,6 %. Une fois qu'il a atteint des concentrations appropriées sur le plan clinique, le ruxolitinib se lie aux protéines plasmatiques *in vitro* dans une proportion de 97 % environ, surtout à l'albumine. Une étude reposant sur l'autoradiographie du corps entier effectuée chez le rat a révélé que le ruxolitinib ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique.

Biotransformation : Les études réalisées *in vitro* indiquent que la CYP3A4 est la principale enzyme qui intervient dans la biotransformation du ruxolitinib. Le composé

d'origine est l'entité qui prédomine chez l'humain, puisqu'il constitue approximativement 60 % des substances issues du médicament qui sont en circulation. Deux métabolites actifs importants dans le plasma de sujets sains correspondant à 25 % et à 11 % de l'ASC du composé d'origine ont été recensés. Ces métabolites exercent une activité pharmacologique liée à la JAK de 20 à 50 % plus faible que celle du composé d'origine. Ensemble, tous les métabolites actifs contribuent pour 18 % des propriétés pharmacodynamiques globales du ruxolitinib. Selon les études réalisées *in vitro* et *in vivo*, aux concentrations appropriées sur le plan clinique, le ruxolitinib n'inhibe pas les enzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4 et n'agit pas comme un inducteur puissant des enzymes CYP1A2, CYP2B6 et CYP3A4.

Excrétion : Consécutivement à l'administration par voie orale d'une seule dose de ruxolitinib marqué au C¹⁴, l'élimination du médicament s'est surtout faite par biotransformation, 74 % du produit radioactif ayant été excrété dans les urines et 22 %, dans les fèces. Moins de 1 % de tout le produit radioactif a été excrété sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination du ruxolitinib est d'à peu près 3 heures.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : L'efficacité et l'innocuité de JAKAVI n'ont pas été établies chez les enfants.

Personnes âgées : Il n'y a pas lieu d'adapter la posologie chez les patients âgés. Selon une évaluation pharmacocinétique, il ne semblait y avoir aucun lien entre la clairance du médicament administré par voie orale et l'âge des patients.

Sexe ou race : Selon des évaluations pharmacocinétiques, il ne semblait y avoir aucun lien entre la clairance du ruxolitinib administré par voie orale et la race des patients.

Chez les patients atteints de myélofibrose, la clairance du médicament chez la femme (17,7 L/h) était plus faible que chez l'homme (22,1 L/h), la variabilité interpersonnelle se chiffrait à 39 %. Chez les patients atteints de polycythémie vraie, la clairance s'établissait à 12,7 L/h, avec une variabilité interpersonnelle de 42 %; il ne semblait y avoir aucun lien entre la clairance du médicament administré par voie orale et le sexe des patients dans cette population. La raison pour laquelle la clairance du ruxolitinib est plus faible chez les patients atteints de polycythémie vraie que chez les patients atteints de myélofibrose est inconnue.

Insuffisance hépatique : Les caractéristiques pharmacocinétiques et les propriétés pharmacodynamiques du ruxolitinib ont été étudiées après qu'une seule dose de 25 mg de cet agent ait été administrée à des patients atteints d'insuffisance hépatique à divers degrés. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère [classe A de Child-Pugh (n = 8)], modérée [classe B de Child-Pugh (n = 8)] ou grave [classe C de Child-Pugh (n = 8)], l'ASC moyenne du ruxolitinib a été majorée de 87 %, de 28 % et de 65 %, respectivement, comparativement aux patients dont la fonction hépatique était normale, signe qu'il n'y a aucun lien clair avec l'ampleur de l'insuffisance hépatique telle qu'elle est définie par la classification de Child-Pugh. La demi-vie d'élimination terminale a été plus longue chez les patients dont la fonction hépatique était altérée que chez les témoins

sains (de 4,1 à 5,0 heures versus 2,8 heures). Par conséquent, il est recommandé de réduire la dose chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir la section **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

Insuffisance rénale : Consécutivement à l'administration d'une seule dose de 25 mg de ruxolitinib, la C_{max} et l'ASC du composé d'origine enregistrées chez des sujets présentant une insuffisance rénale légère (ClCr : de 44 à 74 mL/min [n = 8]), modérée (ClCr : de 35 à 47 mL/min [n = 8]) ou grave (ClCr : de 7 à 28 mL/min [n = 8]) se sont révélées similaires à celles obtenues chez des sujets dont la fonction rénale était normale [ClCr : de 79 à 122 mL/min (n = 8 sujets sains)]. Cela dit, les valeurs relatives de l'ASC des métabolites du ruxolitinib ont eu tendance à augmenter proportionnellement à la gravité de l'insuffisance rénale, surtout chez les sujets atteints d'insuffisance rénale terminale traités par hémodialyse. Les valeurs relatives de l'ASC des métabolites correspondaient à 61 % de l'ASC du composé d'origine chez les sujets sains, et elles passaient à 79 %, à 117 % et à 173 % chez les patients qui étaient atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou grave, respectivement. Ces valeurs atteignaient 346 % chez les patients qui étaient aux prises avec une insuffisance rénale terminale et qui ont été hémodialysés avant de recevoir la dose de ruxolitinib, et 297 % chez ceux qui étaient atteints d'une insuffisance rénale terminale et qui ont été hémodialysés après avoir reçu la dose de ruxolitinib. L'activité pharmacologique globale (ruxolitinib + métabolites) s'est chiffrée à 117 % chez les sujets bénéficiant d'une fonction rénale normale et à 123 %, à 134 %, à 153 %, à 212 % et à 192 % chez ceux qui présentaient une insuffisance rénale légère, modérée ou grave, chez ceux qui étaient aux prises avec une insuffisance rénale terminale et qui ont été hémodialysés avant de recevoir la dose de ruxolitinib et chez ceux qui étaient atteints d'une insuffisance rénale terminale et qui ont été hémodialysés après avoir reçu la dose de ruxolitinib. Compte tenu de l'activité pharmacologique globale du ruxolitinib et de ses métabolites, et de l'accumulation possible de ces derniers chez les patients atteints d'insuffisance rénale, il est raisonnable de suggérer un réglage de la posologie chez les patients aux prises avec une insuffisance rénale modérée ou grave et a fortiori si elle a atteint le stade terminal (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver entre 15 et 25 °C.

JAKAVI doit être gardé hors de la portée et de la vue des enfants.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES RELATIVES À LA MANIPULATION

Il n'y a aucune recommandation particulière à cet égard.

Précautions particulières d'élimination

Tout produit inutilisé ou déchet doit être mis au rebut conformément aux exigences locales.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

JAKAVI (comprimés de ruxolitinib) est offert en quatre teneurs. Un comprimé JAKAVI contient 5 mg, 10 mg, 15 mg ou 20 mg de ruxolitinib (base libre; sous forme de phosphate de ruxolitinib).

Comprimés JAKAVI (comprimés de ruxolitinib) dosés à 5 mg :

Comprimés ronds et bombés, d'une couleur allant du blanc à presque blanc et portant, marquées en creux, les mentions « NVR » d'un côté face et « L5 » de l'autre.

Comprimés JAKAVI (comprimés de ruxolitinib) dosés à 10 mg :

Comprimés ronds et bombés, d'une couleur allant du blanc à presque blanc et portant, marquées en creux, les mentions « NVR » d'un côté face et « L10 » de l'autre.

Comprimés JAKAVI (comprimés de ruxolitinib) dosés à 15 mg :

Comprimés ovaloïdes et bombés, d'une couleur allant du blanc à presque blanc et portant, marquées en creux, les mentions « NVR » d'un côté face et « L15 » de l'autre.

Comprimés JAKAVI (comprimés de ruxolitinib) dosés à 20 mg :

Comprimés fusiformes et bombés, d'une couleur allant du blanc à presque blanc et portant, marquées en creux, les mentions « NVR » d'un côté face et « L20 » de l'autre.

Ingrédients non médicinaux : hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, dioxyde de silice colloïdal, glycolate d'amidon sodique (type A), povidone.

Un comprimé de 5 mg contient 71,45 mg de lactose monohydraté;

Un comprimé de 10 mg contient 142,90 mg de lactose monohydraté;

Un comprimé de 15 mg contient 214,35 mg de lactose monohydraté;

Un comprimé de 20 mg contient 285,80 mg de lactose monohydraté.

Disponibilité

Les comprimés JAKAVI (comprimés de ruxolitinib) dosés à 5 mg, à 10 mg à 15 mg et à 20 mg sont fournis sous forme de plaquettes alvéolées (4 plaquettes de 14 comprimés).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : phosphate de ruxolitinib

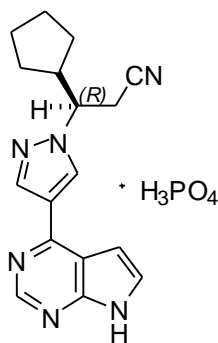
Nom chimique : phosphate de (R)-3-(4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-cyclopentylpropanenitrile
1H-Pyrazole-1-propanenitrile,β-cyclopentyl-4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-,(βR)-, phosphate (1:1)

Formule moléculaire : Sous forme de sel sur une base anhydre : C₁₇H₁₈N₆.H₃PO₄

Masse moléculaire : Sous forme de sel sur une base anhydre : 404,36
Sous forme de base libre : 306,37

Rapport sel:base sur une base anhydre : 1,320

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description physique : Poudre blanche à presque blanc

Solubilité : Le phosphate de ruxolitinib est franchement soluble dans l'eau. La solubilité du phosphate de ruxolitinib en milieu aqueux dépend du pH. Le phosphate de ruxolitinib est soluble dans des dissolvants organiques apolaires à 25 °C et à 50 °C.

pH :	pH d'une solution aqueuse saturée en phosphate de ruxolitinib (à 46 mg/mL) mesuré à l'aide d'un potentiomètre à la température ambiante : 2,5.
pKa :	4,3 et 11,8
Coefficient de partage :	Dans des tampons octanol-eau, le coefficient de partage du phosphate de ruxolitinib est inférieur à 1 dans l'octanol à un pH de 1,0. Le phosphate de ruxolitinib se montre plus hydrophobe lorsque le pH est de 7,4 (pH physiologique du sérum sanguin).
Point de fusion :	De 194 à 198 °C (valeurs déterminées par analyse calorimétrique à compensation de puissance [ACD]).

ESSAIS CLINIQUES

Myélobiose

Données démographiques et modalités des essais :

L'efficacité clinique de JAKAVI chez les patients atteints de myélobiose (myélobiose primitive [MP], myélobiose consécutive à une polycythémie vraie [MCPV] et myélobiose consécutive à une thrombocythémie essentielle [MCTE]) a été démontrée lors des deux études de phase III (COMFORT-I et COMFORT-II).

Tableau 10 Résumé des données démographiques des participants aux essais cliniques sur la myélobiose (intention de traiter)

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (extrêmes)	Sexe
COMFORT-I	Étude de phase III, menée à double insu, par comparaison avec un placebo, avec répartition aléatoire des sujets et ayant porté sur le ruxolitinib, un inhibiteur de la JAK, chez des adultes atteints de myélobiose, y compris la MP, la MCPV et la MCTE.	Le ruxolitinib et le placebo ont été administrés par voie orale : La dose d'attaque a été déterminée d'après le nombre de plaquettes préthérapeutique : - de 100 000 à 200 000/mm ³ : 15 mg 2 f.p.j. - Plus de 200 000/mm ³ : 20 mg 2 f.p.j.	Nombre total de patients : 309 Ruxolitinib : 155 Placebo : 154	Ruxolitinib : 45,2 % ≤ 65 ans 54,8 % > 65 ans Moyenne : 66,7 Extrêmes: 43,0 et 91,0 Placebo : 33,8 % ≤ 65 ans 66,2 % > 65 ans Moyenne : 68,7 Extrêmes : 40,0 et 86,0	Ruxolitinib : H : 51 % F : 49 % Placebo : H : 57,1 % F : 42,2 %

COMFORT-II	Étude ouverte de phase III menée avec répartition aléatoire des sujets, ayant porté sur la comparaison du ruxolitinib, un inhibiteur de la JAK, et du meilleur traitement existant chez des adultes atteints de myélofibrose, y compris la MP, la MCPV et la MCTE.	Le ruxolitinib et le meilleur traitement existant ont été administrés par voie orale : La dose initiale a été déterminée d'après le nombre de plaquettes préthérapeutique : - de 100 000 à 200 000/mm ³ : 15 mg 2 f.p.j. - > 200 000/mm ³ : 20 mg 2 f.p.j.	Nombre total de patients : 219 Ruxolitinib : 146 Meilleur traitement existant : 73	Ruxolitinib : 47,3 % ≤ 65 ans 52,7 % > 65 ans Moyenne : 65,1 Extrêmes : 35,0 et 83,0 Meilleur traitement existant : 49,3 % ≤ 65 ans 50,7 % > 65 ans Moyenne : 65,2 Extrêmes : 35,0 et 85,0	Ruxolitinib : H : 56,8 % F : 43,2 % Meilleur traitement existant : H : 57,5 % F : 42,5 %
------------	--	---	--	---	---

Les participants à ces deux études présentaient une splénomégalie palpable au moins 5 cm sous le rebord costal et avaient été classés dans la catégorie de risque intermédiaire 2 (2 facteurs pronostiques) ou élevé (au moins 3 facteurs pronostiques) selon l'Index pronostique international (*International Prognostic Scoring System [IPSS]*). Les facteurs pronostiques qui servent de critères pour l'IPSS sont un âge supérieur à 65 ans, la présence de symptômes constitutionnels (perte pondérale, fièvre, sueurs nocturnes), d'anémie (hémoglobininémie inférieure à 10 g/dL), de leucocytose (antécédents de leucocytémie supérieure à 25 x 10⁹/L) et d'au moins 1 % de blastes circulants.

La dose initiale de JAKAVI était déterminée d'après le nombre de plaquettes. Les patients dont le nombre de plaquettes se situait entre 100 000 et 200 000/mm³ ont entrepris leur traitement par JAKAVI à la dose de 15 mg deux fois par jour, tandis que ceux qui avaient plus de 200 000 plaquettes/mm³ l'ont amorcé à raison de 20 mg deux fois par jour. Les doses ont ensuite été individualisées en fonction de leur tolérabilité et de leur efficacité.

L'étude COMFORT-I, qui a servi à comparer JAKAVI à un placebo, a été menée à double insu et avec répartition aléatoire de 309 sujets qui étaient réfractaires aux traitements offerts ou pour lesquels ces traitements ne convenaient pas. Ces patients ont pris soit JAKAVI, soit un placebo apparié. Le paramètre d'efficacité principal était la proportion de sujets obtenant une réduction d'au moins 35 % du volume de leur rate entre le début de l'étude et la 24^e semaine, cette réduction étant objectivée au moyen d'une technique d'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou par tomодensitométrie (TDM).

Parmi les paramètres d'évaluation secondaires, on trouvait : la durabilité de la réduction d'au moins 35 % du volume de la rate obtenue depuis le début de l'étude, la proportion de patients ayant obtenu une réduction d'au moins 50 % du score total de

symptomatologie et la variation de ce score entre le début de l'étude et la 24^e semaine, celles-ci étant calculées à l'aide de la version 2 du formulaire modifié d'évaluation des symptômes de la myélofibrose (*Myelofibrosis Symptom Assessment Form* [MFSAF]), et la survie globale.

Au cours de l'étude ouverte COMFORT-II, 219 sujets ont été répartis au hasard selon un rapport de 2 pour 1 de manière à recevoir JAKAVI ou le meilleur traitement existant. L'investigateur choisissait lui-même le traitement existant qu'il jugeait le meilleur pour chacun des patients. Dans le groupe de sujets ayant reçu le meilleur traitement existant, 47 % des patients ont reçu de l'hydroxyurée et 16 %, des glucocorticoïdes. Le paramètre d'efficacité principal était la proportion de patients obtenant une réduction d'au moins 35 % du volume de leur rate entre le début de l'étude et la 48^e semaine, cette réduction étant objectivée par IRM ou par TDM.

Un des paramètres d'évaluation secondaires de l'étude COMFORT-II était la proportion de patients obtenant une réduction d'au moins 35 % du volume de leur rate entre le début de l'étude et la 24^e semaine, cette réduction étant objectivée par IRM ou par TDM. La durabilité de la réaction favorable des patients ayant présenté une réduction d'au moins 35 % depuis le début de l'étude était un autre paramètre d'évaluation secondaire.

Au début de l'étude COMFORT-I, les données démographiques et les caractéristiques de la maladie des patients des deux groupes étaient comparables. L'âge médian des sujets était de 68 ans, 61 % d'entre eux ayant plus de 65 ans et 54 % étant des hommes. Selon l'évaluation de l'investigateur, 50 % des patients étaient atteints de myélofibrose primitive, 31 %, de myélofibrose consécutive à une polycythémie vraie et 18 %, de myélofibrose consécutive à une thrombocythémie essentielle. Vingt et un pour cent (21 %) des sujets avaient reçu des transfusions de sang dans les 8 semaines ayant précédé leur recrutement.

Le nombre médian de plaquettes s'élevait à 251 000/mm³. Soixante-seize pour cent des patients étaient porteurs de la mutation codant pour la substitution V617F de la protéine JAK. La rate des patients mesurait 16 cm (valeur médiane) à la palpation. Au début de l'étude, 37,4 % des patients du groupe traité par JAKAVI présentaient 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 témoin, 35,8 % des patients étaient atteints d'une anémie grade 1, 35,1 %, d'une anémie de grade 2, 4,6 %, d'une anémie de grade 3 et 0,7 %, d'une anémie de grade 4. L'investigateur a diagnostiqué une thrombocytopenie de grade 1 chez 12,9 % des patients du groupe traité par JAKAVI et chez 13,2 % des témoins.

Au début de l'étude COMFORT-II, les données démographiques et les caractéristiques de la maladie des patients des deux groupes étaient comparables. L'âge médian des sujets était de 66 ans, 52 % d'entre eux ayant plus de 65 ans et 57 % étant des hommes. Selon l'évaluation de l'investigateur, 53 % des patients étaient atteints de myélofibrose primitive, 31 %, de myélofibrose consécutive à une polycythémie vraie et 16 %, d'une myélofibrose consécutive à thrombocythémie essentielle. Au début de l'étude, 19 % des patients présentaient une dépendance transfusionnelle. La rate des patients mesurait 15 cm à la palpation (valeur médiane).

Au début de l'étude, 34,2 % des patients du groupe traité par JAKAVI étaient atteints d'une anémie de grade 1, 28,8 %, d'une anémie de grade 2 et 7,5 %, d'une anémie de grade 3, tandis que dans le groupe recevant le meilleur traitement existant, 37 % des patients étaient aux prises avec une anémie de grade 1, 27,4 %, avec une anémie de grade 2, 13,7 %, avec une anémie de grade 3 et 1,4 %, avec une anémie de grade 4. L'investigateur a diagnostiqué une thrombocytopénie de grade 1 chez 8,2 % des patients du groupe traité par JAKAVI et chez 9,6 % des sujets recevant le meilleur traitement existant.

Résultats des études

Les analyses effectuées pour vérifier le principal paramètre d'efficacité des études COMFORT-I et COMFORT-II sont présentées dans le Tableau 11 ci-dessous. Lors de ces deux études, la proportion de sujets du groupe traité par JAKAVI dont le volume de la rate a diminué d'au moins 35 % par rapport au début de l'étude a été significativement plus forte que celle des témoins de l'étude COMFORT-I et que celle des sujets qui avaient reçu le meilleur traitement disponible dans le cadre de l'étude COMFORT-II.

Tableau 11 Pourcentage de patients dont le volume de la rate a diminué d'au moins 35 % par rapport au début de l'étude à la 24^e semaine lors de l'étude COMFORT-I et de la 48^e semaine pour l'étude COMFORT-II (analyse en intention de traiter)

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	JAKAVI (n = 155)	Placebo (n = 153)	JAKAVI (n = 144)	Meilleur traitement existant (n = 72)
Intervalles de mesure	24 ^e semaine		48 ^e semaine	
Nombre (%) de sujets dont le volume de la rate a diminué d'au moins 35 %	65 (41,9)	1 (0,7)	41 (28,5)	0
Intervalles de confiance à 95 %	De 34,1 à 50,1	De 0 à 3,6	De 21,3 à 36,6	De 0,0 à 5,0
Valeur de p	< 0,0001		< 0,0001	

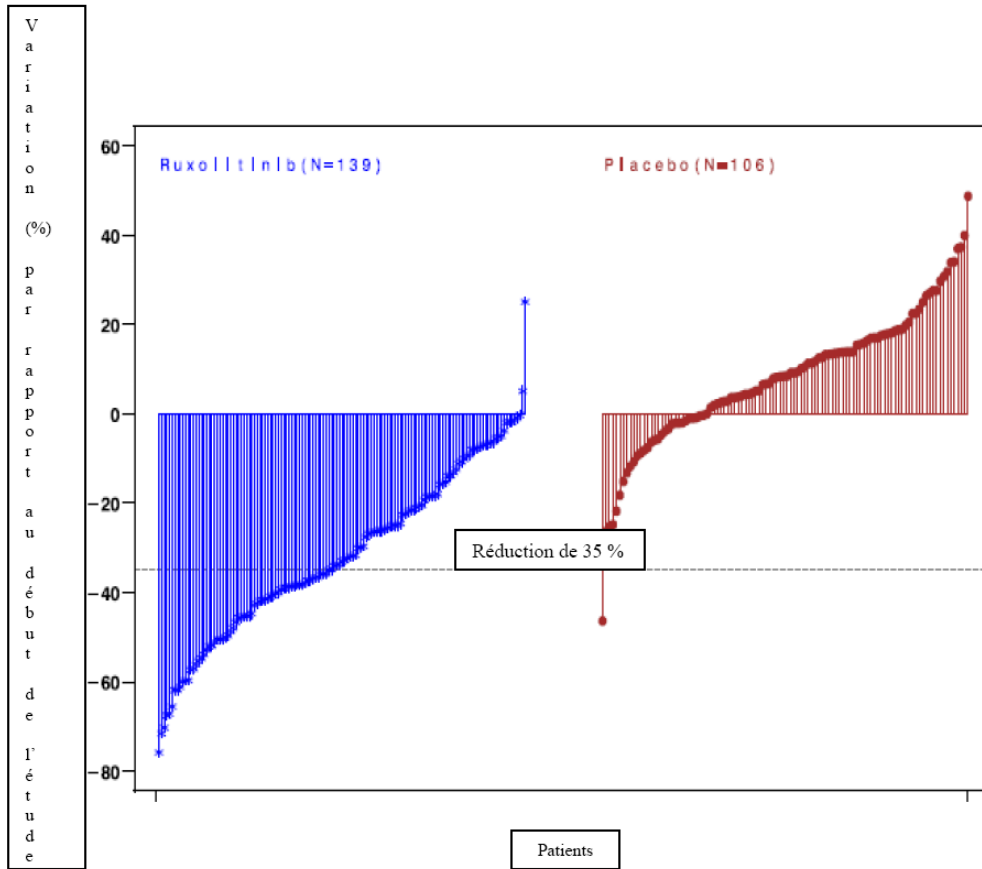
Au cours de l'étude COMFORT-I, 41,9 % des patients du groupe traité par JAKAVI ont obtenu une réduction d'au moins 35 % du volume splénique entre le début de l'étude et la 24^e semaine comparativement à 0,7 % des témoins. Une analyse exploratoire a révélé que la longueur de la rate a diminué d'au moins 50 % à la palpation chez une proportion semblable de sujets du groupe JAKAVI.

Pendant l'étude COMFORT-II, 28,5 % des patients du groupe traité par JAKAVI ont obtenu une réduction d'au moins 35 % du volume splénique entre le début de l'étude et la 48^e semaine comparativement à aucun (0 %) des sujets ayant reçu le meilleur traitement existant. Un des paramètres d'évaluation secondaires de cette étude était la proportion de sujets obtenant une réduction splénique minimale de 35 % à la 24^e semaine. Or une proportion significativement plus forte de sujets du groupe JAKAVI, soit 31,9 % (46 sujets) ont obtenu une telle réduction comparativement à 0 % des sujets ayant reçu le meilleur traitement existant (valeur de $p < 0,0001$).

Une proportion significativement plus forte de sujets du groupe JAKAVI ont obtenu une réduction d'au moins 35 % du volume splénique par rapport au début de l'étude, qu'ils soient porteurs de la mutation JAK2^{V617F} ou non et indépendamment du sous-type de maladie dont ils étaient atteints (myélofibrose primitive, myélofibrose consécutive à une polycythémie vraie et myélofibrose consécutive à thrombocythémie essentielle).

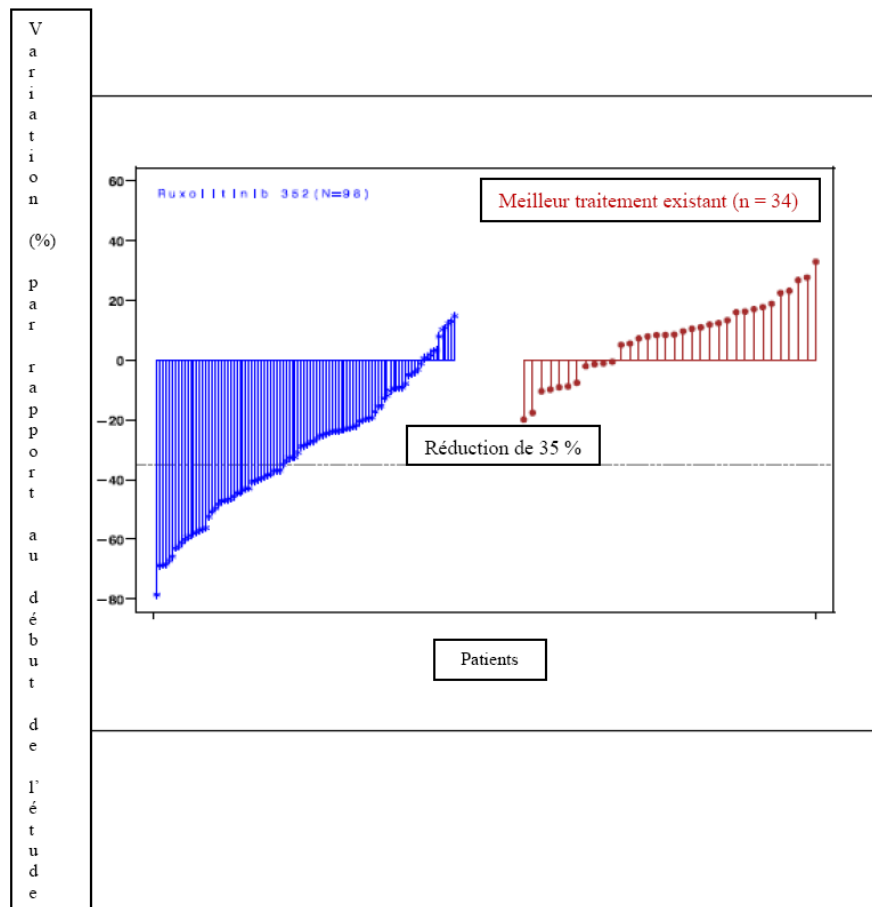
La Figure 1 illustre la courbe en cascade de la variation, en pourcentage, du volume splénique entre le début et la 24^e semaine de l'étude COMFORT-I. Parmi les 139 patients du groupe JAKAVI dont le volume splénique avait été évalué au début et à la 24^e semaine de l'étude, tous sauf deux présentaient une réduction plus ou moins marquée du volume de leur rate à la 24^e semaine, la réduction médiane s'élevant à 33 %. Chez les 106 patients du groupe témoin dont le volume splénique avait été évalué au début et à la 24^e semaine de l'étude, l'investigateur a noté une augmentation médiane de 8,5 %.

Figure 1 Courbe en cascade de la variation (%) du volume splénique entre le début et la 24^e semaine (cas observés) de l'étude COMFORT-I



La Figure 2 montre la courbe en cascade de la variation, en pourcentage, du volume splénique entre le début et la 48^e semaine de l'étude COMFORT-II. Parmi les 98 patients du groupe JAKAVI dont le volume splénique avait été évalué au début et à la 48^e semaine de l'étude, la réduction médiane du volume splénique se chiffrait à 28 %. Chez les 34 patients ayant reçu le meilleur traitement existant, dont le volume splénique avait été évalué au début et à la 48^e semaine de l'étude, l'investigateur a noté une augmentation médiane de 8,5 %.

Figure 2 Courbe en cascade de la variation (%) du volume splénique entre le début et la 48^e semaine de l'étude COMFORT-II



JAKAVI atténue les symptômes liés à la myélofibrose chez les patients atteints de MP, de MCPV et de MCTE. Au cours de l'étude COMFORT-I, les symptômes de la myélofibrose ont été consignés au moyen de la version 2 du formulaire électronique MFSAF modifié. Ce formulaire était présenté sous forme de journal électronique que les sujets devaient remplir tous les jours en évaluant les principaux symptômes de la myélofibrose qu'ils éprouvaient (malaises abdominaux, douleur sous-costale gauche, sueurs nocturnes, démangeaisons, ostéalgie, myalgie et satiété précoce). Les scores étaient attribués selon une échelle allant de 0 à 10, où 0 qualifiait un symptôme de « nul »

et 10, de « pire imaginable ». Il suffisait d'additionner ces scores pour calculer le score total quotidien, le maximum étant de 60. Or, entre le début et la 24^e semaine de l'étude, le score total quotidien s'est amélioré de 50 % ou plus chez une proportion significativement plus forte de patients traités par JAKAVI que chez les témoins (45,9 % et 5,3 %, respectivement; $p < 0,0001$ selon le test du chi-carré).

Une analyse exploratoire a mis au jour une amélioration de la qualité de vie globale pendant les études COMFORT-I et COMFORT-II, celle-ci ayant été évaluée au moyen du questionnaire EORTC QLQ-C30, un instrument de mesure validé. À la 24^e semaine de l'étude COMFORT-I, la variation moyenne du score global attribué à l'état de santé et à la qualité de vie se chiffrait à +12,3 et à -3,4 ($p < 0,0001$) dans le groupe JAKAVI et le groupe témoin, respectivement.

Dans l'analyse finale mise à jour de l'étude COMFORT-I, réalisée après un suivi médian de 5,2 ans, on dénombrait au total 69 (44,5 %) patients décédés dans le groupe ruxolitinib et 82 (53,2 %) dans le groupe placebo (RRI de 0,69; IC à 95 %, de 0,50 à 0,96, $p = 0,025$).

Dans l'analyse finale mise à jour de l'étude COMFORT-II, réalisée après un suivi médian de 4,7 ans, on dénombrait au total 94 patients décédés dans l'ensemble des groupes, dont 59 (40,4 %) dans le groupe ruxolitinib et 35 (47,9 %) dans le groupe du meilleur traitement existant (RRI de 0,67; IC à 95 %, de 0,44 à 1,02, $p = 0,062$).

Polycythémie vraie

Données démographiques et modalités de l'étude

L'efficacité clinique de JAKAVI chez les patients atteints de polycythémie vraie a été démontrée lors d'une étude de phase III (RESPONSE).

Tableau 12 Résumé des données démographiques des participants à l'étude clinique sur la polycythémie vraie (intention de traiter)

Étude	Méthodologie	Posologie et voie d'administration	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (extrêmes)	Sexe
RESPONSE (étude B2301)	<p>Étude de phase III, menée en mode ouvert avec répartition aléatoire des sujets et ayant porté sur l'efficacité et l'innocuité du ruxolitinib, un inhibiteur de la JAK, comparativement à celles du meilleur traitement existant chez des adultes atteints de polycythémie vraie présentant une résistance ou une intolérance à l'hydroxyurée.</p> <p>Les patients affectés au meilleur traitement existant à l'issue de la répartition aléatoire pouvaient passer au ruxolitinib à la 32^e semaine s'ils ne satisfaisaient pas au paramètre d'évaluation principal, et après la 32^e semaine si leur hématoците n'était pas maîtrisé (patients non admissibles à la phlébotomie) ou en présence d'une augmentation du volume splénique.</p>	<p>Le ruxolitinib a été administré par voie orale à une dose d'attaque de 10 mg deux fois par jour (les doses ont ensuite été ajustées en fonction de la tolérabilité et de l'efficacité du médicament chez chaque patient).</p> <p>Le meilleur traitement existant a été choisi en fonction de chaque patient et comprenait l'hydroxyurée (utilisée chez 59,5 % des patients), l'interféron ou le péginterféron (utilisé chez 11,7 % des patients), l'anagrélide (utilisé chez 7,2 % des patients), le pipobroman (utilisé chez 1,8 % des patients) et l'observation (utilisée chez 15,3 % des patients).</p>	<p>Nombre total de patients : 222</p> <p>Ruxolitinib : 110</p> <p>Meilleur traitement existant : 112</p>	<p>Ruxolitinib : Âge médian : 62 ans</p> <p>Âge moyen : 61,1 ans (extrêmes : 34 et 90 ans)</p> <p>Meilleur traitement existant : Âge médian : 60 ans</p> <p>Âge moyen : 59,1 ans (extrêmes : 33 et 84 ans)</p>	<p>Ruxolitinib : H : 60 % F : 40 %</p> <p>Meilleur traitement existant : H : 71,4 % F : 28,6 %</p>

L'étude a été menée auprès de 222 patients atteints de polycythémie vraie présentant une résistance ou une intolérance à l'hydroxyurée d'après le consensus modifié du groupe de travail international de l'European Leukemia Net (ELN).

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie des patients étaient comparables entre les deux groupes de traitement. L'âge médian des patients était de 60 ans (extrêmes : 33 et 90 ans). La proportion de patients porteurs d'une mutation du gène JAK2^{V617F} se chiffrait à 94,5 % (104) dans le groupe traité par JAKAVI et à 95,5 % (107) dans le groupe ayant reçu le meilleur traitement existant. Le temps médian écoulé depuis le diagnostic de la polycythémie vraie s'établissait à 8,2 ans dans le groupe JAKAVI et à 9,3 ans dans le groupe du meilleur traitement existant. Les patients avaient reçu de l'hydroxyurée pendant environ 3 ans (durée médiane) dans les deux groupes. La majorité des patients (plus de 80 %) avait subi au moins deux phlébotomies au cours des 24 semaines précédant la sélection. Tous les patients présentaient une splénomégalie (450 mm³ ou plus) au moment de leur admission à l'étude, et leur hémocrite devait être stabilisé à un taux se situant entre 40 et 45 % dans les 14 jours précédant la visite du jour 1. L'ensemble des patients ayant fait l'objet de la répartition aléatoire a reçu une faible dose d'aspirine (de 75 à 150 mg/jour) en concomitance, sauf en cas de contre-indication médicale. Dans un tel cas, d'autres antithrombotiques peuvent avoir été utilisés en prophylaxie.

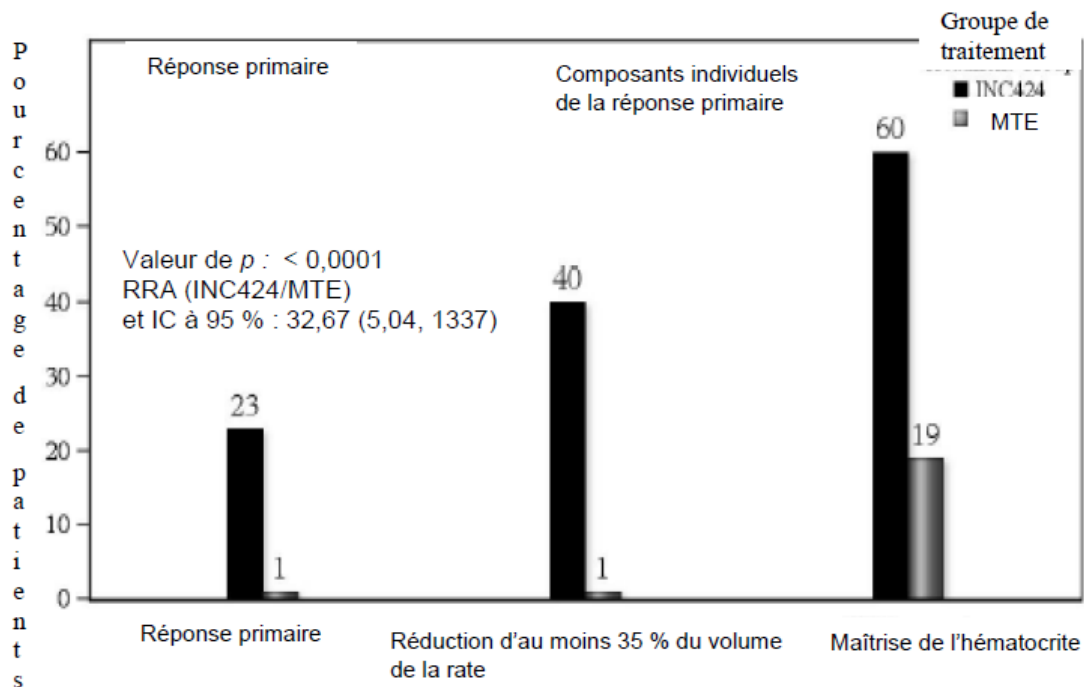
Résultats de l'étude :

Le paramètre d'évaluation principal était la proportion de patients devenant non admissibles à la phlébotomie (maîtrise de l'hématocrite) et obtenant une réduction d'au moins 35 % du volume de leur rate entre le début de l'étude et la 32^e semaine. La maîtrise de l'hématocrite était définie comme la non-admissibilité à la phlébotomie à partir de la 8^e semaine et jusqu'à la 32^e semaine, sans que le patient soit admissible plus d'une fois à la phlébotomie entre le moment de la répartition aléatoire et la 8^e semaine. L'admissibilité à la phlébotomie était définie comme un hémocrite confirmé supérieur à 45 % et plus élevé d'au moins 3 points de pourcentage que l'hématocrite mesuré au début de l'étude, ou encore comme un hémocrite confirmé supérieur à 48 %, selon le plus faible des deux résultats. Les paramètres d'évaluation secondaires clés comprenaient la proportion de patients ayant satisfait au paramètre d'évaluation principal et dont la maladie n'avait pas évolué à la 48^e semaine, ainsi que la proportion de patients présentant une rémission hématologique complète à la 32^e semaine, celle-ci étant définie comme la maîtrise de l'hématocrite, un nombre de plaquettes inférieur ou égal à 400 x 10⁹/L et un nombre de lymphocytes inférieur ou égal à 10 x 10⁹/L.

Une proportion plus élevée de patients a atteint le paramètre d'évaluation principal et chacun de ses composants pris individuellement dans le groupe JAKAVI. Un pourcentage significativement plus élevé de patients appartenant au groupe JAKAVI (23 %) que de patients faisant partie du groupe du meilleur traitement existant (0,9 %) a atteint le paramètre d'évaluation principal ($p < 0,0001$). Dans le groupe traité par JAKAVI, 60 % des patients ont présenté une maîtrise de l'hématocrite comparativement à 18,75 % des patients dans le groupe du meilleur traitement existant, alors que 40 % des patients sous JAKAVI et 0,9 % des patients recevant le meilleur traitement existant ont montré une réduction d'au moins 35 % du volume de leur rate (Figure 3).

Les deux paramètres d'évaluation secondaires clés ont également été atteints. La proportion de patients ayant présenté une rémission hématologique complète à la 32^e semaine se chiffrait à 23,6 % dans le groupe traité par JAKAVI comparativement à 8,0 % dans le groupe recevant le meilleur traitement existant ($p = 0,0013$). Pour ce qui est de la proportion de patients ayant montré une réponse primaire durable à la 48^e semaine, celle-ci s'établissait à 20 % dans le groupe JAKAVI et à 0,9 % dans le groupe du meilleur traitement existant ($p < 0,0001$), ce qui représente 91,3 % ($n = 21/n = 23$) des patients du groupe JAKAVI ayant atteint le paramètre d'évaluation principal à la 32^e semaine et étant parvenus à le maintenir jusqu'à la 48^e semaine.

Figure 3 Patients ayant atteint le paramètre d'évaluation principal et ses composants à la 32^e semaine



D'autres analyses menées dans le cadre de l'étude RESPONSE dans le but d'évaluer la durabilité de la réponse ont été menées à la 80^e semaine dans le groupe JAKAVI seulement. Dans ce groupe, 83 % (n=91) (des patients étaient encore sous traitement au moment de la date limite de collecte des données, à la 80^e semaine. Chez 80 % (n=20) des patients (n=25) qui avaient présenté une réponse primaire à la 32^e semaine, la réponse s'est maintenue durant au moins 48 semaines après la réponse initiale.

RESPONSE 2 est une étude ouverte avec répartition aléatoire de phase IIIb comparant JAKAVI à un agent actif. Le paramètre d'évaluation principal était la proportion de patients dont l'hématocrite était maîtrisé (patients non admissibles à la phlébotomie) à la 28^e semaine. L'objectif principal de l'étude a été atteint : la proportion de patients présentant une résistance ou une intolérance à l'hydroxyurée, mais sans splénomégalie palpable était plus élevée dans le groupe JAKAVI (62,2 %, n=46) que dans le groupe MTE (18,7 %, n=14) atteignant le paramètre d'évaluation principal : la maîtrise de l'hématocrite, $p < 0,0001$).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie

Les données recueillies *in vitro* révèlent que le ruxolitinib est un inhibiteur plus puissant des enzymes JAK1 (CI₅₀ : 3,3 ± 1,2 nM) et JAK2 (CI₅₀ : 2,8 ± 1,2 nM) que des deux autres membres de la famille des JAK, soit TYK2 (CI₅₀ : 19 ± 3,2 nM) et JAK₃ (CI₅₀ : 428 ± 243 nM). De plus, le ruxolitinib inhibe la prolifération (CI₅₀ : 141 nM) et la phosphorylation du STAT3 (CI₅₀ : 125 nM) dans la lignée cellulaire INA-6 de myélome multiple qui est dépendante des cytokines et exprime la forme sauvage de JAK. En outre, une inhibition de la prolifération (CI₅₀ : 127 nM) et de la phosphorylation de la voie JAK2/STAT5/Erk (CI₅₀ : de 128 à 320 nM) a été observée dans une lignée cellulaire pro-B Ba/F3 rendue indépendante des cytokines et dépendante du gène codant pour la mutation JAK2^{V617F} par l'expression de ce gène et du récepteur de l'érythropoïétine (EpoR).

Le ruxolitinib a été étudié *in vivo* dans des modèles applicables aux néoplasmes myéloprolifératifs. Le traitement de souris avec du ruxolitinib a entraîné une suppression proportionnelle à la dose du STAT3 phosphorylé et de la croissance tumorale dans un modèle de xénogreffe de myélome multiple INA-6 qui exprime le type sauvage de JAK et qui est dépendant des cytokines. Dans le modèle murin de xénogreffe de cellules Ba/F3-EpoR qui est dépendant de la mutation du gène JAK2^{V617F}, le traitement par le ruxolitinib a réduit le fardeau d'allèle mutant de la splénomégalie (baisse de 33 % ; $p < 0,01$) et réduit les concentrations de cytokines inflammatoires circulantes (TNF- α et IL-6). Par ailleurs, le traitement de souris par le ruxolitinib a permis de normaliser les signaux de la voie JAK/STAT activée de manière aberrante, comme en a témoigné la détermination des taux de STAT3 phosphorylé dans les lysats spléniques. Les souris porteuses de cellules Ba/F3-EpoR-JAK2^{V617F} traitées avec du ruxolitinib ont survécu significativement plus longtemps que celles qui n'avaient reçu qu'un excipient. Au bout

de trois semaines de traitement, plus de 90 % de ces dernières avaient succombé à la maladie, tandis que plus de 90 % des souris traitées par le ruxolitinib étaient toujours vivantes.

Fondement pharmacologique de l'innocuité

L'innocuité du ruxolitinib a été évaluée dans le cadre d'une série d'études pharmacologiques, dont des études sur le SNC et la fonction respiratoire chez le rat, et une étude de la fonction cardiovasculaire réalisée par télémetrie chez des chiens conscients. Une recherche de mutation du gène hERG a également été effectuée *in vitro*.

Lors des études pharmacologiques réalisées *in vitro* sur l'innocuité du ruxolitinib, ce médicament n'a pas démontré un pouvoir inhibiteur puissant sur le gène hERG (CI₅₀ : 132 µM) dans une lignée cellulaire transfectée issue originalement de cellules hépatiques embryonnaires humaines (HEK293). Des effets indésirables sur la fonction respiratoire, le SNC et la fonction cardiovasculaires sont ressortis des études pharmacologiques réalisées *in vivo* chez des rats et des chiens soumis à des degrés d'exposition supérieurs à ceux obtenus pendant les études menées chez des humains. Les effets de nature respiratoire observés comprenaient un ralentissement de la fréquence respiratoire, une hausse du volume respiratoire et une réduction du débit-volume, et se sont produits après que les animaux aient été exposés à des doses de ruxolitinib approximativement 50 fois ou 22 fois plus élevées que la dose maximale recommandée chez l'humain (selon la C_{max} à l'état libre ou l'ASC, respectivement). Les effets observés durant les études sur le SNC se caractérisaient par une baisse de la température corporelle et du degré d'activité. Ils sont survenus consécutivement à une exposition au ruxolitinib approximativement 2,6 ou 0,7 fois plus élevée (selon la C_{max} de la forme libre ou l'ASC, respectivement, chez les mâles) et 50 ou 22 fois plus élevée (selon la C_{max} de la forme libre ou l'ASC, respectivement, chez les femelles) que celle que procure la dose maximale recommandée chez l'humain. Les études ayant servi à évaluer les effets cardiovasculaires du ruxolitinib ont mis au jour une réduction de la pression artérielle systolique et de la pression artérielle diastolique, une accélération de la fréquence cardiaque, ainsi qu'une diminution de la pression différentielle et de la pression moyenne qui ont été décelées à une exposition correspondant à environ 36 ou 49 fois celle produite par la dose maximale recommandée chez l'humain (selon la C_{max} à l'état libre ou l'ASC, respectivement). Ces observations faites *in vivo* ne se sont pas répétées lors des études de toxicité menées avec des doses multiples de ruxolitinib ni des études cliniques.

Pharmacocinétique

Des études absorption-distribution-métabolisme-excrétion ont été réalisées chez la souris, le rat, le porc miniature et le chien. Il convient de noter que ces études ont révélé que le ruxolitinib n'est ni un inhibiteur ni un substrat de la glycoprotéine P. Le ruxolitinib est franchement soluble (pH : de 1,0 à 8,0) et perméable, sa biodisponibilité variant en fonction de chaque espèce (de 22 à 105 %). Chez l'humain, plus de 45 % du ruxolitinib est absorbé après son administration par voie orale, un pourcentage voisin de celui

observé chez le chien. *Ex vivo*, la fraction plasmatique libre moyenne consécutivement à un traitement par le ruxolitinib se situait entre 2,7 et 4,9 % chez la souris, à 18 % chez le rat, à 13 % chez le lapin, à 9,7 % chez le chien et à 33 % chez le porc miniature. Des valeurs similaires ont été obtenues *in vitro* pour les fractions libres. Pour ce qui est des humains, la fraction libre moyenne *in vitro* se chiffrait à 3,3 %. Chez le rat, la distribution du ruxolitinib est rapide et étendue dès que cet agent parvient dans la circulation (c.-à-d., le tube digestif, la vessie, le foie, le cortex rénal, l'aorte, les glandes surrénales, la peau et les reins), ses concentrations sériques culminant de 0,5 à 2 heures après son administration par voie orale. Il convient de noter que le ruxolitinib et ses métabolites ont traversé la barrière hémato-encéphalique (moins de 10 % des concentrations plasmatiques) et la barrière placentaire chez le rat. L'excrétion du ruxolitinib et de ses métabolites dans le lait maternel de rates allaitantes était considérable. La radioactivité liée au ruxolitinib est disparue dans les 24 heures. Chez des rats ayant subi une canulation du canal cholédoque, la radioactivité s'est surtout retrouvée dans les urines (50 %), suivies de la bile (37 %) et des fèces (12 %). Chez le chien, la radioactivité s'est retrouvée dans les urines (de 34 à 36 %) et les fèces (de 55 à 58 %). L'excrétion rénale du ruxolitinib sous sa forme inchangée est très faible (moins de 1 % de la dose).

La biotransformation du ruxolitinib *in vivo* a abouti à la production de plus de 50 métabolites chez les diverses espèces animales étudiées. Chez l'humain, la plupart de ces métabolites ont fait preuve d'une certaine activité pharmacodynamique, ce dont témoignait le STAT activé. Le ruxolitinib a surtout été éliminé par biotransformation oxydative, qui est parfois suivie d'une glucuroconjugaison restreinte chez les humains et certaines espèces animales. Le principal métabolite circulant chez les humains est le M18; 25 % de l'exposition au composé original est le fait de ce métabolite. Tout comme le ruxolitinib, le M18 n'a pas inhibé les transporteurs d'efflux (MXR et MDR1) ni les transporteurs d'influx (OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 et OCT2). De plus, le M18 n'a pas inhibé les enzymes CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2D6.

Études sur les interactions médicamenteuses chez l'humain

Les interactions médicamenteuses d'importance clinique sont abordées dans la Partie I (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Inducteurs de la CYP3A4 :

Chez des sujets sains recevant de la rifampicine, un inducteur puissant de la CYP3A4, à raison de 600 mg une fois par jour pendant dix jours, l'ASC de JAKAVI après l'administration d'une seule dose a diminué de 71 % et sa demi-vie est passée de 3,3 à 1,7 heure. L'administration concomitante de la rifampicine a fait en sorte que l'exposition aux métabolites actifs a doublé par rapport à celle du composé d'origine. L'inhibition globale du pSTAT3, un marqueur pharmacodynamique, a diminué de 10 % seulement, ce qui pourrait s'expliquer par l'exposition accrue aux métabolites actifs et à l'exposition réduite au composé d'origine.

Substrats de la CYP3A4 : Les résultats d'une étude menée chez des sujets sains n'ont révélé aucune interaction pharmacocinétique significative sur le plan clinique entre JAKAVI et le midazolam (un substrat de la CYP3A4).

Contraceptifs oraux : Selon les résultats d'une étude menée chez des sujets sains, JAKAVI n'affecte pas la pharmacocinétique des contraceptifs oraux renfermant de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel. On ne s'attend donc pas à ce que l'efficacité des contraceptifs soit compromise par leur administration concomitante avec le ruxolitinib.

TOXICOLOGIE

Toxicité d'une dose administrée par voie orale

L'administration par voie orale d'une dose unique de ruxolitinib allant jusqu'à 100 mg/kg chez le rat et jusqu'à 40 mg/kg chez le chien a été bien tolérée. Une légère léthargie a été notée à la dose de 100 mg/kg chez le rat (exposition à peu près équivalente [mâles] et 6,9 fois supérieure [femelles] à celle produite par la dose maximale recommandée chez l'humain selon l'ASC), alors que des vomissements ont été observés à la dose de 40 mg/kg chez le chien (exposition approximativement 7,9 fois supérieure à celle produite par la dose maximale recommandée chez l'humain selon l'ASC). Au cours de l'étude sur le SNC menée chez le rat, les chercheurs ont observé que les muqueuses et la peau avaient pris une couleur plus foncée à une exposition environ 0,10 fois ou 3,8 fois plus élevée que celle produite par la dose maximale recommandée chez l'humain (selon l'ASC, chez les mâles et les femelles).

Toxicité de doses multiples administrées par voie orale

Des études ont été effectuées pour évaluer l'administration par voie orale de doses multiples de ruxolitinib durant une période pouvant aller jusqu'à 4 semaines chez la souris, 6 mois chez le rat et 12 mois chez le chien.

Les organes cibles ayant un rapport avec l'activité pharmacologique du ruxolitinib, examinés lors de ces études comprenaient la moelle osseuse, le sang périphérique et le tissu lymphoïde. Ils ont été étudiés à une exposition correspondant à environ 3 ou 0,7 fois l'exposition produite par la dose maximale recommandée chez l'humain selon l'ASC chez le rat et le chien, respectivement. Les effets observés se sont révélés réversibles ou ont montré une tendance vers la réversibilité. Parmi les observations relevées, on trouve une diminution de l'hématocrite et des concentrations de lymphocytes, d'éosinophiles, de réticulocytes, d'érythrocytes et d'hémoglobine, de même qu'une cytopénie de la moelle osseuse et des organes lymphoïdes (rate, thymus, ganglions lymphatiques). Des infections bactériennes, parasitaires et virales généralement imputables à une immunosuppression ont été diagnostiquées chez les chiens (études de 6 et de 12 mois; exposition à peu près égale à celle produite par la dose maximale recommandée chez l'humain selon l'ASC).

Les autres observations concernaient, entre autres, une inflammation gastro-intestinale (étude de 4 semaines chez des chiens; exposition environ 5 fois supérieure à celle obtenue avec la dose maximale recommandée chez l'humain selon l'ASC), une atrophie prostatique (étude de 6 mois chez des chiens; exposition environ 1,9 fois plus élevée que celle produite par la dose maximale recommandée chez l'humain selon l'ASC), une fibrose cardiaque (étude de 13 semaines chez des rates; exposition environ 9,5 fois supérieure à celle observée avec la dose maximale recommandée chez l'humain selon l'ASC), atrophie corticosurrénalienne (étude de 6 mois chez des rats; exposition environ 0,14 fois plus élevée que celle obtenue avec la dose maximale recommandée chez l'humain selon l'ASC), une hyperplasie de l'estomac non glandulaire (étude de 4 semaines chez des souris; exposition environ 6,5 fois supérieure à celle produite par la dose maximale recommandée chez l'humain selon l'ASC), une hausse des concentrations des phosphatases alcalines (PA) et de la gammaglutamyl transpeptidase (GGT) (étude de 13 semaines chez des rates exposées à des doses environ 9,6 fois plus élevées que la dose maximale recommandée chez l'humain selon l'ASC), ainsi que des diminutions de la phosphorémie et de la calcémie ($\geq 5\text{mg/kg/jour}$ chez des chiens; exposition environ 1,6 fois plus élevée que celle observée avec la dose maximale recommandée chez l'humain selon l'ASC).

Génotoxicité

Le ruxolitinib en tant que tel ne s'est pas montré mutagène lorsqu'il a été soumis à une épreuve sur la mutagenèse des bactéries (test d'Ames) pas plus qu'il ne s'est révélé clastogène lors d'une recherche d'aberration chromosomique *in vitro* (mise en culture de lymphocytes provenant du sang périphérique humain) ou du test du micronoyau effectué *in vivo* sur de la moelle osseuse de rat.

Carcinogénèse

Au cours d'une étude de carcinogénicité de 6 mois, aucune hausse significative de l'incidence de lésions néoplasiques n'a été observée dans le modèle de souris transgénique Tg.RasH₂ à des C_{max} et à des degrés d'exposition excédant (ASC 8 fois plus élevée) ceux mesurés lors des essais cliniques. Une inflammation intranasale non néoplasique a été objectivée chez les souris traitées et exposées à des doses environ 8 fois plus élevées que la dose maximale recommandée chez l'humain selon l'ASC. Dans l'ensemble, le ruxolitinib ne s'est pas montré carcinogène dans le modèle de souris transgénique Tg.RasH₂ ni au cours d'une étude de 2 ans chez le rat.

Études de toxicité sur la reproduction et le développement

L'administration de ruxolitinib chez de jeunes rats a entraîné des effets sur la croissance et les mesures osseuses. Le ruxolitinib a été administré quotidiennement par gavage oral à des doses de 1,5 à 75 mg/kg/jour du 7^e jour (âge équivalent au nouveau-né chez l'humain) au 63^e jour suivant la naissance, de 15 mg/kg/jour du 14^e jour (âge équivalent à

1 an chez l'humain) au 63^e jour après la naissance et de 5, de 15 et de 60 mg/kg/jour du 21^e jour (âge équivalent à 2 à 3 ans chez l'humain) au 63^e jour suivant la naissance. Les doses ≥ 30 mg/kg/jour (1200 ng*h/mL selon l'ASC de la fraction libre) ont entraîné des fractures et l'abandon précoce des groupes lorsque le traitement a été amorcé au 7^e jour suivant la naissance. Une diminution de la croissance osseuse a été observée aux doses ≥ 5 mg/kg/jour (≥ 150 ng*h/mL selon l'ASC de la fraction libre) lorsque le traitement a été amorcé au 7^e jour suivant la naissance et aux doses ≥ 15 mg/kg/jour (≥ 150 ng*h/mL selon l'ASC de la fraction libre) lorsque le traitement a été amorcé au 14^e ou au 21^e jour suivant la naissance. Selon l'ASC de la fraction libre du médicament, les fractures et la diminution de la croissance osseuse sont survenues à des expositions de 13 et de 1,5 fois supérieures à l'exposition observée chez le patient adulte ayant reçu la dose maximale recommandée de 25 mg 2 fois par jour, respectivement. Les effets étaient généralement plus graves lorsque l'administration a commencé tôt au cours de la période postnatale. Mis à part les effets sur la croissance osseuse, le profil de toxicité observé chez le jeune rat était comparable à celui observé chez le rat adulte.

Le ruxolitinib ne s'est pas révélé tératogène, mais il a été relié avec une maternotoxicité, une embryolétalité (hausse des pertes survenant après l'implantation, d'où des portées moins nombreuses) et une fœtotoxicité (fœtus de plus petit poids) chez des rates et des lapines. Il n'a toutefois pas eu d'effet nocif sur la performance de reproduction ni sur la fécondité. Aucune observation indésirable n'est ressortie d'une étude sur le développement prénatal et postnatal pour ce qui est des index de fécondité, de la survie maternelle et de la survie embryofœtale, de la croissance et des paramètres du développement. Toutes les observations mentionnées dans cette section sont faites à des degrés d'exposition significativement plus faibles que ceux qui sont relevés dans les populations cliniques (degré d'exposition de 0,07 à 0,34 fois environ la dose maximale recommandée chez l'humain selon l'ASC).

Phototoxicité

Le ruxolitinib absorbe la lumière aux longueurs d'onde comprises entre 290 et 700 nm, l'absorption étant maximale à 310 nm. Au cours des études réalisées chez le cobaye, le ruxolitinib n'a pas fait preuve d'un pouvoir photoallergène ou phototoxique après des applications topiques ou dermales à des concentrations inférieures ou égales à 1,5 %. L'application topique de ruxolitinib tous les jours, avec ou sans simulation de la lumière solaire, pendant 13 semaines n'a provoqué aucun effet indésirable observable chez des souris nude. Aucune étude ayant porté expressément sur les propriétés phototoxiques, photoallergènes ou irritantes n'a été effectuée avec le ruxolitinib administré par voie orale.

RÉFÉRENCES

1. [Abdel-Wahab OI, Levine RL (2009)] Primary myelofibrosis: update on definition, pathogenesis, and treatment. *Annu Rev Med* 60:233-45.
2. [Barosi G, Rosti V, Vannucchi AM (2011)] Therapeutic approaches in myelofibrosis. *Expert Opin Pharmacother* 4 avril 2011.
3. [Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, *et al.* (2009)] New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 113(13):2895-901.
4. [Harrison C, Kiladjian J, Kathrin Al-Ali H, *et al.* (2012)] JAK Inhibition with Ruxolitinib versus Best Available Therapy for Myelofibrosis. *N Engl J Med* 366:787-98.
5. [Levine RL, Gilliland DG (2008)] Myeloproliferative disorders. *Blood* 112(6):2190-8.
6. [Mesa RA (2010)] Assessing New Therapies and Their Overall Impact in Myelofibrosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 115-21.
7. [Mesa RA, Verstovsek S, Cervantes F *et al.* (2007)] Primary Myelofibrosis (PMF), post polycythemia vera myelofibrosis (post-PV MF), post essential thrombocythemia myelofibrosis (post-ET MF), blast phase PMF (PMF-BP): Consensus on terminology by the international working group for myelofibrosis research and treatment (IWG-MRT). *Leukemia Res* 31:737-740.
8. [Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, *et al.* (2010)] Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) predicts progression to acute myeloid leukemia in primary myelofibrosis. *Blood* 116(15):2857-8.
9. [Scherber R, Dueck AC, Johansson P *et al.* (2011)] The myeloproliferative neoplasm symptom assessment form (MPN-SAF): international prospective validation and reliability trial in 402 subjects. *Blood* (publié d'abord en ligne le 2 mai 2011, doi:10.1182/blood-2011-01-328955).
10. [Shi JG, Chen X, Emm T, *et al.*] (201) The Effect of CYP3A4 Inhibition or Induction on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Orally Administered Ruxolitinib (INCB018424 Phosphate) in Healthy Volunteers, *J Clin Pharmacol* 52 (6): 809-18.
11. [Shi JG, Chen X, McGee RF, *et al.* (2011)] The Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Orally Dosed INCB018424 Phosphate in Healthy Volunteers. *J Clin Pharmacol* 51 (12): 1644-54.

12. [Shilling AD, Nedza FM, Emm T, *et al.* (2010)] Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of [¹⁴C]INCB018424, a selective Janus tyrosine kinase 1/2 inhibitor, in humans. *Drug Metab Dispos* novembre 2010; 38(11):2023-31.
13. [Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, *et al.* (2015)] Ruxolitinib versus Standard Therapy for the Treatment of Polycythemia Vera. *N Engl J Med* 372:426-35 et Annexe supplémentaire.
14. [Vannucchi A.M, Kantarjian, H.M, Kiladjian, J.J., *et al* (2015)] A pooled analysis of overall survival in COMFORT-I and COMFORT-II, 2 randomized phase III trials of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis. *Haematologica*; 2015; 100(9).
15. [Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA *et al.* (2010)] Safety and Efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 Inhibitor, in Myelofibrosis. *N Engl J Med* 363:1117-27.
16. [Verstovsek S., Mesa R.A, Gotlib J, *et al.* (2012)] A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis. *N Engl J Med* 366:799-807.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr JAKAVI^{MD}

(comprimés de ruxolitinib)
(sous forme de phosphate de ruxolitinib)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée comme suite à l'homologation de JAKAVI pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements au sujet de JAKAVI. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre professionnel de la santé (votre médecin, pharmacien ou infirmière).

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

JAKAVI est un médicament vendu sur ordonnance et qui est utilisé pour traiter les patients adultes dont la rate a augmenté de volume et/ou les symptômes qui sont liés à cette augmentation et qui sont provoqués par une myélofibrose, une forme rare de cancer du sang.

JAKAVI est également utilisé pour le contrôle de l'hématocrite (la quantité de globules rouges dans le sang) chez les patients adultes atteints de polycythémie vraie qui ne peuvent utiliser un agent cytoréducteur ou dont l'hématocrite n'est pas contrôlée malgré la prise d'un tel agent.

Le traitement par JAKAVI doit être prescrit et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements contre le cancer.

Comment agit-il :

La myélofibrose est une affection de la moelle osseuse qui fait en sorte que cette dernière est remplacée par du tissu cicatriciel. JAKAVI est un inhibiteur de kinases qui agit en réduisant le volume de la rate et/ou les symptômes connexes qui sont provoqués par la myélofibrose.

La polycythémie vraie est une affection de la moelle osseuse qui fait en sorte que cette dernière produit trop de globules rouges, ce qui rend le sang plus épais. JAKAVI est un inhibiteur de kinases qui peut réduire le nombre de globules rouges dans le sang des patients atteints de cette maladie.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas prendre JAKAVI si vous :

- êtes allergique (hypersensible) au ruxolitinib, ou à l'un des ingrédients de JAKAVI (voir la liste sous *Ingrédients non médicinaux*).
- souffrez ou avez déjà souffert d'une maladie appelée *leucoencéphalopathie multifocale progressive* (LEMP).

Ingrédient médicinal :

Phosphate de ruxolitinib.

Ingrédients non médicinaux :

Cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, dioxyde de silice colloïdal, glycolate d'amidon sodique (Type A), povidone.

Les formes posologiques sont :

Comprimés dosés à 5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Des infections graves ont été rapportées chez des patients traités par JAKAVI. Dans certains cas, ces infections ont mis la vie en danger ou causé la mort de la personne atteinte.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'entreprendre un traitement par JAKAVI si vous :

- avez une infection, peu importe de quel type, car on pourrait devoir traiter celle-ci avant que vous puissiez commencer à prendre JAKAVI. Il est important de prévenir votre médecin si vous avez déjà souffert d'une tuberculose ou si vous avez eu des contacts étroits avec une personne qui a déjà souffert ou souffre présentement de cette maladie. Votre médecin pourrait alors vous faire passer des tests pour s'assurer que vous n'avez pas la tuberculose;
- avez des problèmes aux reins;
- avez ou avez déjà eu des problèmes au foie;
- avez des problèmes au cœur, notamment s'il ne bat pas assez vite, ou s'il vous arrive de vous évanouir;
- êtes intolérant au lactose (sucre du lait), car JAKAVI en contient;
- êtes enceinte ou prévoyez le devenir. Il est déconseillé de prendre JAKAVI pendant une grossesse. Vous devez absolument utiliser une méthode contraceptive efficace pour éviter de tomber enceinte durant votre traitement par JAKAVI;
- allaitez pendant un traitement avec JAKAVI. JAKAVI pourrait nuire à votre bébé;
- avez déjà eu un cancer de la peau;
- avez déjà souffert d'une hépatite virale de type B (une maladie du foie);
- Si vous êtes un homme, vous devez prendre les précautions nécessaires pour ne pas concevoir un enfant durant votre traitement par JAKAVI.

Enfants et adolescents (moins de 18 ans)

La sûreté d'emploi de JAKAVI chez les patients âgés de moins de 18 ans n'a pas été évaluée.

Durant votre traitement par JAKAVI

Avisez votre médecin immédiatement si vous :

- avez des bleus inexplicables et/ou des saignements inattendus, si vous ressentez une fatigue inhabituelle, si vous êtes essoufflé à l'exercice ou au repos, si vous êtes pâle ou si vous faites souvent des infections (signes de troubles sanguins);
- faites de la fièvre, si vous avez des frissons ou tout symptôme d'infection ou si vous présentez une éruption cutanée douloureuse, accompagnée de cloques (signes du zona);
- avez une toux chronique accompagnée d'expectorations teintées de sang, de fièvre, de sueurs nocturnes et d'une perte de poids (signes de la tuberculose);
- présentez un ou plusieurs des symptômes suivants ou l'un de vos proches avait remarqué que vous présentez un ou plusieurs des symptômes suivants : confusion ou difficulté à penser, perte d'équilibre ou difficulté à marcher, maladresse, difficulté à parler, diminution de la force ou faiblesse sur un côté du corps, vision brouillée et/ou perte de la vue (signes de la leucoencéphalopathie multifocale progressive);
- remarquez des anomalies de votre peau. Celles-ci pourraient devoir être observées de plus près, car certains types de cancers de la peau (cancer de la peau sans mélanome) ont été rapportés lors de l'utilisation de JAKAVI. Vous devez éviter le plus possible de vous exposer au soleil ou à toute autre source de rayons ultraviolets, comme les lits de bronzage, durant le traitement par JAKAVI.
- avez de la fièvre, toux, difficulté à respirer ou respiration douloureuse, respiration sifflante, douleur dans la poitrine lors de la respiration (symptômes possibles de pneumonie).

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Comme c'est le cas pour la plupart des médicaments, les interactions avec d'autres médicaments sont possibles. Informez votre médecin ou votre pharmacien de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.

Si vous prenez un des médicaments suivants, il est particulièrement important que vous le mentionniez à votre médecin ou pharmacien :

- certains médicaments utilisés pour traiter des infections, notamment des agents contre les infections fongiques (antifongiques comme le kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole et le voriconazole), des agents dirigés contre certains types d'infections bactériennes (antibiotiques tels que la clarithromycine et la télichromycine) ou des médicaments employés pour traiter des infections virales comme l'infection par le VIH ou le sida (atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir et saquinavir);
- des médicaments qui agissent sur le cœur ou la pression artérielle, comme des antiarythmiques, des glucosides digitaliques, des médicaments pour traiter l'hypertension et de la cimétidine pour traiter les brûlures d'estomac.

Pendant votre traitement par JAKAVI, ne commencez pas à prendre d'autres médicaments, y compris des médicaments d'ordonnance, des médicaments en vente libre et des produits naturels ou à base d'herbes médicinales, avant d'en avoir parlé au médecin qui vous a prescrit JAKAVI.

EMPLOI APPROPRIÉ DE CE MÉDICAMENT

Suivez attentivement les directives de votre médecin. Ne dépassez pas la dose de JAKAVI qu'il vous a recommandée.

Posologie habituelle chez l'adulte :

Patients atteints de myélofibrose : 15 mg ou 20 mg administrés par la bouche deux fois par jour.

Patients atteints de polycythémie vraie: 10 mg administrés par la bouche deux fois par jour.

La dose maximale est de 25 mg deux fois par jour.

Il est important de toujours prendre les comprimés JAKAVI à peu près au même moment de la journée. Si vous suivez des traitements d'hémodialyse, il vous suffit de prendre une seule dose de JAKAVI après chaque séance d'hémodialyse.

JAKAVI peut être pris avec ou sans aliments. **Avalez les comprimés en entier** avec un verre d'eau. Ne PAS couper, casser, dissoudre, écraser ou mâcher les comprimés.

Durée du traitement par JAKAVI

Vous devrez prendre vos comprimés JAKAVI tant et aussi longtemps que vous le recommandera votre médecin, mais sachez qu'il s'agit d'un traitement de longue durée. Votre médecin vous examinera périodiquement pour s'assurer que le traitement exerce les effets recherchés.

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

Surveillance durant le traitement par JAKAVI

Avant que vous commenciez votre traitement par JAKAVI, votre médecin vous soumettra à des analyses de sang pour pouvoir déterminer la dose initiale de médicament que vous devrez prendre. Votre médecin vérifiera attentivement si vous présentez des signes ou des symptômes d'infection avant que vous commenciez à prendre JAKAVI et tout au long de votre traitement par ce médicament.

Il vous demandera de subir d'autres analyses sanguines pendant votre traitement par JAKAVI pour surveiller le nombre de cellules sanguines de votre organisme (globules rouges, globules blancs et plaquettes) et le fonctionnement de vos reins et de votre foie. Ces analyses lui permettront de voir si vous réagissez bien à votre traitement et si ce dernier exerce des effets négatifs. À la lumière des résultats de ces analyses, il se peut que votre médecin décide de modifier votre dose de JAKAVI ou de mettre un terme à votre traitement par ce

médicament. Il vous fera également subir d'autres analyses durant votre traitement par JAKAVI pour surveiller vos pulsations cardiaques et votre tension artérielle. Votre médecin pourrait aussi vérifier régulièrement la quantité de lipides (gras) dans votre sang.

Surdosage :

Si vous prenez une dose de JAKAVI plus élevée que celle qui vous a été prescrite par votre médecin ou en cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Ne prenez pas une double dose de JAKAVI pour compenser votre oubli. Si vous oubliez une dose de JAKAVI, prenez tout simplement votre prochaine dose à l'heure habituelle.

Si vous cessez de prendre JAKAVI

Si vous prenez JAKAVI pour traiter la myélofibrose et que vous interrompez votre traitement, il est possible que les symptômes provoqués par votre myélofibrose réapparaissent. Par conséquent, vous ne devriez pas mettre fin à votre traitement de la myélofibrose par JAKAVI sans en avoir d'abord discuté avec votre médecin.

Si vous avez d'autres questions au sujet de l'utilisation de ce produit, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien.

Si vous présentez une forme grave de l'un de ces effets secondaires, informez-en votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consulter un médecin ou un pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Cas grave uniquement	Dans tous les cas	
Très fréquent	-Infection urinaire : symptômes tels qu'envie fréquente d'uriner, douleur en urinant, présence de sang dans l'urine		√
	- Fatigue, essoufflement, pâleur de la peau (symptômes d'anémie, causée par une faible concentration de globules rouges dans le sang)		√
	- Infections fréquentes, fièvre, frissons, maux de gorge ou ulcères dans la bouche causés par une infection (symptômes de neutropénie, causée par une faible concentration de globules blancs dans le sang)		√

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires de JAKAVI peuvent comprendre :

- Taux de cholestérol élevé (hypercholestérolémie) ou taux de lipides élevé (hypertriglycémie) dans le sang
- Étourdissements
- Mal de tête
- Anomalies des résultats des analyses portant sur le fonctionnement du foie
- Gain de poids
- Quantité excessive de gaz dans les intestins (flatulences), diarrhée, nausées
- Spasmes musculaires
- Tintements dans les oreilles
- Douleur au dos
- Engourdissements
- Anxiété
- Toux, douleur dans la bouche ou la gorge
- Saignements de nez
- Constipation
- Haute pression (hypertension), pouvant également causer des étourdissements et des maux de tête

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consulter un médecin ou un pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Cas grave uniquement	Dans tous les cas	
	- Saignement spontané ou bleus (symptômes de thrombocytopénie, causée par une faible concentration de plaquettes dans le sang)		√	
Fréquent	- Éruption cutanée douloureuse, accompagnée de cloques (symptômes du zona)		√	
	- Tout signe évoquant une hémorragie cérébrale, comme une altération soudaine de la conscience, des maux de tête tenaces, de l'engourdissement, des picotements, de la faiblesse ou de la paralysie			√
	- Tout signe d'hémorragie de l'estomac ou des intestins, comme l'émission de selles noires ou sanguinolentes, ou vomissements de sang			

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consulter un médecin ou un pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Cas grave uniquement	Dans tous les cas	
	- Tout signe évoquant un problème cardiaque comme un ralentissement des pulsations cardiaques, de la douleur à la poitrine, des étourdissements, des vertiges, un évanouissement			√
	- Palpitations		√	
Peu fréquent	- Toux chronique accompagnée d'expectorations teintées de sang, de fièvre, de sueurs nocturnes et d'une perte de poids (symptômes de la tuberculose)			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consulter un médecin ou un pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Cas grave uniquement	Dans tous les cas	
Fréquence inconnue	- Confusion ou difficulté à penser, perte d'équilibre ou difficulté à marcher, maladresse, difficulté à parler, diminution de la force ou faiblesse sur un côté du corps, vision brouillée et/ou perte de la vue (signes de la leucoencéphalopathie multifocale progressive)			√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous éprouvez un effet inhabituel pendant votre traitement par JAKAVI, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE PRODUIT

- JAKAVI ne doit pas être utilisé après la date de péremption qui figure sur sa boîte.
- Conserver à une température située entre 15 et 25 °C.
- Conserver dans son emballage d'origine.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Veuillez respecter les règlements et les exigences de votre localité pour vous débarrasser des médicaments inutilisés.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

La déclaration de tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada peut contribuer à améliorer l'utilisation sécuritaire des produits de santé par les Canadiens. Votre déclaration peut permettre d'identifier d'autres effets secondaires et de faire changer les renseignements relatifs à la sécurité du produit.

Trois façons de déclarer :

- Aller sur le site Web de [MedEffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet); (www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Composer le 1-866-234-2345 (sans frais); ou
- Remplir un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur et le faire parvenir :
 - par télécopieur : 1-866-678-6789 (sans frais)
 - par la poste :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal : 1908C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des étiquettes préaffranchies et le formulaire sont disponibles sur le site Web de [MedEffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé à l'adresse suivante :
<http://www.novartis.ca>

ou en communiquant avec le promoteur :
Novartis Pharma Canada inc., au :
1-800-363-8883

Ce dépliant a été préparé par :
Novartis Pharma Canada inc.
385, boul. Bouchard
Dorval (Québec) H9S 1A9

Dernière révision : 28 septembre 2018

^{Pr}JAKAVI^{MD} (ruxolitinib) est une marque déposée.