

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Jakavi® 5 mg Tabletten  
Jakavi® 10 mg Tabletten  
Jakavi® 15 mg Tabletten  
Jakavi® 20 mg Tabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### Jakavi 5 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 5 mg Ruxolitinib (als Phosphat).

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 71,45 mg Lactose-Monohydrat.

### Jakavi 10 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 10 mg Ruxolitinib (als Phosphat).

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 142,90 mg Lactose-Monohydrat.

### Jakavi 15 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 15 mg Ruxolitinib (als Phosphat).

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 214,35 mg Lactose-Monohydrat.

### Jakavi 20 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 20 mg Ruxolitinib (als Phosphat).

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 285,80 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

### Jakavi 5 mg Tabletten

Runde gewölbte, weiße bis fast weiße Tabletten mit einem Durchmesser von ca. 7,5 mm. Auf der einen Seite ist „NVR“ und auf der anderen Seite „L5“ eingeprägt.

### Jakavi 10 mg Tabletten

Runde gewölbte, weiße bis fast weiße Tabletten mit einem Durchmesser von ca. 9,3 mm. Auf der einen Seite ist „NVR“ und auf der anderen Seite „L10“ eingeprägt.

### Jakavi 15 mg Tabletten

Ovale gewölbte, weiße bis fast weiße Tabletten mit einer Größe von ca. 15,0 x 7,0 mm. Auf der einen Seite ist „NVR“ und auf der anderen Seite „L15“ eingeprägt.

### Jakavi 20 mg Tabletten

Längliche gewölbte, weiße bis fast weiße Tabletten mit einer Größe von ca. 16,5 x 7,4 mm. Auf der einen Seite ist „NVR“ und auf der anderen Seite „L20“ eingeprägt.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Myelofibrose (MF)

Jakavi ist angezeigt für die Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose (auch bekannt als chronische idiopathische Myelofibrose), Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose.

#### Polycythaemia vera (PV)

Jakavi ist angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxycarbamid sind.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Eine Behandlung mit Jakavi sollte nur durch einen Arzt, der Erfahrung mit der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs hat, eingeleitet werden.

Vor Beginn der Therapie mit Jakavi muss ein großes Blutbild, einschließlich eines Differentialblutbildes der weißen Blutkörperchen, durchgeführt werden.

Ein großes Blutbild, einschließlich eines Differentialblutbildes der weißen Blutkörperchen, sollte alle 2 bis 4 Wochen durchgeführt werden bis die Doseinstellung beendet ist, und anschließend jeweils dann, wenn klinisch erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

#### Dosierung

##### Anfangsdosis

Die empfohlene Anfangsdosis von Ruxolitinib bei MF beträgt 15 mg zweimal täglich bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl zwischen 100.000/mm<sup>3</sup> und 200.000/mm<sup>3</sup> und zweimal täglich 20 mg bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl >200.000/mm<sup>3</sup>. Die empfohlene Anfangsdosis von Ruxolitinib bei PV beträgt 10 mg oral zweimal täglich.

Es liegen begrenzte Informationen zur Empfehlung einer Anfangsdosis bei Patienten vor, deren Thrombozytenzahl zwischen 50.000/mm<sup>3</sup> und <100.000/mm<sup>3</sup> liegt. Die empfohlene maximale Anfangsdosis beträgt bei diesen Patienten 5 mg zweimal täglich. Die Dosisanpassung sollte bei den Patienten mit Vorsicht erfolgen.

##### Dosisanpassungen

Dosisanpassungen sollten nach Sicherheit und Wirksamkeit erfolgen. Bei einer Thrombozytenzahl von weniger als 50.000/mm<sup>3</sup> oder einer absoluten Neutrophilenzahl von weniger als 500/mm<sup>3</sup> sollte die Behandlung unterbrochen werden. Auch bei PV sollte die Behandlung unterbrochen werden, wenn der Hämoglobinwert unter 8 g/dl liegt. Nach Anstieg der Blutzellzahlen über diese Werte kann die Dosierung mit 5 mg zweimal täglich fortgesetzt und unter sorgfältiger Überwachung des Blutbildes, einschließlich eines Differentialblutbildes der weißen Blutkörperchen, schrittweise erhöht werden.

Wenn die Thrombozytenzahl unter 100.000/mm<sup>3</sup> fällt, sollte eine Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden, um eine Unterbrechung der Dosierung aufgrund einer Thrombozytopenie zu vermeiden. Auch bei PV sollte eine Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden, wenn der Hämoglobinwert unter 12 g/dl sinkt; eine Dosisreduktion wird bei einem Absinken des Hämoglobinwerts unter 10 g/dl empfohlen.

Bei unzureichender Wirksamkeit und ausreichenden Blutzellzahlen kann die Dosis um maximal 5 mg zweimal täglich, bis zur maximalen Dosis von 25 mg zweimal täglich, erhöht werden.

Die Anfangsdosis sollte innerhalb der ersten vier Behandlungswochen nicht erhöht werden und danach höchstens in 2-wöchigen Intervallen.

Die maximale Dosis von Ruxolitinib beträgt 25 mg zweimal täglich.

#### Dosisanpassungen bei gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A4-Hemmern oder Fluconazol

Wenn Ruxolitinib zusammen mit starken CYP3A4-Hemmern oder dualen Inhibitoren von CYP2C9- und CYP3A4-Enzymen (z. B. Fluconazol) gegeben wird, sollte die Einzeldosis von Ruxolitinib, die zweimal täglich gegeben wird, um etwa 50% verringert werden (siehe Abschnitt 4.5). Die gleichzeitige Anwendung von Ruxolitinib mit Fluconazol-Dosen von mehr als 200 mg täglich ist zu vermeiden.

Während der Behandlung mit starken CYP3A4-Hemmern oder dualen Inhibitoren von CYP2C9- und CYP3A4-Enzymen wird eine häufigere Überwachung (z. B. zweimal wöchentlich) der hämatologischen Parameter sowie der klinischen Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen, die mit Ruxolitinib im Zusammenhang stehen, empfohlen.

#### Besondere Patientenpopulationen

##### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter oder moderater Nierenfunktionsstörung ist keine spezifische Dosisanpassung notwendig.

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance weniger als 30 ml/min) sollte die auf der Thrombozytenzahl basierende empfohlene Anfangsdosis für MF-Patienten, die zweimal täglich gegeben wird, um etwa 50% verringert werden. Die empfohlene Anfangsdosis für PV-Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung beträgt 5 mg zweimal täglich. Patienten sollten während der Behandlung mit Ruxolitinib in Bezug auf die Sicherheit und Wirksamkeit sorgfältig überwacht werden.

Zur Bestimmung der besten Dosierungsmöglichkeiten bei Hämodialyse-Patienten mit Nierenerkrankungen im Endstadium (ESRD) liegen begrenzte Daten vor. Auf den verfügbaren Daten basierende pharmakokinetische/pharmakodynamische Simulationen zu dieser Population weisen darauf hin, dass bei MF-Hämodialyse-Patienten mit ESRD nur am Tag der Dialyse eine Einzeldosis von 15 bis 20 mg oder zwei Dosen mit jeweils 10 mg im Abstand von 12 Stunden nach Beendigung der Dialyse gegeben werden sollten. Eine Einzeldosis von 15 mg wird bei MF-Patienten mit einer Thrombozytenzahl zwischen 100.000/mm<sup>3</sup> und 200.000/mm<sup>3</sup> empfohlen. Eine Einzeldosis von 20 mg oder die Gabe von zwei Dosen mit jeweils 10 mg im Abstand von 12 Stunden wird bei MF-Patienten mit einer Thrombozytenzahl >200.000/mm<sup>3</sup> empfohlen. Diese Dosen (Einzelgabe oder Gabe von zwei Dosen mit jeweils 10 mg im Abstand von 12 Stunden) sollten nur an Dialysetagen nach der Dialysesitzung gegeben werden.

Als Anfangsdosis wird bei PV für Hämodialyse-Patienten mit ESRD eine Einzeldosis von 10 mg oder zwei Dosen mit jeweils 5 mg im Abstand von 12 Stunden empfohlen; diese Dosen sollten nach der Dialysesitzung und nur an Dialysetagen gegeben werden. Diese Dosierungsempfehlungen basieren auf Simulationen und jede Dosismodifikation bei ESRD hat unter nachfolgender sorgfältiger Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit bei den einzelnen Patienten zu erfolgen. Es liegen keine Daten für die Dosierung von Patienten vor, die sich einer Peritonealdialyse oder einer kontinuierlichen venovenösen Hämofiltration unterziehen (siehe Abschnitt 5.2).

##### *Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit jeglicher Leberfunktionsstörung sollte die auf der Thrombozytenzahl basierende empfohlene Anfangsdosis, die zweimal täglich gegeben wird, um etwa 50% verringert werden. Nachfolgende Dosen sollten anhand einer sorgfältigen Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit angepasst werden. Bei Patienten, bei denen eine Leberfunktionsstörung festgestellt wird, während sie Ruxolitinib erhalten, sollte wenigstens alle ein bis zwei Wochen innerhalb der ersten

6 Behandlungswochen nach Beginn der Therapie mit Ruxolitinib und nach Stabilisierung der Leberfunktion und der Blutwerte, wie klinisch angezeigt, ein großes Blutbild, einschließlich eines Differentialblutbildes der weißen Blutkörperchen, gemacht werden. Die Ruxolitinib-Dosis kann angepasst werden, um das Risiko einer Zytopenie zu verringern.

#### *Ältere Patienten (≥65 Jahre)*

Bei älteren Patienten werden keine zusätzlichen Dosisanpassungen empfohlen.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Jakavi bei Kindern und Jugendlichen im Alter von bis zu 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.1).

#### Beenden der Behandlung

Die Behandlung sollte fortgesetzt werden, solange der Nutzen das Risiko überwiegt. Dennoch sollte die Behandlung nach 6 Monaten beendet werden, falls es zu keiner Reduktion der Milzgröße oder Verbesserung der Symptome seit dem Beginn der Therapie gekommen ist.

Für Patienten, die eine gewisse Verbesserung der klinischen Symptomatik zeigen, wird empfohlen, die Therapie mit Ruxolitinib zu beenden, wenn sie eine Vergrößerung der Milzlänge von 40% im Vergleich zur Ausgangsgröße (entspricht ungefähr einer 25%igen Zunahme des Milzvolumens) erleiden und nicht länger eine spürbare Verbesserung der krankheitsbedingten Symptome festzustellen ist.

#### Art der Anwendung

Jakavi wird oral mit oder ohne Nahrung eingenommen.

Wenn eine Dosis vergessen wurde, soll der Patient nicht die doppelte Dosis einnehmen, sondern die nächste regulär verschriebene Dosis einnehmen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwangerschaft und Stillzeit.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Myelosuppression

Die Behandlung mit Jakavi kann hämatologische Nebenwirkungen, einschließlich Thrombozytopenie, Anämie und Neutropenie, verursachen. Vor Einleitung der Therapie mit Jakavi muss eine Bestimmung des großen Blutbildes, einschließlich eines Differentialblutbildes der weißen Blutkörperchen, durchgeführt werden. Die Behandlung sollte bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl von weniger als  $50.000/\text{mm}^3$  oder einer absoluten Neutrophilenzahl von weniger als  $500/\text{mm}^3$  unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit niedriger Thrombozytenzahl ( $<200.000/\text{mm}^3$ ) zu Beginn der Therapie wurde eine höhere Wahrscheinlichkeit beobachtet, dass sich im Laufe der Behandlung eine Thrombozytopenie entwickelt.

Eine Thrombozytopenie ist im Allgemeinen reversibel und wird generell durch eine Reduzierung der Dosis oder ein vorübergehendes Absetzen von Jakavi gehandhabt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Allerdings können Thrombozytentransfusionen, falls klinisch angezeigt, erforderlich sein.

Patienten, die eine Anämie entwickeln, benötigen gegebenenfalls Bluttransfusionen. Bei Patienten, die

eine Anämie entwickeln, kann auch eine Dosisanpassung oder Unterbrechung der Dosis in Erwägung gezogen werden.

Patienten mit einem Hämoglobin-Wert unter 10,0 g/dl zu Beginn der Behandlung haben im Vergleich zu Patienten mit einem höheren Hämoglobin-Ausgangswert ein höheres Risiko, einen Hämoglobin-Wert unter 8,0 g/dl während der Behandlung zu entwickeln (79,3% versus 30,1%). Für Patienten mit einem Hämoglobin-Ausgangswert unter 10,0 g/dl wird eine häufigere Überwachung der hämatologischen Parameter und der klinischen Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen, die mit Jakavi im Zusammenhang stehen, empfohlen.

Eine Neutropenie (absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten <500) war im Allgemeinen reversibel und wurde durch ein vorübergehendes Absetzen von Jakavi gehandhabt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Das große Blutbild sollte, wie klinisch angezeigt, überwacht und die Dosis nach Bedarf entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

### Infektionen

Schwerwiegende bakterielle, mykobakterielle, fungale, virale und andere opportunistische Infektionen sind bei Patienten, die mit Jakavi behandelt wurden, aufgetreten. Patienten sollten bezüglich des Risikos der Entwicklung schwerwiegender Infektionen untersucht werden. Ärzte sollten Patienten, die Jakavi erhalten, sorgfältig auf Anzeichen oder Symptome von Infektionen beobachten und unverzüglich entsprechende Behandlungsmaßnahmen einleiten. Die Behandlung mit Jakavi sollte erst nach dem Abklingen aktiver schwerwiegender Infektionen begonnen werden.

Bei Patienten, die Jakavi erhielten, wurde über Tuberkulose berichtet. Vor Behandlungsbeginn sollten die Patienten entsprechend der lokalen Empfehlungen auf eine aktive oder inaktive („latente“) Tuberkulose untersucht werden. Dies kann gegebenenfalls die Anamnese, mögliche frühere Kontakte mit einer Tuberkulose und/oder geeignete Untersuchungen wie Röntgenaufnahmen der Lunge, Tuberkulin-Test und/oder einen Interferon-Gamma-Release-Assay beinhalten. Verordnende Ärzte werden auf das Risiko falsch negativer Ergebnisse von Tuberkulin-Hauttests, vor allem bei schwerkranken Patienten oder bei Patienten mit beeinträchtigtem Immunsystem, hingewiesen.

Anstiege der Hepatitis-B-Viruslast (HBV-DNA-Titer), mit und ohne assoziierte Erhöhungen der Alanin-Aminotransferase und Aspartat-Aminotransferase, wurden bei Patienten mit chronischen HBV-Infektionen, die mit Jakavi behandelt wurden, berichtet. Die Wirkung von Jakavi auf die Virusreplikation bei Patienten mit chronischer HBV-Infektion ist nicht bekannt. Patienten mit chronischer HBV-Infektion sollten den klinischen Leitlinien entsprechend behandelt und überwacht werden.

### Herpes zoster

Ärzte sollten Patienten über frühe Anzeichen und Symptome einer Herpes-zoster-Infektion aufklären und ihnen anraten, sich umgehend behandeln zu lassen.

### Progressive multifokale Leukenzephalopathie

Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) wurde bei der Behandlung mit Jakavi berichtet. Ärzte sollten besonders auf Symptome achten, die auf eine PML hinweisen, welche Patienten nicht wahrnehmen könnten (z. B. kognitive, neurologische oder psychiatrische Symptome oder Anzeichen). Patienten sollten auf jegliche dieser neuen oder sich verschlechternden Symptome oder Anzeichen überwacht werden und falls solche Symptome/Anzeichen auftreten, sollte eine Überweisung an einen Neurologen und geeignete diagnostische Maßnahmen für PML in Erwägung gezogen werden. Sollte der Verdacht einer PML bestehen, muss die weitere Einnahme von Jakavi unterbrochen werden, bis eine PML ausgeschlossen wurde.

## Nicht-melanozytärer Hautkrebs

Nicht-melanozytäre Hautkrebserkrankungen (NMSC), einschließlich Basalzell-, Plattenepithel- und Merkelzellkarzinom, wurden bei mit Ruxolitinib behandelten Patienten berichtet. Die meisten dieser Patienten wiesen eine längere Behandlung mit Hydroxycarbamid und ein vorheriges NMSC oder prämaligne Hautläsionen in der Anamnese auf. Ein Kausalzusammenhang mit Ruxolitinib wurde nicht nachgewiesen. Eine regelmäßige Hautuntersuchung wird für Patienten mit erhöhtem Hautkrebsrisiko empfohlen.

## Lipidanomalien/-erhöhungen

Die Behandlung mit Jakavi wurde mit Anstiegen der Lipidparameter, einschließlich Gesamtcholesterin, HDL(*high-density lipoprotein*)-Cholesterin, LDL(*low-density lipoprotein*)-Cholesterin und Triglyceriden, in Verbindung gebracht. Die Überwachung der Serumlipide und die Behandlung von Dyslipidämie gemäß klinischer Leitlinien werden empfohlen.

## Besondere Patientenpopulationen

### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte die Anfangsdosis von Jakavi verringert werden. Bei Dialyse-Patienten mit Nierenerkrankungen im Endstadium sollte die Anfangsdosis bei MF-Patienten von der Thrombozytenzahl abhängig gemacht werden (siehe Abschnitt 4.2). Folgende Dosen (Einzeldosis von 20 mg oder Gabe von zwei Dosen mit jeweils 10 mg im Abstand von 12 Stunden bei MF-Patienten; Einzeldosis von 10 mg oder Gabe von zwei Dosen mit jeweils 5 mg im Abstand von 12 Stunden bei PV-Patienten) sollten nur an den Dialysetagen nach jeder Dialysesitzung gegeben werden. Weitere Dosisanpassungen sollten unter sorgfältiger Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit erfolgen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

### *Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung sollte die Anfangsdosis von Jakavi um etwa 50% verringert werden. Weitere Dosisanpassungen sollten von der Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels abhängig gemacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

## Wechselwirkungen

Wenn Jakavi zusammen mit starken CYP3A4-Hemmern oder dualen Inhibitoren von CYP3A4- und CYP2C9-Enzymen (z. B. Fluconazol) gegeben wird, sollte die Einzeldosis von Jakavi, die zweimal täglich gegeben wird, um etwa 50% verringert werden (zur Häufigkeit der Überwachung siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Jakavi mit zytoreduktiven Therapien oder hämatopoetischen Wachstumsfaktoren wurde nicht untersucht. Die Sicherheit und Wirksamkeit dieser gleichzeitigen Anwendungen sind nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.5).

## Absetzreaktionen

Nach Unterbrechung oder Absetzen der Behandlung mit Jakavi kann es etwa innerhalb einer Woche zu einem erneuten Auftreten von MF-Symptomen kommen. Es existieren Fallberichte von Patienten, die, besonders bei Anwesenheit einer akuten interkurrenten Erkrankung, bei Abbruch der Behandlung mit Jakavi schwerere Ereignisse erlitten. Bisher ist nicht bekannt, ob das abrupte Absetzen von Jakavi zu diesen Ereignissen beigetragen hat. Falls kein sofortiges Absetzen notwendig ist, sollte ein stufenweises Ausschleichen der Jakavi-Dosis in Betracht gezogen werden, auch wenn der Nutzen des Ausschleichens nicht bewiesen ist.

## Sonstige Bestandteile

Jakavi enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Ruxolitinib wird durch Metabolisierung über CYP3A4 und CYP2C9 eliminiert. Folglich können Arzneimittel, die diese Enzyme hemmen, zu einem Anstieg der Exposition mit Ruxolitinib führen.

### Wechselwirkungen, die zu einer Dosisreduktion von Ruxolitinib führen

#### CYP3A4-Inhibitoren

*Starke CYP3A4-Inhibitoren (wie z. B., aber nicht begrenzt auf, Boceprevir, Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Lopinavir/Ritonavir, Ritonavir, Mibefradil, Nefazodon, Nelfinavir, Posaconazol, Saquinavir, Telaprevir, Telithromycin, Voriconazol).*

Bei gesunden Probanden führte die gleichzeitige Anwendung von Ruxolitinib (10 mg als Einzeldosis) mit dem starken CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol zur Erhöhung der  $C_{max}$  und der AUC von Ruxolitinib um 33% bzw. 91% im Vergleich zu einer alleinigen Gabe von Ruxolitinib. Die Halbwertszeit wurde durch die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol von 3,7 auf 6,0 Stunden verlängert.

Wenn Ruxolitinib zusammen mit starken CYP3A4-Hemmern gegeben wird, sollte die Einzeldosis von Ruxolitinib, die zweimal täglich gegeben wird, um etwa 50% verringert werden. Patienten sollten engmaschig (z. B. zweimal wöchentlich) auf Zytopenien überwacht und die Dosis entsprechend der Sicherheit und Wirksamkeit angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### Duale CYP2C9- und CYP3A4-Inhibitoren

Bei gesunden Probanden führte die gleichzeitige Anwendung von Ruxolitinib (10 mg als Einzeldosis) mit dem dualen CYP2C9- und CYP3A4-Inhibitor Fluconazol zur Erhöhung der  $C_{max}$  und der AUC von Ruxolitinib um 47% bzw. 232% im Vergleich zu einer alleinigen Gabe von Ruxolitinib.

Bei der Anwendung von Arzneimitteln, die duale Inhibitoren von CYP2C9- und CYP3A4-Enzymen sind (z. B. Fluconazol), sollte eine 50%ige Dosisreduktion in Betracht gezogen werden. Die gleichzeitige Anwendung von Ruxolitinib mit Fluconazol-Dosen von mehr als 200 mg täglich ist zu vermeiden.

### Enzym-Induktoren

#### CYP3A4-Induktoren (wie z. B., aber nicht beschränkt auf, Avasimib, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifabutin, Rifampin (Rifampicin), Johanniskraut (Hypericum perforatum))

Die Patienten sollten engmaschig überwacht und die Dosis entsprechend der Sicherheit und Wirksamkeit angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei gesunden Probanden, die Ruxolitinib (50 mg als Einzeldosis) nach einer Gabe des starken CYP3A4-Induktors Rifampicin (600 mg täglich über 10 Tage) erhalten haben, war die AUC von Ruxolitinib um 70% niedriger als nach der alleinigen Gabe von Ruxolitinib. Das Vorhandensein von aktiven Ruxolitinib-Metaboliten blieb unverändert. Insgesamt war die pharmakodynamische Aktivität von Ruxolitinib ähnlich. Dies deutet darauf hin, dass aus der CYP3A4-Induktion ein minimaler Effekt auf die Pharmakodynamik resultiert. Dennoch kann das in Verbindung mit der hohen Ruxolitinib-Dosis stehen, resultierend in pharmakodynamischen Effekten nahe  $E_{max}$ . Es ist möglich, dass der individuelle Patient eine Erhöhung der Ruxolitinib-Dosis benötigt, wenn die Behandlung mit einem starken Enzym-Induktor begonnen wird.

## Weiter zu beachtende Wechselwirkungen, mit Einfluss auf Ruxolitinib

### *Schwache bis mäßig wirksame CYP3A4-Inhibitoren (wie z. B., aber nicht beschränkt auf, Ciprofloxacin, Erythromycin, Amprenavir, Atazanavir, Diltiazem, Cimetidin)*

Bei gesunden Probanden führte die gleichzeitige Anwendung von Ruxolitinib (10 mg als Einzeldosis) mit Erythromycin (500 mg zweimal täglich) über vier Tage zu einer Erhöhung der  $C_{max}$  und der AUC von Ruxolitinib um 8% bzw. um 27% im Vergleich mit der alleinigen Gabe von Ruxolitinib.

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Ruxolitinib mit schwachen oder mäßig wirksamen CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Erythromycin) wird keine Dosisanpassung empfohlen. Patienten, die gleichzeitig eine Therapie mit einem mäßig wirksamen CYP3A4-Inhibitor beginnen, sollten dennoch bei Therapiebeginn engmaschig auf Zytopenien überwacht werden.

## Effekte von Ruxolitinib auf andere Arzneimittel

### *Substanzen, die über P-Glykoprotein oder andere Transporter transportiert werden*

Ruxolitinib kann das P-Glykoprotein und das *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP) im Darm hemmen. Daraus resultiert möglicherweise eine erhöhte systemische Exposition von Substraten dieser Transporter, wie Dabigatranetixilat, Ciclosporin, Rosuvastatin und potenziell Digoxin. Zu therapeutischem Drug-Monitoring (TDM) oder klinischer Überwachung dieser betroffenen Substanzen wird geraten.

Es ist möglich, dass die potenzielle Hemmung von P-gp und BCRP im Darm minimiert werden kann, wenn die Zeit zwischen den Anwendungen so lang wie möglich ist.

### *Hämatopoetische Wachstumsfaktoren*

Die gleichzeitige Anwendung von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren und Ruxolitinib wurde nicht untersucht. Es ist nicht bekannt, ob die Inhibition der Janus-assoziierten Kinase (JAK) durch Ruxolitinib die Wirksamkeit hämatopoetischer Wachstumsfaktoren reduziert oder ob die hämatopoetischen Wachstumsfaktoren die Wirkung von Ruxolitinib beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.4).

### *Zytoreduktive Therapien*

Die gleichzeitige Anwendung von zytoreduktiven Therapien und Ruxolitinib wurde nicht untersucht. Die Sicherheit und Wirksamkeit dieser gleichzeitigen Anwendung ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Eine Studie bei gesunden Probanden zeigte, dass Ruxolitinib den Metabolismus des oral eingenommenem CYP3A4-Substrats Midazolam nicht hemmt. Deshalb ist keine Zunahme der Exposition von CYP3A4-Substraten zu erwarten, wenn sie mit Ruxolitinib kombiniert werden. Eine weitere Studie bei gesunden Probanden zeigte, dass Ruxolitinib die Pharmakokinetik eines oralen Kontrazeptivums, das Ethinylestradiol und Levonorgestrel enthält, nicht beeinflusst. Deshalb ist nicht zu erwarten, dass die kontrazeptive Wirkung dieser Kombination bei gleichzeitiger Anwendung von Ruxolitinib beeinträchtigt wird.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Jakavi bei Schwangeren vor.

In Studien an Tieren konnte gezeigt werden, dass Ruxolitinib embryotoxisch und fetotoxisch ist. An Ratten und Kaninchen wurde keine Teratogenität festgestellt. Jedoch war die Expositionsspanne im Vergleich zur höchsten klinischen Dosis gering und aus diesem Grund sind die Ergebnisse von eingeschränkter Bedeutung für den Menschen (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Als Vorsichtsmaßnahme ist die Anwendung von Jakavi während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).



## Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Jakavi eine effektive Methode der Empfängnisverhütung anwenden. Falls eine Schwangerschaft während der Behandlung mit Jakavi auftritt, muss eine individuelle Risiko-Nutzen-Bewertung vorgenommen werden und eine sorgfältige Beratung hinsichtlich des potenziellen Risikos für das ungeborene Kind erfolgen (siehe Abschnitt 5.3).

## Stillzeit

Jakavi darf nicht während der Stillzeit angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3) und deswegen sollte das Stillen mit Behandlungsbeginn beendet werden. Es ist nicht bekannt, ob Ruxolitinib und/oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Die verfügbaren pharmakodynamischen/toxikologischen Daten aus Tierversuchen haben eine Ausscheidung von Ruxolitinib und seiner Metaboliten in die Muttermilch gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

## Fertilität

Es liegen keine Informationen hinsichtlich der Wirkung von Ruxolitinib auf die Fertilität beim Menschen vor. In tierexperimentellen Studien konnten keine Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet werden.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Jakavi hat keinen oder einen zu vernachlässigenden sedierenden Einfluss. Dennoch sollten Patienten, bei denen nach der Einnahme von Jakavi ein Schwindelgefühl auftritt, auf das Führen eines Fahrzeugs oder das Bedienen von Maschinen verzichten.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit wurde anhand der Daten von insgesamt 982 Patienten (mit MF oder PV), die Jakavi in Phase-II- und Phase-III-Studien erhielten, beurteilt.

#### Myelofibrose

In der Randomisierungsphase der beiden pivotalen Studien, COMFORT-I und COMFORT-II, betrug die mediane Dauer der Exposition gegenüber Jakavi 10,8 Monate (Spanne 0,3 bis 23,5 Monate). Die meisten Patienten (68,4%) wurden mindestens 9 Monate lang behandelt. Unter 301 Patienten betrug bei 111 (36,9%) der Ausgangswert der Thrombozytenzahl zwischen 100.000/mm<sup>3</sup> und 200.000/mm<sup>3</sup>, und bei 190 (63,1%) betrug der Ausgangswert der Thrombozytenzahl >200.000/mm<sup>3</sup>.

In diesen klinischen Studien wurde ein Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, unabhängig von der Kausalität, bei 11,3% der Patienten beobachtet.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Thrombozytopenie und Anämie.

Hämatologische Nebenwirkungen (alle *Common Terminology Criteria for Adverse Events* [CTCAE]-Grade) umfassten Anämie (82,4%), Thrombozytopenie (69,8%) und Neutropenie (16,6%).

Anämie, Thrombozytopenie und Neutropenie treten dosisabhängig auf.

Die drei am häufigsten auftretenden nicht-hämatologischen Nebenwirkungen waren Blutergüsse (21,3%), Schwindel (15,3%) und Kopfschmerzen (14,0%).

Die drei am häufigsten auftretenden nicht-hämatologischen Abweichungen bei Laboruntersuchungen waren erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte (27,2%), erhöhte Aspartat-Aminotransferase-Werte (19,9%) und Hypercholesterinämie (16,9%). In klinischen Phase-III-Studien zur MF wurden weder eine Hypercholesterinämie der CTCAE-Grade 3 oder 4, noch erhöhte Aspartat-Aminotransferase-Werte noch erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte des CTCAE-Grads 4 beobachtet.

#### Langzeitsicherheit:

Die Langzeitsicherheitsdaten aus zwei pivotalen Phase-III-Studien wurden für 457 Patienten mit MF untersucht, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, wobei ein Teil der Patienten von Beginn an in den Ruxolitinibarm randomisiert wurde (n=301; Exposition 0,3–68,1 Monate, mediane Exposition 33,4 Monate) und ein Teil der Patienten Ruxolitinib nach dem Cross-over aus dem Kontrollarm erhielt (n=156; Exposition: 0,5–59,8 Monate, mediane Exposition 25,0 Monate). Die kumulative Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse in diesen Studien stieg proportional zur Dauer der Nachbeobachtungszeit an. Gemäß diesen aktualisierten Daten wurde ein Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse bei 27,4% der Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, beobachtet.

#### Polycythaemia vera

Die Sicherheit von Jakavi wurde bei 184 Patienten mit PV in zwei nicht-verblindeten, randomisierten, kontrollierten Studien, nämlich in der Phase-III-Studie RESPONSE und in der Phase-IIIb-Studie RESPONSE 2, beurteilt. Die nachfolgend genannten Nebenwirkungen reflektieren die randomisierten Studienphasen (bis zur Woche 32 für RESPONSE und bis zur Woche 28 für RESPONSE 2) mit einer äquivalenten Exposition gegenüber Ruxolitinib und der besten verfügbaren Therapie (BAT). Die mediane Dauer der Exposition gegenüber Jakavi während der randomisierten Studienphasen betrug 7,85 Monate (Spanne 0,03 bis 7,85 Monate).

Ein Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, unabhängig von der Kausalität, wurde bei 2,2% der Patienten beobachtet.

Hämatologische Nebenwirkungen (alle CTCAE-Grade) umfassten Anämie (40,8%) und Thrombozytopenie (16,8%). Eine Anämie oder Thrombozytopenie der CTCAE-Grade 3 und 4 wurde bei 1,1% bzw. 3,3% der Patienten berichtet.

Die drei am häufigsten auftretenden nicht-hämatologischen Nebenwirkungen waren Schwindel (9,2%), Obstipation (8,7%) und Hypertonie (6,5%).

Die drei am häufigsten auftretenden nicht-hämatologischen Abweichungen bei Laboruntersuchungen (alle CTCAE-Grade), die als Nebenwirkungen identifiziert wurden, waren erhöhte Aspartat-Aminotransferase-Werte (26,1%), erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte (22,3%) und Hypercholesterinämie (20,7%). Diese Abweichungen waren alle von CTCAE-Grad 1 und 2, mit Ausnahme eines erhöhten Alanin-Aminotransferase-Werts des CTCAE-Grads 3.

Die Langzeitsicherheit wurde anhand von Daten aus zwei Phase-III-Studien bewertet, einschließlich der Daten von Patienten, die von Beginn an in den Ruxolitinib-Arm randomisiert wurden (n=184; Exposition 0,03–43,5 Monate, mediane Exposition 18,9 Monate) und von Patienten, die Ruxolitinib nach dem Cross-over aus dem Kontrollarm erhielten (n=149; Exposition: 0,2–33,5 Monate, mediane Exposition 12,0 Monate): Mit längerer Exposition erhöhte sich die Gesamthäufigkeit der unerwünschten Ereignisse, es ergaben sich jedoch keine neuen Erkenntnisse zur Sicherheit. Nach Adjustierung im Hinblick auf die Exposition waren die Raten unerwünschter Ereignisse im Allgemeinen mit denjenigen vergleichbar, die während der vergleichenden Phasen der randomisierten Studien beobachtet wurden.

## Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen in klinischen Studien

Im klinischen Studienprogramm wurde der Schweregrad der Nebenwirkungen entsprechend der CTCAE eingestuft, wobei Grad 1 = leicht, Grad 2 = mittel, Grad 3 = schwer und Grad 4 = lebensbedrohlich bedeutet.

Die Nebenwirkungen in den klinischen Studien (Tabelle 1) sind entsprechend der MedDRA- Organsystemklassen aufgeführt. Innerhalb jeder Organsystemklasse werden die Nebenwirkungen entsprechend ihrer Häufigkeit aufgeführt, wobei die Nebenwirkungen, die am häufigsten vorkommen, zuerst aufgeführt werden. Außerdem wird der entsprechenden Häufigkeitskategorie jeder Nebenwirkung folgende Konvention zugrunde gelegt: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ).

**Tabelle 1 Häufigkeitskategorien der Nebenwirkungen, die in den Phase-III-Studien (COMFORT-I, COMFORT-II, RESPONSE, RESPONSE 2) berichtet wurden**

Nebenwirkung	Häufigkeitskategorie bei MF-Patienten	Häufigkeitskategorie bei PV-Patienten
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		
Harnwegsinfektionen <sup>a,d</sup>	Sehr häufig	Häufig
Pneumonie	Häufig	-
Herpes zoster <sup>a,d</sup>	Häufig	Häufig
Sepsis	Häufig	-
Tuberkulose <sup>c</sup>	Gelegentlich	-
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems<sup>b,d</sup></b>		
Anämie <sup>b</sup>	-	-
CTCAE <sup>c</sup> -Grad 4 (<6,5 g/dl)	Sehr häufig	Gelegentlich
CTCAE <sup>c</sup> -Grad 3 (<8,0 – 6,5 g/dl)	Sehr häufig	Gelegentlich
Alle CTCAE <sup>c</sup> -Grade	Sehr häufig	Sehr häufig
Thrombozytopenie <sup>b</sup>		
CTCAE <sup>c</sup> -Grad 4 (<25.000/mm <sup>3</sup> )	Häufig	Gelegentlich
CTCAE <sup>c</sup> -Grad 3 (50.000 – 25.000/mm <sup>3</sup> )	Häufig	Häufig
Alle CTCAE <sup>c</sup> -Grade	Sehr häufig	Sehr häufig
Neutropenie <sup>b</sup>		
CTCAE <sup>c</sup> -Grad 4 (<500/mm <sup>3</sup> )	Häufig	-
CTCAE <sup>c</sup> -Grad 3 (<1.000 – 500/mm <sup>3</sup> )	Häufig	-

Alle CTCAE <sup>c</sup> -Grade	Sehr häufig	-
Blutung (jede Blutung einschließlich intrakranieller und gastrointestinaler Blutung, Blutergüsse und andere Blutungen)	Sehr häufig	Sehr häufig
Intrakranielle Blutung	Häufig	-
Gastrointestinale Blutung	Häufig	-
Blutergüsse	Sehr häufig	Sehr häufig
Andere Blutung (einschließlich Nasenbluten, postprozedurale Blutung und Hämaturie)	Häufig	Sehr häufig
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		
Gewichtszunahme <sup>a</sup>	Sehr häufig	Häufig
Hypercholesterinämie <sup>b</sup> CTCAE <sup>c</sup> -Grad 1 und 2	Sehr häufig	Sehr häufig
Hypertriglyzeridämie <sup>b</sup> CTCAE <sup>c</sup> -Grad 1	-	Sehr häufig
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		
Schwindel <sup>a</sup>	Sehr häufig	Sehr häufig
Kopfschmerzen <sup>a</sup>	Sehr häufig	-
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		
Flatulenz <sup>a</sup>	Häufig	-
Obstipation <sup>a</sup>	-	Häufig
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>		
Erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte <sup>b</sup>		
CTCAE <sup>c</sup> -Grad 3 (> 5x – 20 x ULN)	Häufig	Gelegentlich
Alle CTCAE <sup>c</sup> -Grade	Sehr häufig	Sehr häufig
Erhöhte Aspartat-Aminotransferase-Werte <sup>b</sup>		
Alle CTCAE <sup>c</sup> -Grade	Sehr häufig	Sehr häufig
<b>Gefäßerkrankungen</b>		
Hypertonie <sup>a</sup>	-	Sehr häufig
<sup>a</sup> Häufigkeit beruht auf Daten zu unerwünschten Ereignissen. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ein Patient mit mehrfachem Vorkommen einer Nebenwirkung (NW) wird innerhalb dieser NW-Kategorie nur einmal gezählt.</li> <li>- Berichtete NWs traten unter Behandlung oder bis zu 28 Tage nach Ende der Behandlung auf.</li> </ul> <sup>b</sup> Häufigkeit beruht auf Laborwerten. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ein Patient mit mehrfachem Vorkommen einer NW wird innerhalb dieser NW-Kategorie nur einmal gezählt.</li> <li>- Berichtete NWs traten unter Behandlung oder bis zu 28 Tage nach Ende der Behandlung auf.</li> </ul> <sup>c</sup> <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 3.0; Grad 1 = leicht, Grad 2 = mittel, Grad 3 = schwer, Grad 4 = lebensbedrohlich</i> <sup>d</sup> Diese NWs werden im Text erläutert. <sup>e</sup> Die Häufigkeit basiert auf allen Patienten, die in klinischen Studien Ruxolitinib erhalten haben (n=4.755).		

Nach Behandlungsabbruch können bei MF-Patienten MF-Symptome, wie z. B. Fatigue, Knochenschmerzen, Fieber, Pruritus, Nachtschweiß, symptomatische Splenomegalie und Gewichtsverlust, erneut auftreten. In klinischen Studien zur MF kehrte der Gesamt-Symptomwert der MF-Symptome innerhalb von 7 Tagen nach Beendigung der Therapie schrittweise wieder bis auf den Ausgangswert zurück (siehe Abschnitt 4.4).

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### Anämie

In klinischen Phase-III-Studien zur MF betrug der mediane Zeitraum bis zum Eintreten der ersten Anämie des CTCAE-Grads 2 oder höher 1,5 Monate. Ein Patient (0,3%) brach die Behandlung aufgrund einer Anämie ab.

Bei Patienten, die Ruxolitinib erhielten, erreichte der mittlere Rückgang des Hämoglobins nach 8 bis 12 Wochen Therapie den Nadir von ungefähr 10 g/Liter unter dem Ausgangswert und erholte sich schrittweise, bis er einen Steady-State erreichte, der ungefähr 5 g/Liter unter dem Ausgangswert lag. Dieses Muster wurde bei Patienten unabhängig davon beobachtet, ob sie während der Therapie eine Transfusion erhalten hatten oder nicht.

In der randomisierten, placebokontrollierten COMFORT-I-Studie erhielten 60,6% der mit Jakavi behandelten MF-Patienten und 37,7% der mit Placebo behandelten MF-Patienten während der randomisierten Behandlung Erythrozytentransfusionen. In der COMFORT-II-Studie betrug der Anteil der Patienten, der Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen erhielt, 53,4% in der Jakavi-Gruppe und 41,1% in der Gruppe mit der besten verfügbaren Therapie.

In der Randomisierungsphase der pivotalen Studien trat eine Anämie weniger häufig bei PV-Patienten als bei MF-Patienten auf (40,8% gegenüber 82,4%). In der PV-Population wurden Ereignisse der CTCAE-Grade 3 und 4 bei 2,7% berichtet, während die Häufigkeit bei MF-Patienten 42,56% betrug.

##### Thrombozytopenie

In den klinischen Phase-III-Studien zur MF betrug der mediane Zeitraum bis zum Einsetzen einer Grad-3- oder Grad-4-Thrombozytopenie bei den entsprechenden Patienten ungefähr 8 Wochen. Die Thrombozytopenie war nach einer Dosisreduktion oder -unterbrechung im Allgemeinen reversibel. Der mediane Zeitraum bis zu einer Erholung der Thrombozytenzahl auf mehr als 50.000/mm<sup>3</sup> lag bei 14 Tagen. Während der Randomisierungsphase wurden 4,7% der Patienten, die Ruxolitinib erhielten, und 4,0% der Patienten in den Kontrollgruppen Thrombozytentransfusionen verabreicht. Ein Behandlungsabbruch aufgrund einer Thrombozytopenie erfolgte bei 0,7% der Patienten, die Ruxolitinib erhielten, und bei 0,9% der Patienten in den Kontrollgruppen. Patienten mit einer Thrombozytenzahl zwischen 100.000/mm<sup>3</sup> und 200.000/mm<sup>3</sup> vor Behandlungsbeginn mit Ruxolitinib litten im Vergleich zu Patienten mit einer Thrombozytenzahl >200.000/mm<sup>3</sup> häufiger an einer Grad-3- oder Grad-4-Thrombozytopenie (64,2% gegenüber 38,5%).

In der Randomisierungsphase der pivotalen Studien war die Rate der Patienten mit einer Thrombozytopenie bei PV-Patienten (16,8%) niedriger als bei MF-Patienten (69,8%). Die Häufigkeit einer schweren Thrombozytopenie (d. h. CTCAE-Grade 3 und 4) war bei PV-Patienten (2,7%) niedriger als bei MF-Patienten (11,6%).

##### Neutropenie

In den klinischen Phase-III-Studien zur MF betrug der mediane Zeitraum bis zum Einsetzen einer Grad-3- oder Grad-4-Neutropenie bei den entsprechenden Patienten 12 Wochen. Während der Randomisierungsphase wurde über ein Aussetzen der Behandlung oder eine Reduktion der Dosis aufgrund einer Neutropenie bei 1,0% der Patienten berichtet und 0,3% der Patienten brachen die Behandlung aufgrund einer Neutropenie ab.

In der Randomisierungsphase der pivotalen Studie mit PV-Patienten wurde eine Neutropenie bei drei Patienten (1,6%) berichtet; einer dieser Patienten entwickelte eine Neutropenie des CTCAE-Grades 4.

### Blutungen

In den pivotalen Phase-III-Studien zur MF wurde über Blutungen (einschließlich intrakranieller und gastrointestinaler Blutergüsse und anderer Blutungen) bei 32,6% der Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden und bei 23,2% der Patienten aus den Kontrollarmen berichtet (Placebo oder beste verfügbare Therapie). Die Häufigkeit von Nebenwirkungen der Grade 3 und 4 war für die mit Ruxolitinib behandelten Patienten und die Patienten aus den Kontrollarmen ähnlich (4,7% gegenüber 3,1%). Die Mehrzahl der Patienten mit Blutungen während der Behandlung berichtete über Blutergüsse (65,3%). Blutergüsse wurden bei Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, im Vergleich mit den Patienten aus den Kontrollarmen häufiger berichtet (21,3% gegenüber 11,6%). Intrakranielle Blutungen wurden bei 1% der Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, und bei 0,9% der Patienten, die eine Referenzbehandlung erhielten, berichtet. Gastrointestinale Blutungen wurden bei 5,0% der Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, im Vergleich zu 3,1% der Patienten, die eine Referenzbehandlung erhielten, berichtet. Andere Blutungen (einschließlich Ereignisse wie Nasenbluten, postprozedurale Blutung und Hämaturie) wurden bei 13,3% der Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, und bei 10,3% der Patienten, die eine Referenzbehandlung erhielten, berichtet.

In der Vergleichsphase der Phase-III-Studien mit PV-Patienten wurde über Blutungen (einschließlich intrakranieller und gastrointestinaler Blutungen, Blutergüsse und anderer Blutungen) bei 16,8% der Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, bei 15,3% der Patienten, die mit der besten verfügbaren Therapie in der RESPONSE-Studie behandelt wurden und bei 12,0% der Patienten, die mit der besten verfügbaren Therapie in der RESPONSE 2-Studie behandelt wurden, berichtet. Blutergüsse wurden bei 10,3% der Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, bei 8,1% der Patienten, die mit der besten verfügbaren Therapie in der RESPONSE-Studie behandelt wurden und bei 2,7% der Patienten, die mit der besten verfügbaren Therapie in der RESPONSE 2-Studie behandelt wurden, berichtet. Keine intrakraniellen oder gastrointestinalen Blutungen wurden bei Patienten, die Ruxolitinib erhielten, berichtet. Ein Patient, der mit Ruxolitinib behandelt wurde, erlitt eine Blutung Grad 3 (postprozedurale Blutung); keine Blutung Grad 4 wurde berichtet. Andere Blutungen (einschließlich Ereignisse wie Nasenbluten, postprozedurale Blutung, Zahnfleischbluten) wurden bei 8,7% der Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, bei 6,3% der Patienten, die mit der besten verfügbaren Therapie in der RESPONSE-Studie behandelt wurden und bei 6,7% der Patienten, die mit der besten verfügbaren Therapie in der RESPONSE 2-Studie behandelt wurden, berichtet.

### Infektionen

In den pivotalen Phase-III-Studien zur MF wurden Infektionen der Harnwege der Grade 3 und 4 bei 1,0% der Patienten, Herpes zoster bei 4,3% der Patienten und Tuberkulose bei 1,0% der Patienten festgestellt. In klinischen Phase-III-Studien wurde bei 3,0% der Patienten über eine Sepsis berichtet. Eine verlängerte Nachbeobachtungszeit der Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, zeigte keine Tendenz zu einem Anstieg der Sepsisrate im Verlauf der Zeit.

In der Randomisierungsphase der pivotalen Studie mit PV-Patienten wurde eine (0,5%) Harnwegsinfektion mit CTCAE-Grad 3 und keine mit Grad 4 berichtet. Die Herpes zoster-Raten waren bei PV-Patienten (4,3%) und bei MF-Patienten (4,0%) ähnlich. Es wurde über eine postherpetische Neuralgie mit CTCAE-Grad 3 bei den PV-Patienten berichtet.

### Erhöhter systolischer Blutdruck

In den pivotalen klinischen Phase-III-Studien zur MF wurde bei 31,5% der Patienten, die mit Jakavi behandelt wurden, im Vergleich zu 19,5% der Patienten in der Kontrollgruppe, bei mindestens einer Visite ein Anstieg des systolischen Blutdrucks um 20 mmHg oder mehr vom Ausgangswert festgehalten. In COMFORT-I (MF-Patienten) war der durchschnittliche Anstieg des systolischen Blutdrucks vom Ausgangswert 0-2 mmHg unter Ruxolitinib im Vergleich zu einem Abfall um 2-5 mmHg im Placeboarm. In COMFORT-II zeigten die Durchschnittswerte kleine Unterschiede zwischen den MF-Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, und den MF-Patienten, die in der Kontrollgruppe behandelt wurden.

In der randomisierten Phase der pivotalen Studie mit PV-Patienten stieg der mittlere systolische

Blutdruck um 0,65 mmHg im Ruxolitinib-Arm, während er im BAT-Arm um 2 mmHg abnahm.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

#### **Österreich**

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

#### **4.9 Überdosierung**

Es ist kein Antidot zur Behandlung einer Überdosierung mit Jakavi bekannt. Einzeldosen von bis zu 200 mg wurden bei vertretbarer akuter Verträglichkeit verabreicht. Bei wiederholter Gabe von höheren als den empfohlenen Dosen kommt es zu verstärkter Myelosuppression einschließlich Leukopenie, Anämie und Thrombozytopenie. Es sollte eine geeignete unterstützende Behandlung durchgeführt werden.

Es ist nicht zu erwarten, dass eine Hämodialyse die Elimination von Ruxolitinib erhöht.

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01XE18

#### Wirkmechanismus

Ruxolitinib ist ein selektiver Hemmer der Janus-assoziierten Kinasen (JAKs) JAK1 und JAK2 (IC<sub>50</sub>-Werte von 3,3 nM bzw. 2,8 nM für JAK1- bzw. JAK2-Enzyme). Diese leiten die Signale einer Reihe von Zytokinen und Wachstumsfaktoren weiter, die für die Hämatopoese und die Immunfunktion wichtig sind.

MF und PV sind myeloproliferative Neoplasien, von denen bekannt ist, dass sie mit einer Dysregulation der JAK1- und JAK2-Signalwege in Verbindung stehen. Es wird angenommen, dass zu den Ursachen der Dysregulation unter anderem hohe Spiegel zirkulierender Zytokine, die den JAK-STAT-Signalweg aktivieren, Gain-of-Function-Mutationen wie z. B. JAK2V617F und die Ausschaltung negativer Kontrollmechanismen gehören. MF-Patienten weisen unabhängig vom JAK2V617F-Mutationsstatus eine Dysregulation der JAK-Signalwege auf. Aktivierende Mutationen in JAK2 (V617F oder Exon 12) liegen bei >95% der PV-Patienten vor.

Ruxolitinib hemmt den JAK-STAT-Signalweg und die Zellproliferation von Zytokin-abhängigen Zellmodellen hämatologischer Malignome, aber auch die Proliferation von Ba/F3-Zellen, die durch die Expression des mutierten JAK2V617F-Proteins Zytokin-unabhängig geworden sind, wobei die IC<sub>50</sub>-Werte im Bereich von 80-320 nM liegen.

## Pharmakodynamische Wirkungen

Ruxolitinib hemmt die zytokininduzierte Phosphorylierung von STAT3 im Vollblut gesunder Probanden und von MF- und PV-Patienten. Ruxolitinib führte 2 Stunden nach der Gabe zu einer maximalen Hemmung der Phosphorylierung von STAT3, welche sowohl bei den gesunden Probanden als auch bei den MF-Patienten nach 8 Stunden fast wieder den Ausgangswert erreichte. Dies deutet darauf hin, dass sich weder die Ausgangssubstanz noch aktive Metaboliten ansammeln.

Erhöhte Ausgangswerte inflammatorischer Marker wie TNF $\alpha$ , IL-6 und CRP, die bei MF-Patienten mit unspezifischen Symptomen assoziiert sind, verringerten sich nach einer Behandlung mit Ruxolitinib. MF-Patienten wurden im Laufe der Behandlung nicht refraktär gegenüber den pharmakodynamischen Effekten von Ruxolitinib. Ähnlich zeigten sich auch bei PV-Patienten erhöhte Ausgangswerte inflammatorischer Marker, die sich nach einer Behandlung mit Ruxolitinib verringerten.

In einer umfassenden QT-Studie mit gesunden Probanden gab es keinen Hinweis auf eine QT/QTc-verlängernde Wirkung von Ruxolitinib bei Einzeldosen bis zu einer supratherapeutischen Dosierung von 200 mg. Dies deutet darauf hin, dass Ruxolitinib keine Wirkung auf die kardiale Repolarisation hat.

## Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

### Myelofibrose

Zwei randomisierte Phase-III-Studien (COMFORT-I und COMFORT-II) wurden mit Patienten durchgeführt, die an MF (primäre MF, Post-Polycythaemia-vera-MF oder Post-Essentielle-Thrombozythämie-MF) erkrankt waren. In beiden Studien hatten Patienten eine tastbare Vergrößerung der Milz mindestens 5 cm unterhalb des Rippenbogens und ein intermediäres Risiko 2 oder hohes Risiko entsprechend der Konsensus-Kriterien der *International Working Group* (IWG). Die Anfangsdosis von Jakavi war abhängig von der Thrombozytenzahl.

COMFORT-I war eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie mit 309 Patienten, die auf eine verfügbare Therapie nicht ansprachen oder für diese nicht in Frage kamen. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil an Patienten, bei denen eine auf den Ausgangswert bezogene Reduktion des Milzvolumens um  $\geq 35\%$  in Woche 24, gemessen mit Magnetresonanztomographie (MRT) oder Computertomographie (CT), erreicht wurde.

Sekundäre Endpunkte waren die Dauer der Erhaltung der Reduktion des Milzvolumens um  $\geq 35\%$ , bezogen auf den Ausgangswert, der Anteil an Patienten, bei denen bis Woche 24 eine auf den Ausgangswert bezogene Reduzierung des Gesamt-Symptomwertes um  $\geq 50\%$  sowie Änderungen des Gesamt-Symptomwertes (ermittelt mit dem modifizierten *MF Symptom Assessment Form* (MFSAF) Tagebuch v2.0) gemessen wurden, und das Gesamtüberleben.

COMFORT-II war eine nicht-verblindete, randomisierte Studie mit 219 Patienten. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 zu einer Behandlung mit Ruxolitinib im Vergleich mit der besten verfügbaren Therapie randomisiert. In der Gruppe mit der besten verfügbaren Therapie erhielten 47% der Patienten Hydroxycarbamid und 16% der Patienten erhielten Glukokortikoide. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil an Patienten, bei denen in Woche 48 eine auf den Ausgangswert bezogene Reduktion des Milzvolumens um  $\geq 35\%$ , gemessen mit MRT oder CT, erreicht wurde.

Sekundäre Endpunkte waren der Anteil an Patienten, bei denen in Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert eine Reduktion des Milzvolumens um  $\geq 35\%$  erreicht wurde, sowie die Dauer der Erhaltung der Reduktion des Milzvolumens um  $\geq 35\%$  im Vergleich mit dem Ausgangswert.

In COMFORT-I und COMFORT-II waren sowohl die Demographie der Patienten zu Studienbeginn als auch die Krankheitsmerkmale zwischen den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar.



**Tabelle 2 Prozentualer Anteil der Patienten mit einer auf den Ausgangswert bezogenen Reduktion des Milzvolumens von  $\geq 35\%$  in Woche 24 in COMFORT-I und in Woche 48 in COMFORT-II (ITT)**

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Jakavi (N=155)	Placebo (N=153)	Jakavi (N=144)	beste verfügbare Therapie (N=72)
Zeitpunkt	Woche 24		Woche 48	
Anzahl (%) der Patienten mit einer Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$	65 (41,9)	1 (0,7)	41 (28,5)	0
95%-Konfidenz-Intervall	34,1; 50,1	0; 3,6	21,3; 36,6	0,0; 5,0
p-Wert	<0,0001		<0,0001	

Ein signifikant größerer Anteil der Patienten in der Jakavi-Gruppe erreichte im Vergleich mit dem Ausgangswert eine Reduktion des Milzvolumens um  $\geq 35\%$  (Tabelle 2), unabhängig davon, ob eine JAK2V617F-Mutation vorlag oder an welchem Subtyp der Krankheit (primäre MF, Post-Polycythaemia-vera-MF, Post-Essentielle-Thrombozythämie-MF) der Patient erkrankt war.

**Tabelle 3 Prozentualer Anteil der Patienten mit einer auf den Ausgangswert bezogenen Reduktion des Milzvolumens von  $\geq 35\%$  nach JAK-Mutationsstatus (Safety Set)**

	COMFORT-I				COMFORT-II			
	Jakavi		Placebo		Jakavi		beste verfügbare Therapie	
	positiv (N=113) n (%)	negativ (N=40) n (%)	positiv (N=121) n (%)	negativ (N=27) n (%)	positiv (N=110) n (%)	negativ (N=35) n (%)	positiv (N=49) n (%)	negativ (N=20) n (%)
Anzahl (%) der Patienten mit einer Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$	54 (47,8)	11 (27,5)	1 (0,8)	0	36 (32,7)	5 (14,3)	0	0
Zeitpunkt	nach 24 Wochen				nach 48 Wochen			

Die Wahrscheinlichkeit für ein anhaltendes Ansprechen des Milzvolumens (Reduktion um  $\geq 35\%$ ) unter einer Behandlung mit Jakavi für mindestens 24 Wochen lag bei 89% in COMFORT-I und bei 87% in COMFORT-II; bei 52% der Patienten in COMFORT-II wurde ein Ansprechen der Milz für mindestens 48 Wochen beibehalten.

In COMFORT-I erreichten 45,9% der Patienten in der Jakavi-Gruppe in Woche 24 eine auf den Ausgangswert bezogene Verbesserung von  $\geq 50\%$  des Gesamt-Symptomwertes (ermittelt mit Hilfe des MFSAF-Tagebuchs v2.0) im Vergleich zu 5,3% in der Placebo-Gruppe ( $p < 0,0001$  im Chi-Quadrat-Test). In Woche 24 betrug die mittlere Änderung des allgemeinen Gesundheitszustands-Wertes (ermittelt über EORTC QLQ-C30) +12,3 unter Jakavi und -3,4 unter Placebo ( $p < 0,0001$ ).

In COMFORT-I lag, nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 34,3 Monaten, die Sterberate bei Patienten, die in den Ruxolitinibarm randomisiert wurden, bei 27,1% gegenüber 35,1% bei Patienten, die in den Placeboarm randomisiert wurden; HR 0,687; 95%-KI 0,459-1,029;  $p = 0,0668$ .

In COMFORT-I lag, nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 61,7 Monaten, die Sterberate bei Patienten, die in den Ruxolitinibarm randomisiert wurden, bei 44,5% (69 von 155 Patienten) gegenüber 53,2% (82 von 154) bei Patienten, die in den Placeboarm randomisiert wurden. Das

Sterberisiko im Ruxolitinibarm war im Vergleich zum Placeboarm um 31% verringert (HR 0,69; 95%-KI 0,50-0,96; p=0,025).

In COMFORT-II lag, nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 34,7 Monaten, die Sterberate bei Patienten, die in den Ruxolitinibarm randomisiert wurden, bei 19,9% gegenüber 30,1% bei Patienten, die in den Behandlungsarm mit der besten verfügbaren Therapie (BAT) randomisiert wurden; HR 0,48; 95%-KI 0,28-0,85; p=0,009. In beiden Studien basierten die niedrigeren Sterberaten, die im Ruxolitinibarm beobachtet wurden, hauptsächlich auf den Ergebnissen, die in den Post-Polycythaemia-vera- und Post-Essentielle-Thrombozythämie-Subgruppen gewonnen wurden.

In COMFORT-II lag, nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 55,9 Monaten, die Sterberate bei Patienten, die in den Ruxolitinibarm randomisiert wurden, bei 40,4% (59 von 146 Patienten) gegenüber 47,9% (35 von 73 Patienten) bei Patienten, die in den Behandlungsarm mit der besten verfügbaren Therapie (BAT) randomisiert wurden. Das Sterberisiko im Ruxolitinibarm war im Vergleich zum BAT-Arm um 33% verringert (HR 0,67; 95%-KI 0,44-1,02; p=0,062).

### Polycythaemia vera

Eine randomisierte, nicht-verblindete, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie (RESPONSE) wurde mit 222 Patienten mit PV durchgeführt, die eine Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber Hydroxycarbamid aufwiesen, definiert anhand der Kriterien, die von der internationalen Arbeitsgruppe des *European LeukemiaNet* (ELN) veröffentlicht wurden. 110 Patienten wurden in den Ruxolitinibarm und 112 Patienten in den Arm mit der besten verfügbaren Therapie (BAT) randomisiert. Die Anfangsdosis Jakavi betrug 10 mg zweimal täglich. Die Dosen wurden dann basierend auf der Verträglichkeit und Wirksamkeit individuell angepasst, mit einer maximalen Dosis von 25 mg zweimal täglich. Die BAT wurde vom Prüfarzt entsprechend den Bedürfnissen eines jeden Patienten ausgewählt und umfasste Hydroxycarbamid (59,5%), Interferon/pegyliertes Interferon (11,7%), Anagrelid (7,2%), Pipobroman (1,8%) und Beobachtung (15,3%).

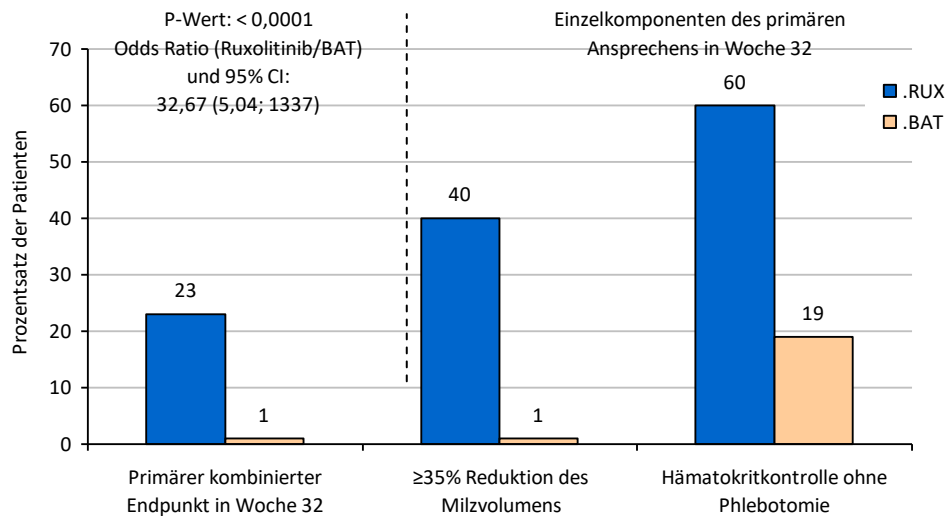
Die demografischen und krankheitsbezogenen Charakteristika zu Studienbeginn waren zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Das mediane Alter betrug 60 Jahre (Spanne 33 bis 90 Jahre). Die Patienten im Ruxolitinibarm hatten die PV-Diagnose seit 8,2 Jahren im Median und hatten zuvor seit circa 3 Jahren im Median Hydroxycarbamid erhalten. Die meisten Patienten (>80%) hatten mindestens zwei Phlebotomien in den letzten 24 Wochen vor der Voruntersuchung erhalten. Vergleichende Daten zum Langzeitüberleben und zur Inzidenz von Krankheitskomplikationen fehlen.

Der primäre kombinierte Endpunkt war der Anteil der Patienten, die sowohl ein Nichtvorliegen der Phlebotomie-Eignung (Hämatokrit-Kontrolle) und eine Reduktion des Milzvolumens um  $\geq 35\%$  gegenüber dem Ausgangswert in Woche 32 erreichten. Die Phlebotomie-Eignung war als ein Hämatokrit-Wert von  $>45\%$  definiert, d. h. mindestens 3 Prozentpunkte höher als der Ausgangs-Hämatokrit-Wert oder ein bestätigter Hämatokrit-Wert von  $>48\%$ , abhängig davon, welcher Wert niedriger war. Die wichtigsten sekundären Endpunkte umfassten den Anteil der Patienten, die den primären Endpunkt erreichten und in Woche 48 progressionsfrei blieben, sowie der Anteil der Patienten, die eine vollständige hämatologische Remission in Woche 32 erreichten.

Die Studie erreichte ihr primäres Studienziel und ein höherer Anteil der Patienten in der Jakavi-Gruppe erreichte den kombinierten primären Endpunkt und jede seiner Einzelkomponenten. Signifikant mehr mit Jakavi behandelte Patienten (23%) erreichten ein primäres Ansprechen ( $p<0,0001$ ), verglichen mit der besten verfügbaren Therapie (BAT) (0,9%). Eine Hämatokrit-Kontrolle wurde bei 60% der Patienten im Jakavi-Arm gegenüber 18,8% im BAT-Arm erreicht und eine Reduktion des Milzvolumens um  $\geq 35\%$  wurde bei 40% der Patienten im Jakavi-Arm gegenüber 0,9% im BAT-Arm erreicht (Abbildung 1).

Auch die beiden wichtigsten sekundären Endpunkte wurden erreicht. Der Anteil der Patienten, die eine vollständige hämatologische Remission erreichten, betrug 23,6% unter Jakavi gegenüber 8,0% unter BAT ( $p=0,0013$ ) und der Anteil der Patienten, die ein dauerhaftes primäres Ansprechen in Woche 48 erreichten, betrug 20% unter Jakavi und 0,9% unter BAT ( $p<0,0001$ ).

**Abbildung 1 Patienten, die den primären Endpunkt und Komponenten des primären Endpunkts in Woche 32 erreichten**



Die Symptomlast wurde mit Hilfe des MPN-SAF-Gesamt-Symptomwertes (TSS) in Form eines elektronischen Patiententagebuchs bewertet, das 14 Fragen umfasste. In Woche 32 erreichten 49% bzw. 64% der mit Ruxolitinib behandelten Patienten eine Reduktion um  $\geq 50\%$  im TSS-14 bzw. TSS-5, verglichen mit nur 5% bzw. 11% der Patienten unter BAT.

Die Wahrnehmung eines Behandlungsnutzens wurde mit Hilfe des Patient Global Impression of Change (PGIC)-Fragebogens gemessen. 66% der mit Ruxolitinib behandelten Patienten gegenüber 19% der mit BAT behandelten Patienten berichteten bereits vier Wochen nach Beginn der Behandlung eine Verbesserung. Die Verbesserung der Wahrnehmung des Behandlungsnutzens war auch in Woche 32 bei mit Ruxolitinib behandelten Patienten höher (78% gegenüber 33%).

Zusätzliche Analysen wurden für die RESPONSE-Studie in Woche 80 nur für den Jakavi-Arm durchgeführt, um die Dauerhaftigkeit des Ansprechens zu untersuchen. In diesem Arm waren 83% der Patienten am Stichtag für die Datenauswertung noch in Behandlung. Von den Patienten, die in Woche 32 ein primäres Ansprechen erreicht hatten, behielten 80% der Patienten ihr Ansprechen für mindestens 48 Wochen ab dem primären Ansprechen bei.

Eine zweite randomisierte, nicht-verblindete, aktiv kontrollierte Phase-IIIb-Studie (RESPONSE 2) wurde mit 149 Patienten mit PV durchgeführt, die eine Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber Hydroxycarbamid aufwiesen, aber keine tastbare Vergrößerung der Milz hatten. Der primäre Endpunkt, der definiert war als der Anteil der Patienten, die eine Hämatokrit-Kontrolle (Nichtvorliegen der Phlebotomie-Eignung) in Woche 28 aufwiesen, wurde erreicht (62,2% im Jakavi-Arm gegenüber 18,7% im BAT-Arm). Der wichtigste sekundäre Endpunkt, der definiert war als der Anteil der Patienten, die eine vollständige hämatologische Remission in Woche 28 aufwiesen, wurde ebenfalls erreicht (23,0% im Jakavi-Arm gegenüber 5,3% im BAT-Arm).

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Jakavi eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung von MF und PV gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Ruxolitinib ist gemäß dem Biopharmazeutischen Klassifizierungssystem (BCS) ein Klasse-I-Molekül mit einem hohen Permeationsvermögen, hoher Löslichkeit und raschen Auflösungsmerkmalen. In klinischen Studien wird Ruxolitinib nach oraler Einnahme rasch resorbiert, wobei die maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) etwa 1 Stunde nach Einnahme erreicht wird. Auf Grundlage einer Massen-Gleichgewichtsstudie beim Menschen wird die orale Resorption von Ruxolitinib als Ruxolitinib oder als Metaboliten, die sich durch einen First-Pass-Effekt bilden, mit 95% oder größer angegeben. Die mittlere  $C_{max}$  von Ruxolitinib und die Gesamtexposition (AUC) erhöhten sich bei Einzeldosen von 5-200 mg proportional. Nach Gabe mit einer fettreichen Mahlzeit kam es zu keinen klinisch relevanten Änderungen in der Pharmakokinetik von Ruxolitinib. Bei Gabe mit einer fettreichen Mahlzeit wurde die mittlere  $C_{max}$  mäßig reduziert (24%), während die mittlere AUC nahezu unverändert blieb (Anstieg um 4%).

### Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen im Steady-State liegt bei MF- und PV-Patienten bei ungefähr 75 Litern. Bei klinisch relevanten Ruxolitinib-Konzentrationen beträgt die Bindung an Plasmaproteine, vor allem Albumin, *in-vitro* bei ungefähr 97%. Eine Ganzkörper-Radiographie-Studie an Ratten zeigte, dass Ruxolitinib die Blut-Hirn-Schranke nicht überwindet.

### Biotransformation

Ruxolitinib wird hauptsächlich über CYP3A4 (>50%), mit zusätzlicher Beteiligung von CYP2C9, metabolisiert. Die Ausgangssubstanz ist die vorherrschende Form im menschlichen Plasma, die etwa 60% des Wirkstoffs im Blutkreislauf darstellt. Zwei aktive Hauptmetaboliten sind im Plasma vorhanden, die 25% bzw. 11% der AUC der Ausgangssubstanz entsprechen. Diese Metaboliten besitzen die Hälfte bis ein Fünftel der auf JAK bezogenen pharmakologischen Aktivität der Ausgangssubstanz. Die Gesamtheit aller aktiven Metaboliten trägt mit 18% zum pharmakodynamischen Gesamteffekt von Ruxolitinib bei. *In-vitro*-Studien zufolge führt Ruxolitinib in klinisch relevanten Konzentrationen zu keiner Hemmung von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 oder CYP3A4 und ist kein potenter Induktor von CYP1A2, CYP2B6 oder CYP3A4. *In-vitro*-Daten weisen darauf hin, dass Ruxolitinib möglicherweise P-gp und BCRP hemmt.

### Elimination

Ruxolitinib wird hauptsächlich durch Metabolisierung eliminiert. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Ruxolitinib beträgt ungefähr 3 Stunden. Nach einer oralen Einzeldosis von [ $^{14}$ C]-markiertem Ruxolitinib bei gesunden erwachsenen Probanden erfolgte die Elimination hauptsächlich durch Metabolisierung, wobei 74% der Radioaktivität im Urin und 22% über die Fäzes ausgeschieden wurden. Weniger als 1% der gesamten ausgeschiedenen Radioaktivität war auf den unveränderten Wirkstoff zurückzuführen.

### Linearität/Nicht-Linearität

Die Dosisproportionalität wurde in Studien mit Einzel- und Mehrfachdosen nachgewiesen.

### Besondere Patientenpopulationen

#### Auswirkungen von Alter, Geschlecht und Rasse

Basierend auf Studien bei gesunden Probanden wurde hinsichtlich des Geschlechts und der Rasse kein relevanter Unterschied in der Pharmakokinetik von Ruxolitinib beobachtet. In einer populationspharmakokinetischen Untersuchung bei MF-Patienten gab es keinen offensichtlichen Zusammenhang zwischen oraler Clearance und Alter oder Rasse der Patienten. Bei MF-Patienten lag die vorhergesagte orale Clearance bei Frauen bei 17,7 l/h und bei Männern bei 22,1 l/h, bei einer

interindividuellen Variabilität von 39%. Auf Grundlage einer populationspharmakokinetischen Untersuchung bei PV-Patienten lag die Clearance bei PV-Patienten bei 12,7 l/h, bei einer interindividuellen Variabilität von 42%, und es gab keinen offensichtlichen Zusammenhang zwischen oraler Clearance und Geschlecht, Alter oder Rasse der Patienten.

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Jakavi bei Kindern und Jugendlichen ist nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.1 „Kinder und Jugendliche“).

#### Nierenfunktionsstörung

Die Nierenfunktion wurde über die MDRD-Formel (*Modification of Diet in Renal Disease*) und das Kreatinin im Urin bestimmt. Nach einer Einzeldosis von 25 mg Ruxolitinib war bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen unterschiedlicher Schweregrade und bei solchen mit normaler Nierenfunktion die Ruxolitinib-Exposition vergleichbar. Allerdings tendierten die AUC-Werte der Ruxolitinib-Metaboliten im Plasma dazu, bei zunehmendem Schweregrad der Nierenfunktionsstörung anzusteigen, und sie waren bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen am deutlichsten erhöht. Es ist nicht bekannt, ob die erhöhte Metaboliten-Exposition ein Sicherheitsbedenken darstellt. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und mit einer Nierenerkrankung im Endstadium wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Die ausschließliche Einnahme an Dialysetagen reduziert die Metaboliten-Exposition, aber auch den pharmakodynamischen Effekt, vor allem an den Tagen zwischen der Dialyse.

#### Leberfunktionsstörung

Nach einer Einzeldosis von 25 mg Ruxolitinib bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen unterschiedlicher Schweregrade war die mittlere AUC für Ruxolitinib bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung im Vergleich mit Patienten mit normaler Leberfunktion um 87%, 28% bzw. 65% erhöht. Es war kein klarer Zusammenhang zwischen der AUC und dem Schweregrad der Leberfunktionsstörung (gemäß Child-Pugh-Kriterien) erkennbar. Die terminale Eliminationshalbwertszeit war bei Patienten mit Leberfunktionsstörung im Vergleich zur Kontrollgruppe mit gesunden Probanden verlängert (4,1-5,0 Stunden gegenüber 2,8 Stunden). Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wird eine Dosisreduzierung von ungefähr 50% empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Ruxolitinib wurde in Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Reproduktionstoxizität und in einer Studie zum kanzerogenen Potenzial untersucht. In Studien mit wiederholter Gabe waren Knochenmark, peripheres Blut und lymphatisches Gewebe Zielorgane der pharmakologischen Wirkung von Ruxolitinib. Bei Hunden wurden Infektionen beobachtet, die im Allgemeinen mit einer Immunsuppression in Verbindung gebracht werden. Im Rahmen einer Telemetrie-Studie an Hunden wurde eine unerwünschte Senkung des Blutdrucks zusammen mit einem Anstieg der Herzfrequenz beobachtet, und in einer respiratorischen Studie an Ratten wurde eine unerwünschte Senkung im Minutenvolumen beobachtet. In den Hunde- und Rattenstudien waren die Dosisgrenzen (basierend auf ungebundenem  $C_{max}$ ), bei denen es zu keinen schädlichen Wirkungen kam, 15,7-fach bzw. 10,4-fach höher als die für den Menschen maximal empfohlene Dosis von 25 mg zweimal täglich. Bei einer Bewertung der neuropharmakologischen Wirkungen von Ruxolitinib wurden keine Effekte beobachtet.

In Studien bei juvenilen Ratten hatte die Verabreichung von Ruxolitinib Auswirkungen auf das Wachstum und die Knochenmaße. Ein vermindertes Knochenwachstum wurde bei Dosen  $\geq 5$  mg/kg/Tag beobachtet, wenn die Behandlung an Tag 7 nach der Geburt begann (vergleichbar mit einem Neugeborenen), und bei  $\geq 15$  mg/kg/Tag, wenn die Behandlung an den Tagen 14 oder 21 nach der Geburt begann (vergleichbar mit einem Kind von 1 bis 3 Jahren). Frakturen und ein vorzeitiges Absterben von Ratten wurden bei Dosen  $\geq 30$  mg/kg/Tag beobachtet, wenn die Behandlung an Tag 7 nach der Geburt begonnen wurde. Basierend auf der freien AUC betrug die Exposition beim NOEL (*no observed adverse effect level*) bei juvenilen Ratten, die bereits an Tag 7 nach der Geburt behandelt wurden, das 0,3-Fache der humantherapeutischen Exposition bei 25 mg zweimal täglich, während

reduziertes Knochenwachstum und Frakturen bei Expositionen auftraten, die dem 1,5- bzw. 13-Fachen der humantherapeutischen Exposition bei 25 mg zweimal täglich entsprachen. Die Auswirkungen waren im Allgemeinen schwerwiegender, wenn die Verabreichung früher nach der Geburt begonnen wurde. Abgesehen von der Knochenentwicklung waren die Auswirkungen von Ruxolitinib bei juvenilen Ratten ähnlich wie bei adulten Ratten. Juvenile Ratten reagieren empfindlicher als adulte Ratten auf die Toxizität von Ruxolitinib.

In Studien am Tier verringerte Ruxolitinib das fetale Gewicht und ließ den post-implantären Verlust ansteigen. An Ratten und Kaninchen konnte kein teratogener Effekt nachgewiesen werden. Jedoch war die Expositionsspanne im Vergleich zur höchsten klinischen Dosis gering und aus diesem Grund sind die Ergebnisse von eingeschränkter Bedeutung für den Menschen. Auswirkungen auf die Fertilität wurden nicht beobachtet. In einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie wurde eine leicht verlängerte Trächtigkeitsdauer, eine reduzierte Zahl an Implantationsorten in der Gebärmutter und eine verringerte Zahl an geborenen Welpen beobachtet. Bei den Welpen wurden ein verringertes durchschnittliches initiales Körpergewicht und eine kurze Phase einer verringerten mittleren Körpergewichtszunahme beobachtet. Bei säugenden Ratten wurden Ruxolitinib und/oder seine Metaboliten mit einer 13-fach höheren Konzentration als in der mütterlichen Plasmakonzentration in die Milch abgegeben. Ruxolitinib war weder mutagen noch klastogen. Ruxolitinib zeigte im transgenen Tg-rasH2-Mausmodell keine kanzerogene Wirkung.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mikrokristalline Cellulose  
Magnesiumstearat  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)  
Povidon (K30)  
Hyprolose (300 - 600 cP)  
Lactose-Monohydrat

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30°C lagern.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/PCTFE/Aluminium-Blisterpackungen mit 14 oder 56 Tabletten oder Bündelpackungen mit 168 (3 Packungen mit je 56) Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen oder Packungstypen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Jakavi 5 mg Tabletten  
EU/1/12/773/004-006

Jakavi 10 mg Tabletten  
EU/1/12/773/014-016

Jakavi 15 mg Tabletten  
EU/1/12/773/007-009

Jakavi 20 mg Tabletten  
EU/1/12/773/010-012

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. August 2012  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. April 2017

## **10. STAND DER INFORMATION**

**05/2019**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.