

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Jakavi 5 mg/ml drank

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml drank bevat 5 mg ruxolitinib (als fosfaat).

60 ml drank in fles bevat 300 mg ruxolitinib (als fosfaat).

Hulpstoffen met bekend effect

Elke ml drank bevat 150 mg propyleenglycol, 1,2 mg methylparahydroxybenzoaat en 0,4 mg propylparahydroxybenzoaat (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Drank

Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing die enkele kleine kleurloze deeltjes of een kleine hoeveelheid sediment kan bevatten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Graft-versus-host disease (GvHD)

Acute GvHD

Jakavi is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen en pediatrie patiënten van 28 dagen en ouder met acute graft-versus-host disease die een ontoereikende respons vertonen op corticosteroiden of andere systemische behandelingen (zie rubriek 5.1).

Chronische GvHD

Jakavi is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen en pediatrie patiënten van 6 maanden en ouder met chronische graft-versus-host disease die een ontoereikende respons vertonen op corticosteroiden of andere systemische behandelingen (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Jakavi dient alleen te worden gestart door een arts die ervaring heeft met het gebruik van geneesmiddelen tegen kanker.

Voordat een behandeling met Jakavi wordt gestart, moet een complete bloedceltelling worden uitgevoerd met inbegrip van een differentiële witte bloedceltelling.

De complete bloedtelling met inbegrip van een differentiële wittebloedceltelling dient elke 2 tot 4 weken te worden gecontroleerd tot de dosering van Jakavi gestabiliseerd is en daarna indien klinisch geïndiceerd (zie rubriek 4.4).

Dosering

Startdosering

De aanbevolen startdosering van Jakavi bij acute en chronische GvHD is gebaseerd op leeftijd (zie Tabellen 1 en 2):

Tabel 1 Startdosering bij acute graft-versus-host disease

Leeftijdsgroep	Startdosering
12 jaar en ouder	10 mg / 2 ml, tweemaal daags
6 jaar tot 12 jaar	5 mg / 1 ml, tweemaal daags
28 dagen tot 6 jaar	8 mg/m ² , tweemaal daags (zie Tabel 3)

Tabel 2 Startdosering bij chronische graft-versus-host disease

Leeftijdsgroep	Startdosering
12 jaar en ouder	10 mg / 2 ml, tweemaal daags
6 jaar tot 12 jaar	5 mg / 1 ml, tweemaal daags
6 maanden tot 6 jaar	8 mg/m ² , tweemaal daags (zie Tabel 3)

Deze startdoseringen bij GvHD kunnen worden toegediend met ofwel de tablet voor die tabletten in hun geheel kunnen slikken ofwel de drank.

Het volume Jakavi dat tweemaal daags moet worden toegediend bij gebruik van een startdosering van 8 mg/m² bij patiënten jonger dan 6 jaar, wordt weergegeven in Tabel 3.

Tabel 3 Volume van Jakavi drank (5 mg/ml) toe te dienen bij gebruik van een startdosering van 8 mg/m² bij patiënten jonger dan 6 jaar

Lichaamsoppervlak (<i>Body surface area</i> , BSA) (m ²)		Hoeveelheid (ml)
Min.	Max.	
0,16	0,21	0,3
0,22	0,28	0,4
0,29	0,34	0,5
0,35	0,40	0,6
0,41	0,46	0,7
0,47	0,53	0,8
0,54	0,59	0,9
0,60	0,65	1,0
0,66	0,71	1,1
0,72	0,78	1,2
0,79	0,84	1,3
0,85	0,90	1,4
0,91	0,96	1,5
0,97	1,03	1,6
1,04	1,09	1,7
1,10	1,15	1,8

Jakavi kan worden gebruikt in combinatie met corticosteroiden en/of calcineurineremmers (CNI's).

Dosisaanpassingen

De dosering mag worden getitreerd op geleide van de werkzaamheid en de veiligheid.

Dosisreducties en tijdelijke behandelingsonderbrekingen kunnen vereist zijn voor GvHD-patiënten met trombocytopenie, neutropenie of verhoogd totaal bilirubine na standaard ondersteunende therapie inclusief groeifactoren, infectiebestrijdende behandelingen en transfusies. De aanbevolen startdosering voor GvHD-patiënten moet met ongeveer 50% worden verlaagd om tweemaal daags te worden

toegediend. Bij patiënten die de verlaagde dosis Jakavi niet kunnen verdragen, dient de behandeling te worden onderbroken. Gedetailleerde doseringsaanbevelingen staan vermeld in Tabel 4.

Tabel 4 Doseringsaanbevelingen gedurende ruxolitinib-therapie voor GvHD-patiënten met trombocytopenie, neutropenie of verhoogd totaal bilirubine

Laboratoriumparameter	Doseringsaanbeveling
Aantal bloedplaatjes <20.000/mm ³	Jakavi met één dosisniveau verlagen. Indien aantal bloedplaatjes ≥20.000/mm ³ binnen 7 dagen, kan dosis worden verhoogd tot aanvankelijke dosis, anders verlaagde dosis aanhouden.
Aantal bloedplaatjes <15.000/mm ³	Jakavi staken tot aantal bloedplaatjes ≥20.000/mm ³ , vervolgens hervatten met één dosisniveau lager.
Absoluut aantal neutrofielen (<i>absolute neutrophil count</i> , ANC) ≥500/mm ³ tot <750/mm ³	Jakavi met één dosisniveau verlagen. Hervatten met aanvankelijk dosisniveau indien ANC >1.000/mm ³ .
Absoluut aantal neutrofielen <500/mm ³	Jakavi stoppen totdat ANC >500/mm ³ , dan hervatten met één dosisniveau lager. Indien ANC >1.000/mm ³ , kan dosering met aanvankelijk dosisniveau worden hervat.
Totaal bilirubine verhoogd, niet veroorzaakt door GvHD (geen lever-GvHD)	>3,0 tot 5,0 x bovenste normale limiet (<i>upper limit of normal</i> , ULN): Jakavi voortzetten met één dosisniveau lager totdat ≤3,0 x ULN.
	>5,0 tot 10,0 x ULN: Jakavi maximaal 14 dagen stoppen totdat totaal bilirubine ≤3,0 x ULN. Indien totaal bilirubine ≤3,0 x ULN, kan dosering met huidige dosis worden hervat. Indien niet ≤3,0 x ULN na 14 dagen, hervatten met één dosisniveau lager.
	>10,0 x ULN: Jakavi stoppen totdat totaal bilirubine ≤3,0 x ULN, vervolgens hervatten met één dosisniveau lager.
Totaal bilirubine verhoogd, veroorzaakt door GvHD (lever-GvHD)	>3,0 x ULN: Jakavi voortzetten met één dosisniveau lager totdat totaal bilirubine ≤3,0 x ULN.

Dosisaanpassing bij gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-remmers of duale CYP2C9/3A4-remmers

Wanneer ruxolitinib wordt toegediend met sterke CYP3A4-remmers of tweevoudige remmers van CYP2C9- en CYP3A4-enzymen (bv. fluconazol), moet de eenheidsdosis van ruxolitinib worden verlaagd met ongeveer 50%, tweemaal daags toe te dienen (zie rubrieken 4.4 en 4.5). Het gelijktijdig gebruik van ruxolitinib en fluconazoldoses hoger dan 200 mg per dag moet worden vermeden.

Speciale patiëntgroepen

Nierfunctiestoornissen

Er is geen specifieke dosisaanpassing nodig bij patiënten met milde of matige nierfunctiestoornissen.

De aanbevolen startdosering bij GvDH-patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring lager dan 30 ml/min) moet met ongeveer 50% worden verlaagd om tweemaal daags te worden toegediend. De patiënten moeten tijdens de behandeling met ruxolitinib zorgvuldig worden gevolgd wat betreft de veiligheid en de werkzaamheid (zie rubriek 4.4).

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor GvHD-patiënten met nierziekte in het eindstadium (ESRD).

Leverfunctiestoornissen

De dosering van ruxolitinib kan worden getitreerd om het risico op cytopenie te verlagen.

Bij patiënten met lichte, matige of ernstige leverfunctiestoornis die geen verband houdt met GvHD moet de startdosering van ruxolitinib met 50% worden verlaagd (zie rubriek 5.2).

Bij patiënten met GvHD-symptomen van de lever en verhoging van totaal bilirubine tot >3 x ULN moeten de bloedwaarden vaker worden gemonitord op toxiciteit en is een dosisreductie met één niveau aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Oudere patiënten (≥65 jaar)

Er zijn geen aanvullende dosisaanpassingen aanbevolen voor oudere patiënten.

Staken van de behandeling

Geleidelijke verlaging van Jakavi kan worden overwogen voor patiënten met een respons nadat gebruik van corticosteroiden is gestaakt. Een dosisreductie van 50% van Jakavi om de twee maanden wordt aanbevolen. Indien de tekenen of symptomen van GvHD zich opnieuw voordoen na het afbouwen van de dosis Jakavi, moet herescalatie van de behandeling worden overwogen.

Wijze van toediening

Jakavi wordt oraal ingenomen, met of zonder voedsel.

Het wordt aanbevolen dat een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met de verzorger bespreekt hoe de voorgeschreven dagelijkse dosering van de drank moet worden toegediend voorafgaand aan de toediening van de eerste dosis.

Het wordt aanbevolen om de dosis Jakavi dagelijks op hetzelfde tijdstip in te nemen met behulp van de meegeleverde herbruikbare doseerspuit voor orale toediening.

Indien een dosis wordt vergeten, dient de patiënt geen aanvullende dosis in te nemen, maar moet hij de gebruikelijke volgende dosis innemen.

De patiënt kan water drinken na het innemen van de drank om er zeker van te zijn dat het geneesmiddel volledig is doorgeslikt. Als de patiënt niet in staat is om te slikken en een nasogastrische of gastrische sonde *in situ* heeft, kan Jakavi drank worden toegediend via een nasogastrische of gastrische sonde van Franse maat 4 (of groter) en niet langer dan 125 cm. De sonde moet onmiddellijk na het toedienen van de drank met water worden gespoeld.

Instructies voor bereiding zijn te vinden in de instructies voor gebruik onderaan de bijsluiter.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Zwangerschap en borstvoeding.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Myelosuppressie

Een behandeling met Jakavi kan hematologische bijwerkingen veroorzaken waaronder trombocytopenie, anemie en neutropenie. Voor de start van de behandeling met Jakavi moet een complete bloedtelling met inbegrip van een differentiële witte bloedceltelling worden uitgevoerd.

Trombocytopenie is doorgaans omkeerbaar en wordt gewoonlijk behandeld door de dosering te verlagen of door Jakavi tijdelijk te staken (zie rubrieken 4.2 en 4.8). Plaatjestransfusies kunnen echter noodzakelijk zijn indien klinisch geïndiceerd.

Patiënten die anemie ontwikkelen, kunnen bloedtransfusies nodig hebben. Ook kan een aanpassing of onderbreking van de dosering vereist zijn bij patiënten die anemie ontwikkelen.

Patiënten met een hemoglobinewaarde lager dan 10,0 g/dl (6,2 mmol/l) bij de aanvang van de behandeling hebben een groter risico op de ontwikkeling van een hemoglobinewaarde lager dan 8,0 g/dl (5,0 mmol/l) gedurende de behandeling in vergelijking met patiënten met een hogere hemoglobinewaarde in de uitgangssituatie (79,3% versus 30,1%). Meer frequente opvolging van hematologische parameters en van de klinische klachten en symptomen van Jakavi-gerelateerde bijwerkingen is aanbevolen voor patiënten met een hemoglobinewaarde lager dan 10,0 g/dl (6,2 mmol/l) in de uitgangssituatie.

Neutropenie (absoluut aantal neutrofielen <500) was doorgaans omkeerbaar en werd behandeld door Jakavi tijdelijk te staken (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Complete bloedtellingen dienen te worden gecontroleerd zoals klinisch geïndiceerd en indien nodig moet de dosering worden aangepast (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Infecties

Ernstige schimmelinfecties, bacteriële, mycobacteriële, virale en andere opportunistische infecties zijn voorgekomen bij patiënten behandeld met Jakavi. Patiënten moeten worden beoordeeld op het risico op het ontwikkelen van ernstige infecties. Artsen moeten patiënten die Jakavi krijgen zorgvuldig observeren op verschijnselen en klachten van infecties en moeten meteen een geschikte behandeling starten. Een behandeling met Jakavi mag niet worden gestart voordat ernstige actieve infecties verdwenen zijn.

Tuberculose is gemeld bij patiënten die Jakavi kregen. Alvorens de behandeling te starten, moeten patiënten worden onderzocht op actieve en inactieve (“latente”) tuberculose, volgens de lokale aanbevelingen. Dit kan de medische voorgeschiedenis, mogelijk eerder contact met tuberculose en/of geschikte screening zoals een röntgenfoto van de longen, een tuberculinetest en/of een interferon-gamma release assay omvatten, naargelang wat van toepassing is. Voorschrijvers worden herinnerd aan het risico op vals-negatieve testresultaten voor de tuberculinehuidtest, vooral bij patiënten die ernstig ziek of immuungecompromiteerd zijn.

Stijgingen van de *viral load* van hepatitis B (HBV-DNA-titer), met en zonder hiermee samenhangende stijgingen van de concentraties alanineaminotransferase en aspartaataminotransferase, zijn gemeld bij patiënten met chronische HBV-infecties die Jakavi innemen. Het wordt aanbevolen om te screenen op HBV alvorens een behandeling met Jakavi te starten. Patiënten met een chronische HBV-infectie dienen te worden behandeld en gemonitord volgens de klinische richtlijnen.

Herpes zoster

Artsen moeten hun patiënten inlichten over vroege verschijnselen en klachten van herpes zoster en hen aanraden om zich zo snel mogelijk te laten behandelen.

Progressieve multifocale leukencefalopathie

Progressieve multifocale leukencefalopathie (PML) is gemeld bij behandeling met Jakavi. Artsen moeten in het bijzonder alert zijn op symptomen die kunnen wijzen op PML en die patiënten misschien zelf niet opmerken (bv. cognitieve, neurologische of psychiatrische symptomen of tekenen). Patiënten moeten worden opgevolgd voor elk van deze nieuwe of verslechterende symptomen of tekenen en als dergelijke symptomen/tekenen voorkomen, moeten doorverwijzing naar een neuroloog en passende diagnostische maatregelen voor PML overwogen worden. Indien PML vermoed wordt, moet verder doseren worden uitgesteld tot PML is uitgesloten.

Lipiden-afwijkingen/-verhogingen

De behandeling met Jakavi werd geassocieerd met verhogingen van de lipidenparameters met inbegrip van cholesterol, hogedichtheid lipoproteïnecholesterol (HDL), lagedichtheid lipoproteïnecholesterol

(LDL) en triglyceriden. Lipidenmonitoring en de behandeling van dyslipidemie volgens klinische richtlijnen is aanbevolen.

Ernstige cardiale bijwerkingen (MACE, *major adverse cardiac events*)

In een grote gerandomiseerde actief-gecontroleerde studie met tofacitinib (een andere JAK-remmer) bij patiënten met reumatoïde artritis van 50 jaar en ouder met ten minste één extra cardiovasculaire risicofactor werd een hoger percentage MACE, gedefinieerd als cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct (MI) en niet-fatale beroerte, waargenomen met tofacitinib in vergelijking met *tumor necrosis factor* (TNF)-remmers.

MACE is gemeld bij patiënten die Jakavi ontvingen. Voorafgaand aan het starten of voortzetten van de behandeling met Jakavi moeten de voordelen en risico's voor de individuele patiënt in overweging worden genomen, met name bij patiënten van 65 jaar en ouder, patiënten die huidige of voormalige rokers zijn en patiënten met een voorgeschiedenis van atherosclerose of andere cardiovasculaire risicofactoren.

Trombose

In een grote gerandomiseerde actief-gecontroleerde studie met tofacitinib (een andere JAK-remmer) bij patiënten met reumatoïde artritis van 50 jaar en ouder met ten minste één extra cardiovasculaire risicofactor werd een dosisafhankelijk hoger percentage veneuze trombo-embolische (VTE) voorvallen, waaronder diepveneuze trombose (DVT) en longembolie (LE), waargenomen met tofacitinib in vergelijking met TNF-remmers.

Voorvallen van diepveneuze trombose (DVT) en longembolie (LE) zijn gemeld bij patiënten die Jakavi ontvingen. Bij patiënten met MF en PV die behandeld werden met Jakavi in klinische studies waren de percentages van trombo-embolische voorvallen bij met Jakavi behandelde patiënten en de patiënten in de controlegroep vergelijkbaar.

Voorafgaand aan het starten of voorzetten van de behandeling met Jakavi, moeten de voordelen en risico's voor de individuele patiënt worden afgewogen. Met name bij patiënten met cardiovasculaire risicofactoren (zie ook rubriek 4.4 "Ernstige cardiale bijwerkingen (MACE, *major adverse cardiac events*)").

Patiënten met symptomen van trombose moeten onmiddellijk worden onderzocht en op de juiste manier worden behandeld.

Secundaire primaire maligniteiten

In een grote gerandomiseerde actief-gecontroleerde studie met tofacitinib (een andere JAK-remmer) bij patiënten van 50 jaar en ouder met reumatoïde artritis met ten minste één extra cardiovasculaire risicofactor werd een hoger percentage maligniteiten, met name longkanker, lymfoom en non-melanoma huidkanker (*non melanoma skin cancers*, NMSC's) waargenomen met tofacitinib in vergelijking met TNF-remmers.

Lymfoom en andere maligniteiten zijn gemeld bij patiënten die JAK-remmers ontvingen, waaronder Jakavi.

Non-melanoma huidkanker (NMSC's), waaronder basaalcel-, plaveiselcel- en Merkelcelcarcinoom, zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met ruxolitinib. Periodiek huidonderzoek wordt aanbevolen voor patiënten met een verhoogd risico op huidkanker.

Speciale patiëntgroepen

Nierfunctiestoornissen

Bij GvHD-patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis moet de startdosering van Jakavi met ongeveer 50% worden verlaagd (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Leverfunctiestoornissen

Bij GvHD-patiënten met leverfunctiestoornissen die geen verband houden met GvHD moet de startdosering Jakavi met circa 50% worden verlaagd (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Patiënten met een leverfunctiestoornis die ruxolitinib krijgen, dienen een complete bloedceltelling te krijgen met inbegrip van een differentiële witte bloedceltelling. Dit dient ten minste elke één tot twee weken tijdens de eerste 6 weken na de start van de behandeling met ruxolitinib te worden gecontroleerd en daarna indien klinisch geïndiceerd zodra hun leverfunctie en het aantal bloedcellen gestabiliseerd zijn.

Interacties

Indien Jakavi samen met sterke CYP3A4-remmers of tweevoudige remmers van CYP3A4- en CYP2C9-enzymen (bv. fluconazol) moet worden toegediend, moet de eenheidsdosis van Jakavi met ongeveer 50% worden verlaagd, tweemaal daags toe te dienen (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

Frequentere controle (bv. tweemaal per week) van de hematologische parameters en de klinische verschijnselen en klachten van aan ruxolitinib gerelateerde bijwerkingen wordt aanbevolen gedurende de behandeling met sterke CYP3A4-remmers of tweevoudige remmers van CYP2C9- en CYP3A4-enzymen.

Het gelijktijdig gebruik van cytoreductieve therapieën en Jakavi werd geassocieerd met beheersbare cytopenie (zie rubriek 4.2 voor dosisaanpassingen bij cytopenie).

Hulpstoffen met bekend effect

Propyleenglycol

Dit middel bevat 150 mg propyleenglycol per ml drank.

Gelijktijdige toediening met een substraat voor alcoholdehydrogenase, zoals ethanol, kan bijwerkingen teweegbrengen bij kinderen jonger dan 5 jaar.

Parahydroxybenzoesaat

Dit middel bevat methyl- en propylparahydroxybenzoesaat die allergische reacties kunnen veroorzaken (wellicht vertraagd).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Ruxolitinib wordt uitgescheiden via het metabolisme gekatalyseerd door CYP3A4 en CYP2C9. Daarom kunnen geneesmiddelen die deze enzymen remmen een verhoogde blootstelling aan ruxolitinib veroorzaken.

Interacties die resulteren in een dosisverlaging van ruxolitinib

CYP3A4-remmers

Sterke CYP3A4-remmers (zoals, maar niet beperkt tot boceprevir, claritromycine, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, ritonavir, mibefradil, nefazodon, nelfinavir, posaconazol, saquinavir, telaprevir, telitromycine, voriconazol)

Bij gezonde personen resulteerde gelijktijdige toediening van ruxolitinib (eenmalige dosis van 10 mg) met de sterke CYP3A4-remmer ketoconazol in een C_{\max} en AUC van ruxolitinib die respectievelijk 33% en 91% hoger waren dan met ruxolitinib alleen. De halfwaardetijd werd verlengd van 3,7 tot 6,0 uur bij gelijktijdige toediening van ketoconazol.

Bij toediening van ruxolitinib met sterke CYP3A4-remmers moet de eenheidsdosis van ruxolitinib met ongeveer 50% worden verlaagd, tweemaal daags toe te dienen.

De patiënten moeten nauwgezet worden gecontroleerd (bv. tweemaal per week) op cytopenieën en de dosering moet worden getitreerd op geleide van de veiligheid en de werkzaamheid (zie rubriek 4.2).

Tweevoudige CYP2C9- en CYP3A4-remmers

Bij gezonde vrijwilligers resulteerde de gelijktijdige toediening van ruxolitinib (10 mg eenmalige dosis) met een tweevoudige CYP2C9- en CYP3A4-remmer, fluconazol, in een ruxolitinib C_{\max} en een AUC, die respectievelijk 47% en 232% hoger waren dan met ruxolitinib alleen.

Een 50% dosisverlaging moet worden overwogen wanneer geneesmiddelen gebruikt worden die tweevoudige remmers van CYP2C9- en CYP3A4-enzymen zijn (bv. fluconazol). Vermijd het gelijktijdig gebruik van ruxolitinib en fluconazoldoses hoger dan 200 mg per dag.

Enzym-inductoren

CYP3A4-inductoren (zoals, maar niet beperkt tot avasimibe, carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, rifabutine, rifampine (rifampicine), sint-janskruid (Hypericum perforatum))

Patiënten moeten nauwgezet worden gecontroleerd en de dosering moet worden getitreerd op geleide van de veiligheid en de werkzaamheid (zie rubriek 4.2).

Bij gezonde personen die ruxolitinib (eenmalige dosis van 50 mg) kregen na de krachtige CYP3A4-inductor rifampicine (600 mg per dag gedurende 10 dagen), was de AUC van ruxolitinib 70% lager dan na toediening van ruxolitinib alleen. De blootstelling aan actieve metabolieten van ruxolitinib bleef onveranderd. In totaal was de farmacodynamische activiteit van ruxolitinib vergelijkbaar, wat doet veronderstellen dat de CYP3A4-inductie resulteert in een minimaal effect op de farmacodynamiek. Dit kan echter verband houden met de hoge dosis ruxolitinib die resulteert in farmacodynamische effecten dichtbij E_{\max} . Het is mogelijk dat bij de individuele patiënt een verhoging van de ruxolitinibdosis nodig is wanneer behandeling met een sterke enzym-inductor wordt gestart.

Andere interacties die ruxolitinib beïnvloeden en die in overweging moeten worden genomen

Lichte of matige CYP3A4-remmers (zoals, maar niet beperkt tot ciprofloxacine, erytromycine, amprenavir, atazanavir, diltiazem, cimetidine)

Bij gezonde personen resulteerde gelijktijdige toediening van ruxolitinib (eenmalige dosis van 10 mg) en erytromycine 500 mg tweemaal daags gedurende vier dagen in een C_{\max} en AUC van ruxolitinib die respectievelijk 8% en 27% hoger waren dan met ruxolitinib alleen.

Er is geen dosisaanpassing aanbevolen als ruxolitinib tegelijk wordt toegediend met lichte of matige CYP3A4-remmers (bijv. erytromycine). De patiënten moeten echter nauwgezet worden gecontroleerd op cytopenieën indien een behandeling met een matige CYP3A4-remmer wordt gestart.

Invloed van ruxolitinib op andere geneesmiddelen

Stoffen getransporteerd door P-glycoproteïne of andere transporters

Ruxolitinib kan P-glycoproteïne en het borstkankerresistentieproteïne (BCRP) in de darm remmen. Dit kan resulteren in een verhoogde systemische blootstelling aan substraten van deze transporters, zoals dabigatran etexilaat, ciclosporine, rosuvastatine en mogelijk digoxine. Therapeutische monitoring van geneesmiddelen (TDM) of klinische opvolging van de betrokken stof wordt aangeraden.

Het is mogelijk dat de potentiële remming van P-gp en BCRP in de darm geminimaliseerd kan worden als de tijd tussen de toedieningen zo lang mogelijk wordt gehouden.

Een studie bij gezonde vrijwilligers toonde aan dat ruxolitinib het metabolisme van het orale CYP3A4-substraat midazolam niet remt. Daarom wordt geen toename van de blootstelling aan CYP3A4-substraten verwacht wanneer deze gecombineerd worden met ruxolitinib. Een andere studie bij gezonde vrijwilligers toonde aan dat ruxolitinib geen invloed heeft op de farmacokinetiek van een oraal anticonceptivum dat ethinylestradiol en levonorgestrel bevat. Daarom wordt niet verwacht dat de anticonceptieve werkzaamheid van deze combinatie in gevaar gebracht zal worden door het gelijktijdig toedienen van ruxolitinib.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Jakavi bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is gebleken dat ruxolitinib embryotoxisch en foetotoxisch is. Teratogeniteit werd niet waargenomen bij ratten en konijnen. De uiterste waarden van blootstelling waren echter laag in vergelijking met de hoogste klinische dosis, waardoor de resultaten weinig relevant zijn voor mensen (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor mensen is niet bekend. Uit voorzorg is het gebruik van Jakavi tijdens de zwangerschap gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Vrouwen die zwanger kunnen worden / Anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken gedurende de behandeling met Jakavi. Mocht er een zwangerschap optreden tijdens behandeling met Jakavi, dan moet een risico-batenanalyse worden uitgevoerd op een individuele basis en moet zorgvuldig informatie worden gegeven over de mogelijke risico's voor de foetus (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Jakavi mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven (zie rubriek 4.3). Daarom moet de borstvoeding gestaakt worden wanneer de behandeling gestart wordt. Het is niet bekend of ruxolitinib en/of zijn metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Risico voor met moedermelk gevoede kinderen kan niet worden uitgesloten. Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat ruxolitinib en de metabolieten ervan in melk worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3).

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van ruxolitinib op de vruchtbaarheid bij de mens. In dierstudies werd geen effect op de vruchtbaarheid waargenomen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Jakavi heeft geen of een verwaarloosbaar sedatief effect. Patiënten die zich echter duizelig voelen na het innemen van Jakavi moeten zich onthouden van het besturen van een voertuig of het gebruik van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Acute GvHD

De meest voorkomende bijwerkingen in REACH2 (volwassen en adolescentie patiënten) waren: trombocytopenie, anemie, neutropenie, verhoogd alanineaminotransferase en verhoogd aspartaataminotransferase. De meest voorkomende bijwerkingen in de pool van pediatrie patiënten (adolescenten van REACH2 en pediatrie patiënten van REACH4) waren: anemie, neutropenie, verhoogd alanineaminotransferase, hypercholesterolemie en trombocytopenie.

Afwijkingen in de hematologische laboratoriumwaarden die als bijwerkingen werden geïdentificeerd in REACH2 (volwassen en adolescentie patiënten) en in de pool van pediatrie patiënten (REACH2 en REACH4) omvatten respectievelijk: trombocytopenie (85,2% en 55,1%), anemie (75,0% en 70,8%) en neutropenie (65,1% en 70,0%). Anemie van graad 3 werd respectievelijk waargenomen bij 47,7% van de patiënten in REACH2 en bij 45,8% in de pool van pediatrie patiënten. Trombocytopenie van graad 3 en 4 werd waargenomen bij respectievelijk 31,3% en 47,7% van de patiënten in REACH2 en bij 14,6% en 22,4% van de patiënten in de pediatrie pool. Neutropenie van graad 3 en 4 werd waargenomen bij respectievelijk 17,9% en 20,6% van de patiënten in REACH2 en bij 32,0% en 22,0% van de patiënten in de pediatrie pool.

De meest voorkomende niet-hematologische bijwerkingen in REACH2 (volwassen en adolescentie patiënten) en in de pool van pediatrie patiënten (REACH2 en REACH4) waren respectievelijk: cytomegalovirusinfectie (CMV-infectie) (32,3% en 31,4%), sepsis (25,4% en 9,8%), urineweginfecties (17,9% en 9,8%), hypertensie (13,4% en 17,6%) en nausea (16,4% en 3,9%).

De meest voorkomende niet-hematologische laboratoriumafwijkingen die werden geïdentificeerd als bijwerkingen in REACH2 (volwassen en adolescentie patiënten) en in de pool van pediatrie patiënten (REACH2 en REACH4) waren respectievelijk: verhoogd alanineaminotransferase (54,9% en 63,3%), verhoogd aspartaataminotransferase (52,3% en 50,0%) en hypercholesterolemie (49,2% en 61,2%). Het merendeel hiervan was graad 1 en 2, echter graad 3 van verhoogd alanineaminotransferase werd waargenomen bij 17,6% van de patiënten in REACH2 en 27,3% van de patiënten in de pediatrie pool.

Staking vanwege bijwerkingen, ongeacht de oorzaak, werd bij 29,4% van de patiënten in REACH2 en 21,6% van de patiënten in de pediatrie pool waargenomen.

Chronische GvHD

De meest voorkomende bijwerkingen in REACH3 (volwassen en adolescentie patiënten) waren: anemie, hypercholesterolemie en verhoogd aspartaataminotransferase. De meest voorkomende bijwerkingen in de pool van pediatrie patiënten (adolescenten van REACH3 en pediatrie patiënten van REACH5) waren: neutropenie, hypercholesterolemie en verhoogd alanineaminotransferase.

Afwijkingen in de hematologische laboratoriumwaarden die als bijwerkingen werden geïdentificeerd in REACH3 (volwassen en adolescentie patiënten) en in de pool van pediatrie patiënten (REACH3 en REACH5) omvatten respectievelijk: anemie (68,6% en 49,1%), neutropenie (36,2% en 59,3%) en trombocytopenie (34,4% en 35,2%). Anemie van graad 3 werd waargenomen bij 14,8% van de patiënten in REACH3 en bij 17,0% van de patiënten in de pediatrie pool. Neutropenie van graad 3 en 4 werd bij respectievelijk 9,5% en 6,7% van de patiënten in REACH3 en bij 17,3% en 11,1% van de patiënten in de pediatrie pool waargenomen. Trombocytopenie van graad 3 en 4 werd bij respectievelijk 5,9% en 10,7% van de volwassen en adolescentie patiënten in REACH3 en bij 7,7% en 11,1% van de patiënten in de pediatrie pool waargenomen.

De meest voorkomende niet-hematologische bijwerkingen in REACH3 (volwassen en adolescentie patiënten) en in de pool van pediatrische patiënten (REACH3 en REACH5) waren respectievelijk: hypertensie (15,0% en 14,5%), en hoofdpijn (10,2% en 18,2%).

De meest voorkomende niet-hematologische laboratoriumafwijkingen die werden geïdentificeerd als bijwerkingen in REACH3 (volwassen en adolescentie patiënten) en in de pool van pediatrische patiënten (REACH3 en REACH5) waren respectievelijk: hypercholesterolemie (52,3% en 54,9%), verhoogd aspartaataminotransferase (52,2% en 45,5%) en verhoogd alanineaminotransferase (43,1% en 50,9%). Het merendeel hiervan was graad 1 en 2, echter laboratoriumafwijkingen van graad 3 die in de pool van pediatrische patiënten werden waargenomen, waren: verhoogd alanineaminotransferase (14,9%) en verhoogd aspartaataminotransferase (11,5%).

Staking vanwege bijwerkingen, ongeacht de oorzaak, werd bij 18,1% van de patiënten in REACH3 en bij 14,5% van de patiënten in de pediatrische pool waargenomen.

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De veiligheid van Jakavi bij patiënten met acute GvHD werd geëvalueerd in de fase 3-studie REACH2 en in de fase 2-studie REACH4. REACH2-gegevens waren van 201 patiënten van ≥ 12 jaar die aanvankelijk waren gerandomiseerd voor Jakavi (n=152) en patiënten die Jakavi ontvingen nadat ze waren overgestapt uit de beste-beschikbare-therapiearm (*best available therapy*, BAT) (n=49). De mediane blootstelling waarop de frequentie categorieën van de bijwerkingen gebaseerd zijn, was 8,9 weken (bereik: 0,3 tot 66,1 weken). In de pool van pediatrische patiënten van ≥ 2 jaar (6 patiënten in REACH2 en 45 patiënten in REACH4) was de mediane blootstelling 16,7 weken (bereik 1,1 tot 48,9 weken).

De veiligheid van Jakavi bij patiënten met chronische GvHD werd geëvalueerd in de fase 3-studie REACH3 en in de fase 2-studie REACH5. REACH3-gegevens waren van 226 patiënten van ≥ 12 jaar die aanvankelijk waren gerandomiseerd voor Jakavi (n=165) en patiënten die Jakavi ontvingen nadat ze waren overgestapt uit de BAT-arm (n=61). De mediane blootstelling waarop de frequentie categorieën van de bijwerkingen gebaseerd zijn, was 41,4 weken (bereik: 0,7 tot 127,3 weken). In de pool van pediatrische patiënten van ≥ 2 jaar (10 patiënten in REACH3 en 45 patiënten in REACH5) was de mediane blootstelling 57,1 weken (bereik 2,1 tot 155,4 weken).

In het klinisch studieprogramma werd de ernst van de bijwerkingen beoordeeld op basis van de CTCAE, met de volgende definities: graad 1 = mild, graad 2 = matig, graad 3 = ernstig, graad 4 = levensbedreigend of invaliderend, graad 5 = dood.

Bijwerkingen uit klinische studies voor acute en chronische GvHD (Tabel 5) zijn gerangschikt volgens de MedDRA-systeem/orgaanklassen. Binnen elke systeem/orgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt naar frequentie, met de meest voorkomende bijwerkingen eerst. Daarnaast is de overeenkomstige frequentie categorie voor elke bijwerking gebaseerd op de volgende afspraak: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 5 Frequentie categorie van bijwerkingen gemeld in klinische onderzoeken bij GvHD

	Acute GvHD (REACH2)	Acute GvHD (pediatrische pool)	Chronische GvHD (REACH3)	Chronische GvHD (pediatrische pool)
Bijwerking	Frequentie-categorie	Frequentie-categorie	Frequentie-categorie	Frequentie-categorie
Infecties en parasitaire aandoeningen				
CMV-infecties	Zeer vaak	Zeer vaak	Vaak	Vaak
CTCAE ³ -graad ≥ 3	Zeer vaak	Vaak	Vaak	N.v.t. ⁵
Sepsis	Zeer vaak	Vaak	₋₆	₋₆
CTCAE-graad ≥ 3 ⁴	Zeer vaak	Vaak	₋₆	₋₆
Urineweginfecties	Zeer vaak	Vaak	Vaak	Vaak
CTCAE-graad ≥ 3	Vaak	Vaak	Vaak	Vaak
BK-virusinfecties	₋₆	₋₆	Vaak	Vaak
CTCAE-graad ≥ 3	₋₆	₋₆	Soms	N.v.t. ⁵
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				
Trombocytopenie ¹	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
CTCAE-graad 3	Zeer vaak	Zeer vaak	Vaak	Vaak
CTCAE-graad 4	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Anemie ¹	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
CTCAE-graad 3	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Neutropenie ¹	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
CTCAE-graad 3	Zeer vaak	Zeer vaak	Vaak	Zeer vaak
CTCAE-graad 4	Zeer vaak	Zeer vaak	Vaak	Zeer vaak
Pancytopenie ^{1,2}	Zeer vaak	Zeer vaak	₋₆	₋₆
Voedings- en stofwisselingsstoornissen				
Hypercholesterolemie ¹	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
CTCAE-graad 3	Vaak	N.v.t.	Vaak	Vaak
CTCAE-graad 4	Vaak	N.v.t.	Soms	Vaak
Gewichtstoename	₋₆	₋₆	Vaak	Vaak
CTCAE-graad ≥ 3	₋₆	₋₆	N.v.t. ⁵	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen				
Hoofdpijn	Vaak	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
CTCAE-graad ≥ 3	Soms	N.v.t. ⁵	Vaak	Vaak
Bloedvataandoeningen				
Hypertensie	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
CTCAE-graad ≥ 3	Vaak	Zeer vaak	Vaak	Vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen				
Verhoogd lipase ¹	₋₆	₋₆	Zeer vaak	Zeer vaak
CTCAE-graad 3	₋₆	₋₆	Vaak	Vaak
CTCAE-graad 4	₋₆	₋₆	Soms	Vaak
Verhoogd amylase ¹	₋₆	₋₆	Zeer vaak	Zeer vaak
CTCAE-graad 3	₋₆	₋₆	Vaak	Vaak
CTCAE-graad 4	₋₆	₋₆	Vaak	N.v.t. ⁵
Nausea	Zeer vaak	Vaak	₋₆	₋₆
CTCAE-graad ≥ 3	Soms	N.v.t. ⁵	₋₆	₋₆
Obstipatie	₋₆	₋₆	Vaak	Vaak
CTCAE-graad ≥ 3	₋₆	₋₆	N.v.t. ⁵	N.v.t. ⁵

Lever- en galaandoeningen				
Verhoogd alanineaminotransferase ¹	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
CTCAE-graad 3	Zeer vaak	Zeer vaak	Vaak	Zeer vaak
CTCAE-graad 4	Vaak	N.v.t. ⁵	Soms	Vaak
Verhoogd aspartaataminotransferase ¹	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
CTCAE-graad 3	Vaak	Vaak	Vaak	Zeer vaak
CTCAE-graad 4	N.v.t. ⁵	N.v.t. ⁵	Soms	N.v.t. ⁵
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen				
Verhoogd creatinefosfokinase bloed ¹	- ⁶	- ⁶	Zeer vaak	Zeer vaak
CTCAE-graad 3	- ⁶	- ⁶	Vaak	N.v.t. ⁵
CTCAE-graad 4	- ⁶	- ⁶	Vaak	N.v.t. ⁵
Nier- en urinewegaandoeningen				
Verhoogd creatinine bloed ¹	- ⁶	- ⁶	Zeer vaak	Vaak
CTCAE-graad 3	- ⁶	- ⁶	Vaak	N.v.t. ⁵
CTCAE-graad 4	- ⁶	- ⁶	N.v.t. ⁵	N.v.t. ⁵
¹	De frequentie is gebaseerd op nieuwe of verslechterde laboratoriumafwijkingen vergeleken met baseline.			
²	Pancytopenie wordt gedefinieerd als gelijktijdig in dezelfde bloedanalyse een hemoglobinegehalte <100 g/l, een bloedplaatjesaantal <100 x 10 ⁹ /l en een neutrofielenaantal <1,5 x 10 ⁹ /l (of een lage waarde van graad 2 voor de wittebloedceltelling als een neutrofielentelling ontbreekt).			
³	CTCAE-versie 4.03.			
⁴	Sepsis van graad ≥3 inclusief 20 (10%) voorvallen van graad 5 in REACH2. Er waren geen voorvallen van graad 5 in de pediatrie pool.			
⁵	Niet van toepassing: geen gevallen gemeld.			
⁶	“-” geen geïdentificeerde bijwerking voor deze indicatie			

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Anemie

In de fase 3-studies bij acute (REACH2) en chronische (REACH3) GvHD werd anemie (alle gradaties) gemeld bij respectievelijk 75,0% en 68,6% van de patiënten. CTCAE-graad 3 werd gemeld bij respectievelijk 47,7% en 14,8% van de patiënten. Bij pediatrie patiënten met acute en chronische GvHD werd anemie (alle gradaties) gemeld bij respectievelijk 70,8% en 49,1% van de patiënten, CTCAE van graad 3 werd gemeld bij respectievelijk 45,8% en 17,0% van de patiënten.

Trombocytopenie

In de fase 3-studie bij acute GvHD (REACH2) werd trombocytopenie van graad 3 en 4 waargenomen bij respectievelijk 31,3% en 47,7% van de patiënten. In de fase 3-studie bij chronische GvHD (REACH3) lag trombocytopenie van graad 3 en 4 lager (5,9% en 10,7%) dan bij acute GvHD. De frequentie van trombocytopenie van graad 3 (14,6%) en 4 (22,4%) bij pediatrie patiënten met acute GvHD was lager dan in REACH2. Bij pediatrie patiënten met chronische GvHD was trombocytopenie van graad 3 en 4 lager (7,7% en 11,1%) dan bij patiënten met acute GvHD.

Neutropenie

In de fase 3-studie bij acute GvHD (REACH2) werd neutropenie van graad 3 en 4 waargenomen bij respectievelijk 17,9% en 20,6% van de patiënten. In de fase 3-studie bij chronische GvHD (REACH3) lag neutropenie van graad 3 en 4 lager (9,5% en 6,7%) dan bij acute GvHD. Bij pediatrie patiënten was de frequentie van neutropenie van graad 3 en 4 respectievelijk 32,0% en 22,0% bij acute GvHD en respectievelijk 17,3% en 11,1% bij chronische GvHD.

Bloeding

In de vergelijkende periode van de fase 3-studie naar acute GvHD (REACH2) werden bloedingen gemeld bij respectievelijk 25,0% en 22,0% van de patiënten in de ruxolitinib- en de BAT-arm. De subgroepen van bloedingen waren over het algemeen vergelijkbaar tussen de behandelarmen: blauwe plekken (5,9% in ruxolitinib- vs. 6,7% in BAT-arm), gastro-intestinale bloedingen (9,2% vs. 6,7%) en andere bloedingen (13,2% vs. 10,7%). Intracranieële bloedingen werden gemeld bij 0,7% van de patiënten in de BAT-arm en bij geen enkele patiënt in de ruxolitinib-arm. Bij pediatrische patiënten was de frequentie van bloedingen 23,5%. Bloedingen gemeld bij $\geq 5\%$ van de patiënten waren hemorragische cystitis en epistaxis (elk 5,9%). Er werden geen intracranieële bloedingen gemeld bij pediatrische patiënten.

In de vergelijkende periode van de fase 3-studie naar chronische GvHD (REACH3) werden bloedingen gemeld bij respectievelijk 11,5% en 14,6% van de patiënten in de ruxolitinib- en de BAT-arm. De subgroepen van het type bloedingen waren over het algemeen vergelijkbaar tussen de behandelarmen: blauwe plekken (4,2% in ruxolitinib- vs. 2,5% in de BAT-arm), gastro-intestinale bloedingen (1,2% vs. 3,2%) en andere bloedingen (6,7% vs. 10,1%). Bij pediatrische patiënten was de frequentie van bloedingen 9,1%. De gemelde voorvallen waren epistaxis, hemochezie, hematoom, post-procedurele hemorragie en huidbloeding (elk 1,8%). Er werden geen intracranieële bloedingen gemeld bij patiënten met chronische GvHD.

Infecties

Gedurende de *vergelijkende periode* van de fase 3-studie naar acute GvHD (REACH2) werden urineweginfecties gemeld bij 9,9% (graad ≥ 3 : 3,3%) van de patiënten in de ruxolitinib-arm vergeleken met 10,7% (graad ≥ 3 : 6,0%) in de BAT-arm. Er werden CMV-infecties gemeld bij 28,3% (graad ≥ 3 : 9,3%) van de patiënten in de ruxolitinib-arm vergeleken met 24,0% (graad ≥ 3 : 10,0%) in de BAT-arm. Er werden sepsisvoorvallen gemeld bij 12,5% (graad ≥ 3 : 11,1%) van de patiënten in de ruxolitinib-arm vergeleken met 8,7% (graad ≥ 3 : 6,0%) in de BAT-arm. BK-virusinfectie werd alleen gemeld in de ruxolitinib-arm bij 3 patiënten, met één voorval van graad 3. Gedurende de *langetermijnfollow-up* van patiënten behandeld met ruxolitinib werden urineweginfecties gemeld bij 17,9% (graad ≥ 3 : 6,5%) van de patiënten en werden CMV-infecties gemeld bij 32,3% (graad ≥ 3 : 11,4%) van de patiënten. CMV-infectie met betrokkenheid van organen werd bij zeer weinig patiënten waargenomen; CMV-colitis, CMV-enteritis en CMV-maag-darminfecties van om het even welke graad werden gemeld bij respectievelijk 4, 2 en 1 patiënt(en). Sepsisvoorvallen, inclusief septische shock, van om het even welke graad werden gemeld bij 25,4% (graad ≥ 3 : 21,9%) van de patiënten. Urineweginfecties en sepsis werden met een lagere frequentie gemeld bij pediatrische patiënten met acute GvHD (elk 9,8%) in vergelijking met volwassen en adolescentie patiënten. CMV-infecties werden gemeld bij 31,4% van de pediatrische patiënten (graad 3: 5,9%).

Gedurende de *vergelijkende periode* van de fase 3-studie naar chronische GvHD (REACH3) werden urineweginfecties gemeld bij 8,5% (graad ≥ 3 : 1,2%) van de patiënten in de ruxolitinib-arm vergeleken met 6,3% (graad ≥ 3 : 1,3%) in de BAT-arm. BK-virusinfectie werd gemeld bij 5,5% (graad ≥ 3 : 0,6%) van de patiënten in de ruxolitinib-arm vergeleken met 1,3% in de BAT-arm. CMV-infecties werden gemeld bij 9,1% (graad ≥ 3 : 1,8%) van de patiënten in de ruxolitinib-arm vergeleken met 10,8% (graad ≥ 3 : 1,9%) in de BAT-arm. Sepsisvoorvallen werden gemeld bij 2,4% (graad ≥ 3 : 2,4%) van de patiënten in de ruxolitinib-arm vergeleken met 6,3% (graad ≥ 3 : 5,7%) in de BAT-arm. Gedurende de *langetermijnfollow-up* van patiënten behandeld met ruxolitinib werden urineweginfecties en BK-virusinfecties gemeld bij respectievelijk 9,3% (graad ≥ 3 : 1,3%) en 4,9% (graad ≥ 3 : 0,4%) van de patiënten. CMV-infecties en sepsisvoorvallen werden gemeld bij respectievelijk 8,8% (graad ≥ 3 : 1,3%) en 3,5% (graad ≥ 3 : 3,5%) van de patiënten. Bij pediatrische patiënten met chronische GvHD werden urineweginfecties gemeld bij 5,5% (graad 3: 1,8%) van de patiënten en BK-virusinfectie werd gemeld bij 1,8% (geen graad ≥ 3) van de patiënten. CMV-infecties kwamen voor bij 7,3% (geen graad ≥ 3) van de patiënten.

Verhoogd lipase

Gedurende de *vergelijkende periode* van de fase 3-studie naar acute GvHD (REACH2) werden nieuwe of verslechterde lipasewaarden gemeld bij 19,7% van de patiënten in de ruxolitinib-arm vergeleken met 12,5% in de BAT-arm; overeenkomstige toenames van graad 3 (3,1% vs. 5,1%) en graad 4 (0%

vs. 0,8%) waren vergelijkbaar. Tijdens *langetermijnfollow-up* van patiënten behandeld met ruxolitinib werden verhoogde lipasewaarden gemeld bij 32,2% van de patiënten; graad 3 en 4 werden gemeld bij respectievelijk 8,7% en 2,2% van de patiënten. Verhoogde lipase werd gemeld bij 20,4% van de pediatrie patiënten (graad 3 en 4 respectievelijk 8,5% en 4,1%).

Gedurende de *vergelijkende periode* van de fase 3-studie naar chronische GvHD (REACH3) werden nieuwe of verslechterde lipasewaarden gemeld bij 32,1% van de patiënten in de ruxolitinib-arm vergeleken met 23,5% in de BAT-arm; overeenkomstige toenames van graad 3 (10,6% vs. 6,2%) en graad 4 (0,6% vs. 0%) waren vergelijkbaar. Tijdens *langetermijnfollow-up* van patiënten behandeld met ruxolitinib werden verhoogde lipasewaarden gemeld bij 35,9% van de patiënten; graad 3 en 4 werden waargenomen bij respectievelijk 9,5% en 0,4% van de patiënten. Verhoogde lipase werd met een lagere frequentie gemeld (20,4%; graad 3 en 4 respectievelijk 3,8% en 1,9%) bij pediatrie patiënten.

Pediatrie patiënten

In totaal werden 106 patiënten van 2 tot <18 jaar met GvHD geanalyseerd op veiligheid: 51 patiënten (45 patiënten in REACH4 en 6 patiënten in REACH2) in studies naar acute GvHD en 55 patiënten (45 patiënten in REACH5 en 10 patiënten in REACH3) in studies naar chronische GvHD. Het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen bij pediatrie patiënten die met ruxolitinib werden behandeld, was vergelijkbaar met dat van volwassen patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is geen antidotum bekend voor een overdosis Jakavi. Er zijn eenmalige doses tot 200 mg gegeven met een aanvaardbare acute verdraagbaarheid. Herhaalde doses die hoger zijn dan aanbevolen, gaan gepaard met verhoogde myelosuppressie zoals leukopenie, anemie en trombocytopenie. Er moet een geschikte ondersteunende behandeling worden gegeven.

Hemodialyse zal de eliminatie van ruxolitinib naar verwachting niet verhogen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische agentia, proteïnekinase-inhibitoren, ATC-code: L01EJ01

Werkingsmechanisme

Ruxolitinib is een selectieve remmer van de Janus-geassocieerde kinases (JAK's) JAK1 en JAK2 (IC₅₀-waarden van 3,3 nM en 2,8 nM voor respectievelijk JAK1- en JAK2-enzymen). Deze mediëren de signalering van een aantal cytokines en groeifactoren die belangrijk zijn voor de hematopoëse en de immuunfunctie.

Ruxolitinib remt de JAK-STAT-signalering en de celproliferatie van cytokine-afhankelijke celmodellen van hematologische maligniteiten zowel als van Ba/F3-cellen die cytokine-onafhankelijk zijn geworden door expressie van het JAK2V617F gemuteerde eiwit met een IC₅₀ van 80 tot 320 nM.

JAK-STAT-signalerende pathways spelen een rol bij het reguleren van de ontwikkeling, proliferatie en activering van diverse immuunceltypen die van belang zijn voor de pathogenese van GvHD.

Farmacodynamische effecten

In een grondige studie van het QT-interval bij gezonde personen waren er geen aanwijzingen van een QT/QTc-verlengend effect van eenmalige doses van ruxolitinib tot een suprathapeutische dosis van 200 mg. Dat wijst erop dat ruxolitinib geen effect heeft op de repolarisatie van het hart.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In twee gerandomiseerde, open-label, multicenter fase 3-studies werd Jakavi bestudeerd bij patiënten van 12 jaar en ouder met acute GvHD (REACH2) en chronische GvHD (REACH3) na transplantatie van allogene hematopoëtische stamcellen (alloSCT) en ontoereikende respons op corticosteroiden en/of andere systemische behandelingen. De startdosis Jakavi bedroeg 10 mg tweemaal daags.

Acute graft-versus-host disease

In REACH2 werden 309 patiënten met corticosteroid-refractaire acute GvHD van graad 3 tot 4 in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd voor Jakavi of BAT. De patiënten werden gestratificeerd op basis van de ernst van de acute GvHD ten tijde van de randomisatie. De corticosteroidresistentie werd vastgesteld als patiënten progressie na ten minste 3 dagen vertoonden, geen respons vertoonden na 7 dagen of als het verlagen van de corticosteroiddosis was mislukt.

De BAT werd door de onderzoeker geselecteerd per patiënt en omvatte anti-thymocytglobuline (ATG), extracorporele fotofereze (ECP), mesenchymale stromacellen (MSC), lagedosis-methotrexaat (MTX), mycofenolaatmofetil (MMF), mTOR-remmers (everolimus of sirolimus), etanercept of infliximab.

Naast Jakavi of BAT konden de patiënten de standaard ondersteunende zorg voor allogene stamceltransplantatie hebben ondergaan, waaronder infectiebestrijdende medicatie en transfusie-ondersteuning. Ruxolitinib werd gebruikt in combinatie met een gecontinueerde behandeling met corticosteroiden en/of calcineurineremmers (CNI's) zoals ciclosporine of tacrolimus en/of topische of geïnhaleerde corticosteroiden conform de richtlijnen van de instelling.

Patiënten die eerder een andere systemische behandeling dan corticosteroiden en CNI voor acute GvHD hadden ondergaan, kwamen in aanmerking voor inclusie in de studie. Naast corticosteroiden en CNI mocht het gebruik van eerdere systemische medicinale producten voor acute GvHD alleen worden voortgezet indien gebruikt voor profylaxe van acute GvHD (d.w.z. begonnen voordat de diagnose acute GvHD was gesteld) volgens de gebruikelijke medische methoden.

Patiënten met BAT konden na 28 dagen overstappen naar ruxolitinib als ze aan de volgende criteria voldeden:

- Niet voldaan aan definitie respons primair eindpunt (volledige respons [CR] of gedeeltelijke respons [PR]) op dag 28; OF
- Respons naderhand verdwenen, voldaan aan criteria voor progressie, gemengde respons of geen respons, wat nieuwe aanvullende systemische immunosuppressieve behandeling voor acute GvHD noodzakelijk maakte; EN
- Geen tekenen/symptomen van chronische GvHD.

Geleidelijke verlaging van Jakavi was toegestaan na het bezoek op dag 56 voor patiënten met behandelingsrespons.

De demografische gegevens en ziektekenmerken bij baseline voor de twee behandelingsarmen waren ongeveer hetzelfde. De gemiddelde leeftijd was 54 jaar (bereik 12 tot 73 jaar). Voor het onderzoek werden 2,9% adolescenten, 59,2% mannelijke en 68,9% blanke patiënten geïnccludeerd. Het merendeel van de geïnccludeerde patiënten had een maligne onderliggende aandoening.

De ernst van acute GvHD voor de Jakavi- en BAT-armen bedroeg respectievelijk graad 2 bij 34% en 34%, graad 3 bij 46% en 47%, en graad 4 bij 20% en 19%.

De redenen voor de ontoereikende respons op corticosteroïden van de patiënten in de Jakavi- en BAT-armen omvatten: i) uitblijven van respons na 7 dagen behandeling met corticosteroïden (respectievelijk 46,8% en 40,6%), ii) mislukken van dosisverlaging corticosteroïden (respectievelijk 30,5% en 31,6%) of iii) ziekteprogressie na 3 dagen behandeling (respectievelijk 22,7% en 27,7%).

Bij alle patiënten waren de bij acute GvHD betrokken organen in de meeste gevallen de huid (54,0%) en de darmen (68,3%). Meer patiënten in de Jakavi-arm hadden acute GvHD met aandoening van de huid (60,4%) en lever (23,4%) dan in de BAT-arm (huid: 47,7% en lever: 16,1%).

De meest gebruikte eerdere systemische behandeling voor acute GvHD was corticosteroïden + CNI's (49,4% in de Jakavi-arm en 49,0% in de BAT-arm).

Het primaire eindpunt was het algehele responspercentage (*overall response rate*, ORR) op dag 28, gedefinieerd als het aantal patiënten in elke arm met een volledige respons (CR) of een gedeeltelijke respons (PR) zonder noodzaak van aanvullende systemische behandelingen voor een eerdere progressie, gemengde respons of afwezigheid van respons gebaseerd op beoordeling door de onderzoeker op basis van de criteria van Harris et al. (2016).

Het belangrijkste secundaire eindpunt was het aantal patiënten die op dag 28 een CR of PR hadden verkregen en een CR of PR tot en met dag 56 behielden.

REACH2 voldeed aan de primaire doelstelling. ORR op dag 28 van de behandeling was hoger voor de Jakavi-arm (62,3%) dan voor de BAT-arm (39,4%). Er was een statistisch significant verschil tussen de behandelingsarmen ($p < 0,0001$ [gestratificeerde Cochrane-Mantel-Haenszel-toets], tweezijdig, OR: 2,64, 95%-BI: 1,65; 4,22).

Ook het percentage patiënten met volledige respons in de Jakavi-arm (34,4%) was groter dan in de BAT-arm (19,4%).

ORR op dag 28 bedroeg 76% voor graad 2-GvHD, 56% voor graad 3-GvHD en 53% voor graad 4-GvHD in de Jakavi-arm, en 51% voor graad 2-GvHD, 38% voor graad 3-GvHD en 23% voor graad 4-GvHD in de BAT-arm.

Van de patiënten zonder respons op dag 28 in de Jakavi- en BAT-arm vertoonde respectievelijk 2,6% en 8,4% ziekteprogressie.

Tabel 6 bevat een overzicht van de algehele resultaten.

Tabel 6 Algehele responspercentages op dag 28 in REACH2

	Jakavi N=154		BAT N=155	
	n (%)	95%-BI	n (%)	95%-BI
Algehele respons	96 (62,3)	54,2; 70,0	61 (39,4)	31,6; 47,5
OR (95%-BI)	2,64 (1,65; 4,22)			
p-waarde (2-zijdig)	$p < 0,0001$			
Volledige respons	53 (34,4)		30 (19,4)	
Gedeeltelijke respons	43 (27,9)		31 (20,0)	

De studie voldeed aan het belangrijkste secundaire eindpunt gebaseerd op analyse van de primaire data. Het bestendig ORR op dag 56 bedroeg 39,6% (95%-BI: 31,8; 47,8) in de Jakavi-arm en 21,9% (95%-BI: 15,7; 29,3) in de BAT-arm. Er was een statistisch significant verschil tussen de twee behandelingsarmen (OR: 2,38, 95%-BI: 1,43; 3,94, $p = 0,0007$). Het percentage patiënten met een CR

bedroeg 26,6% in de Jakavi-arm en 16,1% in de BAT-arm. 49 patiënten (31,6%) die oorspronkelijk in de BAT-arm waren ingedeeld stapten over naar de Jakavi-arm.

Chronische graft-versus-host disease

In REACH3 werden 329 patiënten met matige tot ernstige, corticosteroïd-refractaire, chronische GvHD in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd voor Jakavi of BAT. De patiënten werden gestratificeerd op basis van de ernst van de chronische GvHD ten tijde van de randomisatie. De corticosteroïdenresistentie werd vastgesteld wanneer patiënten geen respons dan wel een ziekteprogressie na 7 dagen vertoonden, of aanhoudende ziekte gedurende 4 weken of tweemaal een mislukte verlaging van de corticosteroïdendosis.

De BAT werd door de onderzoeker geselecteerd per patiënt en omvatte extracorporele fotofereze (ECP), lagedosis-methotrexaat (MTX), mycofenolaatmofetil (MMF), mTOR-remmers (everolimus of sirolimus), infliximab, rituximab, pentostatine, imatinib of ibrutinib.

Naast Jakavi of BAT konden de patiënten de standaard ondersteunende zorg voor allogene stamceltransplantatie hebben ondergaan, waaronder infectiebestrijdende medicatie en transfusie-ondersteuning. Voortzetting van het gebruik van corticosteroïden en CNI's zoals ciclosporine of tacrolimus en topische of geïnhaleerde corticosteroïdbehandelingen volgens de richtlijnen van de instelling waren toegestaan.

Patiënten die eerder een andere systemische behandeling dan corticosteroïden en/of CNI voor chronische GvHD hadden ondergaan, kwamen in aanmerking voor inclusie in de studie. Naast corticosteroïden en CNI mocht het gebruik van eerdere systemische medicinale producten voor chronische GvHD alleen worden voortgezet indien gebruikt voor profylaxe van chronische GvHD (d.w.z. begonnen voordat de diagnose van chronische GvHD was gesteld) volgens de gebruikelijke medische methoden.

Patiënten in de BAT-arm konden overstappen op ruxolitinib op dag 169 en daarna op basis van ziekteprogressie, gemengde respons of onveranderde respons, toxiciteit voor BAT of opflakkeren van de chronische GvHD.

Er zijn geen gegevens bekend over de werkzaamheid bij patiënten die van actieve acute GvHD overgaan op chronische GvHD zonder verlaging van de dosering van de corticosteroïden en eventuele systemische behandelingen. Er zijn geen gegevens bekend over de werkzaamheid bij acute of chronische GvHD na donorlymfocytinfusie (DLI) en bij patiënten die de steroïdenbehandeling niet kunnen verdragen.

Na het bezoek op dag 169 mocht de dosis Jakavi worden verlaagd.

De demografische gegevens en ziektekenmerken bij baseline voor de twee behandelingsarmen waren ongeveer hetzelfde. De gemiddelde leeftijd was 49 jaar (bereik 12 tot 76 jaar). Voor het onderzoek werden 3,6% adolescente, 61,1% mannelijke en 75,4% blanke patiënten geïncludeerd. Het merendeel van de geïncludeerde patiënten had een maligne onderliggende aandoening.

De ernst ten tijde van diagnose van corticosteroïd-refractaire chronische GvHD voor de twee behandelingsarmen was ongeveer dezelfde met respectievelijk 41% en 45% gematigd en 59% en 55% ernstig voor de Jakavi- en de BAT-arm.

Een ontoereikende respons van de patiënt op corticosteroïden in de Jakavi- en BAT-arm kenmerkte zich door: i) het uitblijven van respons of ziekteprogressie na corticosteroïdenbehandeling gedurende ten minste 7 dagen met 1 mg/kg/dag van prednison-equivalenten (respectievelijk 37,6% en 44,5%), ii) aanhoudende ziekte na 4 weken met 0,5 mg/kg/dag (35,2% en 25,6%) of iii) corticosteroïdafhankelijkheid (respectievelijk 27,3% en 29,9%).

Van alle patiënten had 73% en 45% huid- en longaantasting in de Jakavi-arm vergeleken met 69% en 41% in de BAT-arm.

De frequentst gebruikte eerdere systemische behandelingen voor chronische GvHD waren: uitsluitend corticosteroiden (43% in de Jakavi-arm en 49% in de BAT-arm) en corticosteroiden + CNI's (41% in de Jakavi-arm en 42% in de BAT-arm).

Het primaire eindpunt was het ORR op dag 169, gedefinieerd als het deel van patiënten in elke arm met een CR of PR zonder noodzaak van aanvullende systemische behandelingen voor een eerdere progressie, gemengde respons of afwezigheid van respons gebaseerd op beoordeling door de onderzoeker op basis van de criteria van de National Institutes of Health (NIH).

Een belangrijk secundair eindpunt was *failure free survival* (FFS), een samengesteld tijd-tot-voorval-eindpunt, dat de eerste van de volgende voorvallen omvat: i) relaps of recidief van onderliggende aandoening, of sterfte vanwege onderliggende aandoening, ii) niet-relapsgerelateerde sterfte of iii) toevoeging of starten van nog een systemische behandeling voor chronische GvHD.

REACH3 voldeed aan de primaire doelstelling. Ten tijde van de primaire analyse ('data cut-off'-datum: 8 mei 2020) lag het ORR in week 24 hoger in de Jakavi-arm (49,7%) dan in de BAT-arm (25,6%). Er was een statistisch significant verschil tussen de behandelingsarmen ($p < 0,0001$ [gestratificeerde Cochrane-Mantel-Haenszel-toets], tweezijdig, OR: 2,99, 95%-BI: 1,86; 4,80). Tabel 7 bevat een overzicht van de resultaten.

Van de patiënten zonder respons op dag 169 in de Jakavi- en BAT-arm vertoonde respectievelijk 2,4% en 12,8% ziekteprogressie.

Tabel 7 Algehele responspercentages op dag 169 in REACH3

	Jakavi N=165		BAT N=164	
	n (%)	95%-BI	n (%)	95%-BI
Algehele respons	82 (49,7)	41,8; 57,6	42 (25,6)	19,1; 33,0
OR (95%-BI)	2,99 (1,86; 4,80)			
p-waarde (2-zijdig)	$p < 0,0001$			
Volledige respons	11 (6,7)		5 (3,0)	
Gedeeltelijke respons	71 (43,0)		37 (22,6)	

Het belangrijkste secundaire eindpunt, FFS, vertoonde een statistisch significante risicoreductie van 63% van Jakavi versus BAT (HR: 0,370, 95%-BI: 0,268; 0,510, $p < 0,0001$). Na 6 maanden waren de meeste FFS-voorvallen 'toevoeging of start van een andere systemische therapie voor cGvHD' (de kans op dat voorval was respectievelijk 13,4% versus 48,5% voor de Jakavi- en de BAT-arm). De resultaten voor 'terugval van onderliggende ziekte' en niet-terugvalmortaliteit (NRM) waren respectievelijk 2,46% versus 2,57% en 9,19% versus 4,46% in de Jakavi- en de BAT-arm. Er werd geen verschil in cumulatieve incidenties tussen behandelarmen waargenomen wanneer alleen werd gefocust op NRM.

Pediatrische patiënten

Bij pediatrische patiënten ouder dan 2 jaar met GvHD worden de veiligheid en werkzaamheid aangetoond door bewijs uit de gerandomiseerde fase 3-studies REACH2 en REACH3 en uit de open-label, single-arm fase 2-studies REACH4 en REACH5 (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrich gebruik). Het ontwerp met een enkele arm isoleert de bijdrage van ruxolitinib aan de algehele werkzaamheid niet.

Acute graft-versus-host disease

In REACH4 werden 45 pediatrische patiënten met acute GvHD van graad 2 tot 4 behandeld met Jakavi en corticosteroiden +/- CNI's om de veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetiek van Jakavi te beoordelen. Patiënten werden geïncubeerd in 4 groepen op basis van leeftijd (groep 1 ≥ 12 jaar tot < 18 jaar, N=18), groep 2 ≥ 6 jaar tot < 12 jaar, N=12), groep 3 ≥ 2 jaar tot < 6 jaar, N=15) en groep 4

[≥ 28 dagen tot < 2 jaar, N=0]). De geteste doses waren 10 mg tweemaal daags voor groep 1, 5 mg tweemaal daags voor groep 2 en 4 mg/m² tweemaal daags voor groep 3 en patiënten werden behandeld gedurende 24 weken of tot stopzetting van de behandeling. Jakavi werd toegediend als een tablet van 5 mg of als een capsule/drank voor pediatrische patiënten < 12 jaar.

Patiënten werden geïncludeerd met ofwel steroïde-refractaire ofwel behandelingsnaïeve ziektestatus. Patiënten werden steroïde-refractair beschouwd volgens criteria van de instelling of volgens de beslissing van de arts indien criteria van de instelling niet beschikbaar waren en ze mochten niet meer dan één aanvullende voorafgaande systemische behandeling voor acute GvHD naast corticosteroiden hebben ontvangen. Patiënten werden beschouwd als behandelingsnaïef als ze geen eerdere systemische behandeling voor acute GvHD hadden gekregen (behalve maximaal 72 uur voorafgaand aan systemische corticosteroidenbehandeling met methylprednisolon of een equivalent na het optreden van acute GvHD). Naast Jakavi werden patiënten behandeld met systemische corticosteroiden en/of CNI's (ciclosporine of tacrolimus) en topische corticosteroidbehandelingen waren ook toegestaan volgens de richtlijnen van de instelling. In REACH4 ontvingen 40 patiënten (88,9%) gelijktijdig CNI's. Patiënten konden ook de standaard ondersteunende zorg voor allogene stamceltransplantatie hebben ondergaan, met inbegrip van infectiebestrijdende medicatie en transfusie-ondersteuning. Jakavi moest worden stopgezet in het geval van gebrek aan respons op dag 28 van de acute GvHD-behandeling.

Geleidelijke verlaging van Jakavi was toegestaan na het bezoek op dag 56.

Mannelijke en vrouwelijke patiënten waren goed voor respectievelijk 62,2% (N=28) en 37,8% (N=17) van de patiënten. In totaal hadden 27 patiënten (60,0%) een onderliggende maligniteit, meestal leukemie (26 patiënten, 57,8%). Van de 45 patiënten die deelnamen aan REACH4 hadden 13 (28,9%) behandelingsnaïeve acute GvHD en 32 (71,1%) steroïde-refractaire acute GvHD. Bij baseline had 64,4% van de patiënten acute GvHD van graad 2, 26,7% van graad 3 en 8,9% van graad 4.

Het algehele responspercentage (*overall response rate*, ORR) op dag 28 (primaire werkzaamheidseindpunt) in REACH4 was 84,4% (90%-BI: 72,8; 92,5) bij alle patiënten, 48,9% van de patiënten met een CR en 35,6% van de patiënten met een PR. Wat betreft de status voorafgaand aan de behandeling was de ORR op dag 28 90,6% bij steroïde-refractaire (SR) patiënten.

Het percentage duurzame ORR op dag 56 (belangrijk secundair eindpunt) gemeten naar het aandeel patiënten dat op dag 28 een CR of PR bereikte en op dag 56 een CR of PR handhaafde, was 66,7% bij alle REACH4-patiënten en 68,8% bij SR-patiënten.

Chronische graft-versus-host disease

In REACH5 werden 45 pediatrische patiënten met matige of ernstige chronische GvHD behandeld met Jakavi en corticosteroiden +/- CNI's om de veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetiek van Jakavi te beoordelen. Patiënten werden geïncludeerd in 4 groepen op basis van leeftijd (groep 1 [≥ 12 jaar tot < 18 jaar, N=22], groep 2 [≥ 6 jaar tot < 12 jaar, N=16], groep 3 [≥ 2 jaar tot < 6 jaar, N=7] en groep 4 [≥ 28 dagen tot < 2 jaar, N=0]). De geteste doses waren 10 mg tweemaal daags voor groep 1, 5 mg tweemaal daags voor groep 2 en 4 mg/m² tweemaal daags voor groep 3 en patiënten werden behandeld gedurende 39 cycli/156 weken of tot stopzetting van de behandeling. Jakavi werd toegediend als een tablet van 5 mg of als een drank voor pediatrische patiënten < 12 jaar.

Patiënten werden geïncludeerd met ofwel steroïde-refractaire ofwel behandelingsnaïeve ziektestatus. Patiënten werden steroïde-refractair beschouwd volgens criteria van de instelling of volgens de beslissing van de arts indien criteria van de instelling niet beschikbaar waren en ze mochten niet meer dan één aanvullende voorafgaande systemische behandeling voor chronische GvHD naast corticosteroiden hebben ontvangen. Patiënten werden behandelingsnaïef beschouwd als ze geen eerdere systemische behandeling voor chronische GvHD hadden gekregen (behalve maximaal 72 uur voorafgaand aan systemische corticosteroidenbehandeling met methylprednisolon of een equivalent na het optreden van chronische GvHD). Naast Jakavi bleven patiënten systemische corticosteroiden en/of CNI's (ciclosporine of tacrolimus) gebruiken en topische corticosteroidbehandelingen waren ook toegestaan volgens de richtlijnen van de instelling. In REACH5 ontvingen 23 patiënten (51,1%)

gelijktijdig CNI's. Patiënten konden ook de standaard ondersteunende zorg voor allogene stamceltransplantatie hebben ondergaan, waaronder infectiebestrijdende medicatie en transfusie-ondersteuning. Jakavi moest worden stopgezet in het geval van gebrek aan respons op dag 169 van de chronische GvHD-behandeling.

Na het bezoek op dag 169 mocht de dosis Jakavi worden verlaagd.

Mannelijke en vrouwelijke patiënten waren goed voor respectievelijk 64,4% (N=29) en 35,6% (N=16) van de patiënten, onder wie 30 patiënten (66,7%) met een voorgeschiedenis vóór transplantatie van een onderliggende maligniteit, meestal leukemie (27 patiënten, 60%).

Onder de 45 pediatrie patiënten die deelnamen aan REACH5, waren 17 (37,8%) chronische GvHD-patiënten behandelingsnaïef en 28 (62,2%) chronische GvHD-patiënten steroïde-refractair. De ziekte was ernstig bij 62,2% van de patiënten en matig bij 37,8% van de patiënten. Eenendertig (68,9%) patiënten hadden betrokkenheid van de huid, achttien (40%) hadden betrokkenheid van de mond en veertien (31,1%) hadden betrokkenheid van de longen.

De ORR op dag 169 (primair werkzaamheidseindpunt) was 40% (90%-BI: 27,7; 53,3) bij alle REACH5 pediatrie patiënten en 39,3% bij SR-patiënten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Ruxolitinib is een klasse 1-verbinding volgens het biofarmaceutische classificatiesysteem (BCS) met een hoge permeabiliteit, een hoge oplosbaarheid en een snelle dissolutie. In klinische studies wordt ruxolitinib na orale toediening snel geabsorbeerd, waarbij de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) ongeveer 1 uur na toediening wordt bereikt. Gebaseerd op een massabalansstudie bij de mens is de orale absorptie van ruxolitinib, als ruxolitinib of metabolieten gevormd onder de 'first-pass', 95% of hoger. De gemiddelde C_{max} en totale blootstelling (AUC) van ruxolitinib stegen proportioneel bij eenmalige toediening in een dosisbereik van 5 tot 200 mg. Er was geen klinisch relevante verandering van de farmacokinetiek van ruxolitinib bij toediening met een vetrijke maaltijd. De gemiddelde C_{max} was matig verlaagd (24%), terwijl de gemiddelde AUC vrijwel niet was veranderd (4% stijging) bij toediening met een vetrijke maaltijd.

Distributie

Het gemiddelde distributievolume bij *steady-state* bedraagt ongeveer 67,5 liter bij adolescente en volwassen acute GvHD-patiënten en 60,9 liter bij adolescente en volwassen chronische GvHD-patiënten. Het gemiddelde distributievolume bij *steady-state* bedraagt ongeveer 30 liter bij pediatrie patiënten met acute of chronische GvHD en met een lichaamsoppervlak (*Body surface area*, BSA) lager dan 1 m². Bij klinisch relevante concentraties van ruxolitinib is de plasma-eiwitbinding *in vitro* ongeveer 97%, grotendeels aan albumine. In een autoradiografische studie van het hele lichaam bij ratten werd aangetoond dat ruxolitinib niet door de bloed-hersenbarrière dringt.

Biotransformatie

Ruxolitinib wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4 (>50%), met een additionele bijdrage van CYP2C9. De onveranderde verbinding is de belangrijkste entiteit in humaan plasma en vertegenwoordigt ongeveer 60% van het geneesmiddelgerelateerde materiaal in de circulatie. In het plasma zijn twee belangrijke en actieve metabolieten aanwezig, die 25% en 11% van de AUC van onveranderd ruxolitinib vertegenwoordigen. Die metabolieten hebben de helft tot een vijfde van de aan JAK-gerelateerde farmacodynamische activiteit van onveranderd ruxolitinib. Het totaal van alle actieve metabolieten draagt voor 18% bij aan de totale farmacodynamiek van ruxolitinib. Bij klinisch relevante concentraties remt ruxolitinib CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 of CYP3A4 niet en is ruxolitinib geen krachtige inductor van CYP1A2, CYP2B6 of CYP3A4 zoals

werd aangetoond in *in vitro* studies. *In vitro* gegevens wijzen erop dat ruxolitinib P-gp en BCRP kan remmen.

Eliminatie

Ruxolitinib wordt hoofdzakelijk geëlimineerd door metabolisme. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van ruxolitinib is ongeveer 3 uur. Na een enkelvoudige orale dosis van met [¹⁴C] gemerkt ruxolitinib bij gezonde volwassenen vond eliminatie overwegend via metabolisme plaats, waarbij 74% van de radioactiviteit werd uitgescheiden in de urine en 22% via de feces. Het onveranderde moederbestanddeel vertegenwoordigde minder dan 1% van de uitgescheiden totale radioactiviteit.

Lineariteit/non-lineariteit

In de studies met eenmalige en herhaalde doses werd dosisproportionaliteit aangetoond.

Speciale patiëntgroepen

Invloed van leeftijd, geslacht of ras

Op basis van studies bij gezonde personen werden geen relevante verschillen in de farmacokinetiek van ruxolitinib waargenomen in verband met het geslacht en het ras.

Er werd geen verband waargenomen tussen orale klaring en geslacht, leeftijd of ras van de patiënt, gebaseerd op een farmacokinetische evaluatie van de groep GvHD-patiënten.

Pediatrische patiënten

Net zoals bij volwassen patiënten met GvHD werd ruxolitinib snel geabsorbeerd na orale toediening bij pediatrie patiënten met GvHD. De dosering voor kinderen tussen de 6 en 11 jaar van tweemaal daags 5 mg bereikte een vergelijkbare blootstelling aan dat van een dosering voor adolescenten en volwassenen met acute en chronische GvHD van tweemaal daags 10 mg, wat de *exposure matching* benadering bevestigt die is geïmplementeerd als onderdeel van de extrapolatie-aanname. Bij kinderen tussen de 2 en 5 jaar met acute en chronische GvHD suggereerde de *exposure matching* benadering een dosering van 8 mg/m² tweemaal daags.

Ruxolitinib werd niet onderzocht bij pediatrie patiënten jonger dan 2 jaar met acute of chronische GvHD, daarom is modellering gebruikt die rekening houdt met leeftijdsgerelateerde aspecten bij jongere patiënten om de blootstelling bij deze patiënten te voorspellen op basis van gegevens van volwassen patiënten.

Op basis van een gepoolde populatiefarmacokinetische analyse bij pediatrie patiënten met acute of chronische GvHD nam de klaring van ruxolitinib af met een afnemend BSA. De klaring bedroeg 10,4 l/u bij adolescenten en volwassenen patiënten met acute GvHD en 7,8 l/u bij adolescenten en volwassenen patiënten met chronische GvHD, met een interindividuele variabiliteit van 49%. Bij pediatrie patiënten met acute of chronische GvHD en een BSA lager dan 1 m² lag de klaring tussen de 6,5 en 7 l/u. Na correctie van het BSA-effect hadden andere demografische factoren zoals leeftijd, lichaamsgewicht en *body mass index* geen klinisch significante effecten op de blootstelling aan ruxolitinib.

Nierfunctiestoornis

De nierfunctie werd bepaald door gebruik te maken van zowel Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) als urine-creatinine. Na één enkele dosis ruxolitinib van 25 mg was de blootstelling aan ruxolitinib vergelijkbaar bij personen met verschillende gradaties van nierfunctiestoornissen en personen met een normale nierfunctie. De plasma-AUC-waarden van de metabolieten van ruxolitinib stegen echter vaak naarmate de nierfunctiestoornis ernstiger was en stegen het meest uitgesproken bij de personen met een ernstige nierfunctiestoornis. Het is niet bekend of de verhoogde blootstelling aan metabolieten een veiligheidsrisico inhoudt. Een dosisaanpassing wordt aanbevolen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis.

Leverfunctiestoornis

Na één enkele dosis ruxolitinib van 25 mg bij patiënten met verschillende gradaties van leverfunctiestoornissen was de gemiddelde AUC van ruxolitinib gestegen bij patiënten met een lichte, matige en ernstige leverfunctiestoornis met respectievelijk 87%, 28% en 65% in vergelijking met patiënten met een normale leverfunctie. Er was geen duidelijk verband tussen de AUC en de mate van leverfunctiestoornis gebaseerd op de Child-Pugh score. De terminale eliminatiehalfwaardetijd was langer bij patiënten met een leverfunctiestoornis dan bij gezonde controlepersonen (4,1 tot 5,0 uur versus 2,8 uur). Een dosisverlaging met ongeveer 50% wordt aanbevolen bij MF- en PV-patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

Voor GvHD-patiënten met leverfunctiestoornissen die geen verband houden met GvHD moet de startdosis ruxolitinib met 50% worden verlaagd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Ruxolitinib werd onderzocht in studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en reproductietoxiciteit en in een carcinogeniteitsstudie. Doelorganen geassocieerd met de farmacologische werking van ruxolitinib in studies met herhaalde dosering waren het beenmerg, het perifere bloed en lymfoïde weefsels. Infecties die gewoonlijk geassocieerd zijn met immunosuppressie werden bij honden waargenomen. In een telemetriestudie bij honden werden nadelige dalingen van de bloeddruk samen met een stijging van de hartfrequentie waargenomen en in een respiratoire studie bij ratten werd een nadelige daling van het minuut-volume gemeld. De marges (gebaseerd op niet-gebonden C_{max}) van de spiegel zonder bijwerkingen in studies bij honden en ratten waren respectievelijk 15,7 en 10,4 maal hoger dan de maximale aanbevolen dosering van tweemaal daags 25 mg bij de mens. Er werden geen effecten gemeld bij een evaluatie van de neurofarmacologische effecten van ruxolitinib.

In studies met jonge ratten resulteerde de toediening van ruxolitinib in effecten op de groei en de grootte van het bot. Een verminderde botgroei werd waargenomen bij doses ≥ 5 mg/kg/dag wanneer de behandeling gestart werd op dag 7 na de geboorte (vergelijkbaar met pasgeborenen bij mensen) en bij ≥ 15 mg/kg/dag wanneer de behandeling gestart werd op dag 14 of dag 21 na de geboorte (vergelijkbaar met een menskinde van 1–3 jaar). Breuken en vroegtijdig sterven werden bij ratten waargenomen bij doses ≥ 30 mg/kg/dag wanneer de behandeling gestart werd op dag 7 na de geboorte. Op basis van de ongebonden AUC was de blootstelling bij NOAEL (“*no observed adverse effect level*”) bij jonge ratten die al op dag 7 na de geboorte behandeld werden, het 0,3-voudige van de waarde bij volwassen patiënten met 25 mg tweemaal daags, terwijl de verminderde botgroei en breuken optraden bij blootstellingen die respectievelijk 1,5 keer en 13 keer hoger waren dan bij volwassen patiënten bij 25 mg tweemaal daags. De effecten waren in het algemeen ernstiger wanneer de toediening korter na de geboorte gebeurde. Behalve de botgroei waren de effecten bij jonge ratten vergelijkbaar met deze bij volwassen ratten. Jonge ratten zijn gevoeliger voor ruxolitinibtoxiciteit dan volwassen ratten.

Ruxolitinib verminderde het foetusgewicht en verhoogde het post-implantatieverlies in dierstudies. Er waren geen aanwijzingen voor een teratogeen effect bij ratten en konijnen. De uiterste waarden van blootstelling waren echter laag in vergelijking met de hoogste klinische dosis, waardoor de resultaten weinig relevant zijn voor mensen. Er werden geen effecten op de vruchtbaarheid waargenomen. In een onderzoek naar de pre- en postnatale ontwikkeling werden een licht verlengde duur van de dracht, een verlaagd aantal implantatieplaatsen en een lager aantal geboren jongen waargenomen. Bij de jongen werden een lager gemiddeld initieel geboortegewicht en een korte periode van een lagere gemiddelde lichaamsgewichttoename gezien. Bij zogende ratten werden ruxolitinib en/of zijn metaboliëten in de melk uitgescheiden in een concentratie die 13 keer hoger was dan de plasmaconcentratie bij het moederdier. Ruxolitinib was niet mutageen of clastogeen. Ruxolitinib was niet carcinogeen in het Tg.rasH2-transgene-muizenmodel.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Propyleenglycol (E 1520)
Watervrij citroenzuur
Methylparahydroxybenzoesaat (E 218)
Propylparahydroxybenzoesaat (E 216)
Sucralose (E 955)
Gedroogde aardbeiensmaak
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Na opening binnen 60 dagen gebruiken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Jakavi drank is verkrijgbaar in amberkleurige glazen flessen van 70 ml met een witte polypropyleen kindveilige schroefdoop. De verpakkingen bevatten één fles van 60 ml drank, twee polypropyleen doseerspuiten voor orale toediening van 1 ml en één flesadapter van polypropyleen met lage dichtheid. De doseerspuiten voor orale toediening zijn uitgerust met O-ringen en bedrukt met 0,1 ml maatstrepen.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/773/017

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 augustus 2012

Datum van laatste verlenging: 24 april 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

13 januari 2025

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.