

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Jakavi® 5 mg/ml Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung zum Einnehmen enthält 5 mg Ruxolitinib (als Phosphat).

60 ml Lösung zum Einnehmen in der Flasche enthalten 300 mg Ruxolitinib (als Phosphat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jeder ml der Lösung zum Einnehmen enthält 150 mg Propylenglycol, 1,2 mg Methyl(4-hydroxybenzoat) und 0,4 mg Propyl(4-hydroxybenzoat) (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen.

Klare, farblose bis hellgelbe Lösung, die einige kleine farblose Partikel oder eine geringe Menge an Bodensatz enthalten kann.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD)

Akute GvHD

Jakavi wird angewendet für die Behandlung von Erwachsenen und von Kindern und Jugendlichen im Alter von 28 Tagen und älter mit akuter Graft-versus-Host-Erkrankung, die unzureichend auf Kortikosteroide oder andere systemische Therapien ansprechen (siehe Abschnitt 5.1).

Chronische GvHD

Jakavi wird angewendet für die Behandlung von Erwachsenen und von Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Monaten und älter mit chronischer Graft-versus-Host-Erkrankung, die unzureichend auf Kortikosteroide oder andere systemische Therapien ansprechen (siehe Abschnitt 5.1).

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 Dosiseinstellung beendet ist, und anschließend jeweils dann, wenn klinisch erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Anfangsdosis

Die empfohlene Anfangsdosis von Jakavi bei akuter oder chronischer Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) ist abhängig vom Alter (siehe Tabellen 1 und 2).

Die Anfangsdosen bei GvHD können entweder als Tabletten für Patienten, die Tabletten

Tabelle 1 Anfangsdosen bei akuter Graft-versus-Host-Erkrankung

Altersgruppe	Anfangsdosis
12 Jahre und älter	10 mg / 2 ml zweimal täglich
6 Jahre bis unter 12 Jahre	5 mg / 1 ml zweimal täglich
28 Tage bis unter 6 Jahre	8 mg/m ² zweimal täglich (siehe Tabelle 3)

Tabelle 2 Anfangsdosen bei chronischer Graft-versus-Host-Erkrankung

Altersgruppe	Anfangsdosis
12 Jahre und älter	10 mg / 2 ml zweimal täglich
6 Jahre bis unter 12 Jahre	5 mg / 1 ml zweimal täglich
6 Monate bis unter 6 Jahre	8 mg/m ² zweimal täglich (siehe Tabelle 3)

Tabelle 3 Volumen der Jakavi Lösung zum Einnehmen (5 mg/ml), die bei Patienten unter 6 Jahren bei einer Anfangsdosis von 8 mg/m² zweimal täglich zu verabreichen ist

Körperoberfläche (KOF) (m ²)		Volumen (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

im Ganzen schlucken können, oder als Lösung zum Einnehmen verabreicht werden.

Die Menge an Jakavi, die bei einer Anfangsdosis von 8 mg/m² zweimal täglich bei Patienten unter 6 Jahren verabreicht werden muss, ist in Tabelle 3 aufgeführt.

Jakavi kann zusätzlich zu Kortikosteroiden und/oder Calcineurin-Inhibitoren (CNI) eingesetzt werden.

Dosisanpassungen

Dosisanpassungen sollten nach Wirksamkeit und Sicherheit erfolgen.

Bei GvHD-Patienten mit Thrombozytopenie, Neutropenie oder erhöhten Gesamtbilirubinwerten nach unterstützender Standardtherapie einschließlich Wachstumsfaktoren, antiinfektiven Therapien und Transfusionen können Dosisreduktionen und vorübergehende Behandlungsunterbrechungen erforderlich sein. Die empfohlene Anfangsdosis für GvHD-Patienten, die zweimal täglich gegeben wird, sollte um etwa 50 % verringert werden. Bei Patienten, die Jakavi in der reduzierten Dosierung nicht vertragen, sollte die Behandlung unterbrochen werden. Tabelle 4 auf Seite 2 enthält detaillierte Dosierungsempfehlungen.

Dosisanpassungen bei gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren oder dualen CYP2C9/3A4-Inhibitoren

Wenn Ruxolitinib zusammen mit starken CYP3A4-Inhibitoren oder dualen Inhibitoren von CYP2C9- und CYP3A4-Enzymen (z. B. Fluconazol) verabreicht wird, sollte die Einzeldosis von Ruxolitinib, die zweimal täglich verabreicht wird, um etwa 50 % verringert werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Die gleichzeitige Anwendung von Ruxolitinib mit Fluconazol-Dosen von mehr als 200 mg täglich sollte vermieden werden.

Besondere Patientenpopulationen
Nierenfunktionsstörung

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

Die empfohlene Anfangsdosis für GvHD-Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance weniger als 30 ml/min), die zweimal täglich gegeben wird, sollte um etwa 50 % verringert werden. Patienten sollten während der Behandlung mit Ruxolitinib in Bezug auf die Sicherheit und Wirksamkeit sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Es liegen keine Daten für GvHD-Patienten mit Nierenerkrankungen im Endstadium (ESRD) vor.

Tabelle 4 Dosierungsempfehlungen während der Behandlung mit Ruxolitinib für GvHD-Patienten mit Thrombozytopenie, Neutropenie oder erhöhten Gesamtbilirubinwerten

Laborparameter	Dosierungsempfehlung
Thrombozytenzahl < 20 × 10 ⁹ /l	Jakavi um eine Dosisstufe reduzieren. Bei Anstieg der Thrombozytenzahl auf ≥ 20 × 10 ⁹ /l innerhalb von sieben Tagen kann die Dosis auf die Anfangsdosis heraufgesetzt werden, anderenfalls reduzierte Dosis beibehalten.
Thrombozytenzahl < 15 × 10 ⁹ /l	Jakavi pausieren bis Thrombozytenzahl ≥ 20 × 10 ⁹ /l, anschließend Behandlung mit einer um eine Stufe niedrigeren Dosis wieder aufnehmen.
Absolute Neutrophilenzahl (ANZ) ≥ 0,5 × 10 ⁹ /l bis < 0,75 × 10 ⁹ /l	Jakavi um eine Dosisstufe reduzieren. Bei ANZ > 1,0 × 10 ⁹ /l Behandlung mit Anfangsdosis wieder aufnehmen.
Absolute Neutrophilenzahl < 0,5 × 10 ⁹ /l	Jakavi pausieren bis ANZ > 0,5 × 10 ⁹ /l, anschließend Behandlung mit einer um eine Stufe niedrigeren Dosis wieder aufnehmen. Bei ANZ > 1,0 × 10 ⁹ /l kann die Gabe der Anfangsdosis wieder aufgenommen werden.
Erhöhtes Gesamtbilirubin, nicht verursacht durch GvHD (keine GvHD der Leber)	> 3,0 bis 5,0 × ULN (<i>upper limit of normal</i> , Oberer Normwert für das Labor): Jakavi mit einer um eine Stufe niedrigeren Dosis fortsetzen bis ≤ 3,0 × ULN.
	> 5,0 bis 10,0 × ULN: Jakavi bis zu 14 Tage lang pausieren bis Gesamtbilirubin ≤ 3,0 × ULN. Bei Gesamtbilirubin ≤ 3,0 × ULN kann die Gabe mit der aktuellen Dosierung wieder aufgenommen werden. Falls der Wert nach 14 Tagen nicht ≤ 3,0 × ULN beträgt, Behandlung mit einer um eine Stufe niedrigeren Dosis wieder aufnehmen.
	> 10,0 × ULN: Jakavi pausieren bis Gesamtbilirubin ≤ 3,0 × ULN, anschließend Behandlung mit einer um eine Stufe niedrigeren Dosis wieder aufnehmen.
Erhöhtes Gesamtbilirubin, verursacht durch GvHD (GvHD der Leber)	> 3,0 × ULN: Jakavi mit einer um eine Stufe niedrigeren Dosis fortsetzen bis Gesamtbilirubin ≤ 3,0 × ULN.

Leberfunktionsstörung

Die Ruxolitinib-Dosis kann angepasst werden, um das Risiko einer Zytopenie zu verringern.

Bei Patienten mit leichter, moderater oder schwerer Leberfunktionsstörung ohne Bezug zur GvHD sollte die Anfangsdosis von Ruxolitinib um 50 % verringert werden (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Patienten mit GvHD-bedingter Leberfunktionsstörung und einem Anstieg des Gesamtbilirubins auf > 3 × ULN sollte das Blutbild häufiger hinsichtlich einer Toxizität überwacht werden und es wird eine Dosisreduktion um eine Dosisstufe empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Bei älteren Patienten werden keine zusätzlichen Dosisanpassungen empfohlen.

Beenden der Behandlung

Bei Patienten mit Ansprechen und nach Absetzen von Kortikosteroiden kann ein Ausschleichen von Jakavi in Erwägung gezogen werden. Es wird eine Dosisreduktion von Jakavi um 50 % alle zwei Monate empfohlen. Bei erneuten Anzeichen oder Symptomen der GvHD während oder nach dem Ausschleichen von Jakavi sollte eine erneute Aufdosierung der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Art der Anwendung

Jakavi wird oral mit oder ohne Nahrung eingenommen.

Es wird empfohlen, dass eine medizinische Fachperson der Betreuungsperson vor Verabreichung der ersten Dosis erklärt, wie die verschriebene tägliche Dosis der Lösung zum Einnehmen zu verabreichen ist.

Es wird empfohlen, die Dosis von Jakavi jeden Tag zum gleichen Zeitpunkt mithilfe der mitgelieferten wiederverwendbaren Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen einzunehmen.

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

Der Patient kann nach der Einnahme der Lösung zum Einnehmen Wasser trinken, um sicherzustellen, dass das Arzneimittel vollständig geschluckt wurde. Wenn der Patient nicht schlucken kann und eine nasogastrale oder gastrale Ernährungssonde gelegt ist, kann die Jakavi Lösung zum Einnehmen über eine nasogastrale oder gastrale Ernährungssonde der Größe von 4 Charrière (oder größer) mit einer Länge von maximal 125 cm verabreicht werden. Die Sonde muss unmittelbar nach Verabreichung der Lösung zum Einnehmen mit Wasser gespült werden.

Hinweise zur Zubereitung finden Sie in der Gebrauchsanweisung am Ende der Packungsbeilage.

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.

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 die Erwägung einer Dosisanpassung oder Behandlungsunterbrechung erforderlich sein.

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 % gegenüber 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 Neutrophilenzahl < 0,5 × 10⁹/l) 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 entspre-

chend 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. Es wird empfohlen, vor Beginn der Behandlung mit Jakavi ein HBV-Screening durchzuführen. 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, sollten 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.

Lipidnomalien/-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.

Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)

In einer großen randomisierten, aktiv kontrollierten Studie zu Tofacitinib (einem anderen JAK-Inhibitor) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ab 50 Jahren mit mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor wurde unter Tofacitinib im Vergleich zu Tumor nekrosefaktor(TNF)-Inhibitoren eine höhere Rate an MACE, definiert als kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt (MI) und nicht tödlicher Schlaganfall, beobachtet.

Bei Patienten, die Jakavi erhielten, wurde über MACE berichtet. Vor der Einleitung oder Fortsetzung einer Therapie mit Jakavi sollten Nutzen und Risiken für den Patienten individuell abgewogen werden, insbesondere bei Patienten ab 65 Jahren, Rauchern oder ehemaligen Langzeitrauchern und Patienten mit einer atherosklerotischen Herz-Kreislauf-Erkrankung in der Vorgeschichte oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren.

Thrombose

In einer großen randomisierten, aktiv kontrollierten Studie zu Tofacitinib (einem anderen JAK-Inhibitor) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ab 50 Jahren mit mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor wurde unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren eine dosisabhängig höhere Rate venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE), einschließlich tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE), beobachtet.

Bei Patienten, die Jakavi erhielten, wurde über tiefe Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) berichtet. Bei Patienten mit MF und PV, die in klinischen Studien mit Jakavi behandelt wurden, waren die Raten für thromboembolische Ereignisse bei den mit Jakavi und in der Kontrollgruppe behandelten Patienten ähnlich.

Vor der Einleitung oder Fortsetzung einer Therapie mit Jakavi sollten Nutzen und Risiken für den Patienten individuell abgewogen werden, insbesondere bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren (siehe auch Abschnitt 4.4 „Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)“).

Patienten mit Symptomen einer Thrombose sollten umgehend untersucht und entsprechend behandelt werden.

Sekundäre primäre Malignome

In einer großen randomisierten, aktiv kontrollierten Studie zu Tofacitinib (einem anderen JAK-Inhibitor) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ab 50 Jahren mit mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor wurde unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren eine höhere Rate an Malignomen, insbesondere Lungenkrebs, Lymphomen und nicht-melanozytarem Hautkrebs (NMSC), beobachtet.

Bei Patienten, die JAK-Inhibitoren, einschließlich Jakavi, erhielten, wurde über Lymphome und andere Malignome berichtet.

Nicht-melanozytäre Hautkrebserkrankungen (NMSC), einschließlich Basalzell-, Plattenepithel- und Merkelzellkarzinom, wurden bei mit Ruxolitinib behandelten Patienten berichtet. Eine regelmäßige Hautuntersuchung wird für Patienten mit erhöhtem Hautkrebsrisiko empfohlen.

Besondere Patientenpopulationen

Nierenfunktionsstörung

Bei GvHD-Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte die Anfangsdosis von Jakavi um etwa 50 % verringert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei GvHD-Patienten mit Leberfunktionsstörung ohne Bezug zur GvHD sollte die An-

fangsdosis von Jakavi um etwa 50 % verringert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

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.

Wechselwirkungen

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

Während der Behandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren 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.

Die gleichzeitige Anwendung von zytoreduktiven Therapien mit Jakavi war mit kontrollierbaren Zytopenien verbunden (für Dosisanpassungen bei Zytopenien siehe Abschnitt 4.2).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Propylenglycol

Dieses Arzneimittel enthält 150 mg Propylenglycol pro ml Lösung zum Einnehmen.

Die gleichzeitige Anwendung mit einem Substrat der Alkoholdehydrogenase – wie Ethanol – kann Nebenwirkungen bei Kindern unter 5 Jahren hervorrufen.

Parahydroxybenzoesäure

Dieses Arzneimittel enthält Methyl(4-hydroxybenzoat) und Propyl(4-hydroxybenzoat), die allergische Reaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen können.

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, Nefinavir, 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-Inhibitoren 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.

Weitere 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 Ruxoliti-

nib 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.

Eine Studie bei gesunden Probanden zeigte, dass Ruxolitinib den Metabolismus des oral eingenommenen 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.

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, 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 zuverlässige Verhütungsmethode 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

Akute GvHD

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in REACH2 (erwachsene und jugendliche Patienten) waren Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie, erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte und erhöhte Aspartat-Aminotransferase-Werte. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen im Pool der pädiatrischen Patienten (Jugendliche aus REACH2 und Kinder und Jugendliche aus REACH4) waren Anämie, Neutropenie, erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte, Hypercholesterinämie und Thrombozytopenie.

Hämatologische Abweichungen bei Laboruntersuchungen, die in REACH2 (erwachsene und jugendliche Patienten) und im Pool der pädiatrischen Patienten (REACH2 und REACH4) als Nebenwirkungen identifiziert wurden, umfassten Thrombozytopenie (85,2 % bzw. 55,1 %), Anämie (75,0 % bzw. 70,8 %) und Neutropenie (65,1 % bzw. 70,0 %). Eine Anämie Grad 3 wurde bei 47,7 % der Patienten in REACH2 und bei 45,8 % der Patienten im pädiatrischen Pool berichtet. Eine Thrombozytopenie Grad 3 und 4 wurde bei 31,3 % bzw. 47,7 % der Patienten in REACH2 und bei 14,6 % bzw. 22,4 % der Patienten im pädiatrischen Pool berichtet. Eine Neutropenie Grad 3 und 4 wurde bei 17,9 % bzw. 20,6 % der Patienten in REACH2 und bei 32,0 % bzw. 22,0 % der Patienten im pädiatrischen Pool berichtet.

Die am häufigsten auftretenden nicht-hämatologischen Nebenwirkungen in REACH2 (erwachsene und jugendliche Patienten) und im Pool der pädiatrischen Patienten

(REACH2 und REACH4) waren Infektion mit dem Cytomegalievirus (CMV; 32,3 % bzw. 31,4 %), Sepsis (25,4 % bzw. 9,8 %), Harnwegsinfektionen (17,9 % bzw. 9,8 %), Hypertonie (13,4 % bzw. 17,6 %) und Übelkeit (16,4 % bzw. 3,9 %).

Die am häufigsten auftretenden nicht-hämatologischen Abweichungen bei Laboruntersuchungen, die als Nebenwirkungen in REACH2 (erwachsene und jugendliche Patienten) und im Pool der pädiatrischen Patienten (REACH2 und REACH4) identifiziert wurden, waren erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte (54,9 % bzw. 63,3 %), erhöhte Aspartat-Aminotransferase-Werte (52,3 % bzw. 50,0 %) und Hypercholesterinämie (49,2 % bzw. 61,2 %). Die meisten waren Grad 1 oder 2, jedoch wurden erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte des Grades 3 bei 17,6 % der Patienten in REACH2 und bei 27,3 % der Patienten im pädiatrischen Pool berichtet.

Ein Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse unabhängig von der Kausalität wurde bei 29,4 % der Patienten in REACH2 und bei 21,6 % der Patienten im pädiatrischen Pool beobachtet.

Chronische GvHD

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in REACH3 (erwachsene und jugendliche Patienten) waren Anämie, Hypercholesterinämie und erhöhte Aspartat-Aminotransferase-Werte. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen im Pool der pädiatrischen Patienten (Jugendliche aus REACH3 und Kinder und Jugendliche aus REACH5) waren Neutropenie, Hypercholesterinämie und erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte.

Hämatologische Abweichungen bei Laboruntersuchungen, die in REACH3 (erwachsene und jugendliche Patienten) und im Pool der pädiatrischen Patienten (REACH3 und REACH5) als Nebenwirkungen identifiziert wurden, umfassten Anämie (68,6 % bzw. 49,1 %), Neutropenie (36,2 % bzw. 59,3 %) und Thrombozytopenie (34,4 % bzw. 35,2 %). Eine Anämie Grad 3 wurde bei 14,8 % der Patienten in REACH3 und bei 17,0 % der Patienten im pädiatrischen Pool berichtet. Eine Neutropenie Grad 3 und 4 wurde bei 9,5 % bzw. 6,7 % der Patienten in REACH3 und bei 17,3 % bzw. 11,1 % der Patienten im pädiatrischen Pool berichtet. Eine Throm-

bozytopenie Grad 3 und 4 wurde bei 5,9 % bzw. 10,7 % der erwachsenen und jugendlichen Patienten in REACH3 und bei 7,7 % bzw. 11,1 % der Patienten im pädiatrischen Pool berichtet.

Die am häufigsten auftretenden nicht-hämatologischen Nebenwirkungen in REACH3 (erwachsene und jugendliche Patienten) und im Pool der pädiatrischen Patienten (REACH3 und REACH5) waren Hypertonie (15,0 % bzw. 14,5 %) und Kopfschmerzen (10,2 % bzw. 18,2 %).

Die am häufigsten auftretenden nicht-hämatologischen Abweichungen bei Laboruntersuchungen, die als Nebenwirkungen in REACH3 (erwachsene und jugendliche Patienten) und im Pool der pädiatrischen Patienten (REACH3 und REACH5) identifiziert wurden, waren Hypercholesterinämie (52,3 % bzw. 54,9 %), erhöhte Aspartat-Aminotransferase-Werte (52,2 % bzw. 45,5 %) und erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte (43,1 % bzw. 50,9 %). Die meisten waren Grad 1 oder 2, jedoch wurden nicht-hämatologische Abweichungen des Grades 3 bei Patienten im pädiatrischen Pool berichtet, und zwar erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte (14,9 %) und erhöhte Aspartat-Aminotransferase-Werte (11,5 %).

Ein Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse unabhängig von der Kausalität wurde bei 18,1 % der Patienten in REACH3 und bei 14,5 % der Patienten im pädiatrischen Pool beobachtet.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Jakavi bei Patienten mit akuter GvHD wurde in der Phase-III-Studie REACH2 und in der Phase-II-Studie REACH4 bewertet. REACH2 umfasste Daten von 201 Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren, die von Beginn an in den Jakavi-Arm randomisiert wurden ($n = 152$), und von Patienten, die Jakavi nach dem Cross-over aus dem Arm mit der besten verfügbaren Therapie (*best available therapy*, BAT) erhielten ($n = 49$). Die mediane Exposition, auf der die Häufigkeitskategorien der Nebenwirkungen basierten, betrug 8,9 Wochen (Spanne 0,3 bis 66,1 Wochen). Im Pool der pädiatrischen Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren (6 Patienten in REACH2 und 45 Patienten in REACH4)

lag die mediane Exposition bei 16,7 Wochen (Spanne 1,1 bis 48,9 Wochen).

Die Sicherheit von Jakavi bei Patienten mit chronischer GvHD wurde in der Phase-III-Studie REACH3 und in der Phase-II-Studie REACH5 bewertet. REACH3 umfasste Daten von 226 Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren, die von Beginn an in den Jakavi-Arm randomisiert wurden ($n = 165$), und von Patienten, die Jakavi nach dem Cross-over aus dem BAT-Arm erhielten ($n = 61$). Die mediane Exposition, auf der die Häufigkeitskategorien der Nebenwirkungen basierten, betrug 41,4 Wochen (Spanne 0,7 bis 127,3 Wochen). Im Pool der pädiatrischen Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren (10 Patienten in REACH3 und 45 Patienten in REACH5) lag die mediane Exposition bei 57,1 Wochen (Spanne 2,1 bis 155,4 Wochen).

Im klinischen Studienprogramm wurde der Schweregrad der Nebenwirkungen entsprechend der CTCAE eingestuft, wobei Grad 1 = leicht, Grad 2 = mittel, Grad 3 = schwer, Grad 4 = lebensbedrohlich oder invalidisierend, Grad 5 = Tod bedeutet.

Die Nebenwirkungen in den klinischen Studien zur akuten und chronischen GvHD (Tabelle 5) sind entsprechend der MedDRA-Organ-systemklassen aufgeführt. Innerhalb jeder Organ-systemklasse 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 ($< 1/10\ 000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Anämie

In den Phase-III-Studien zur akuten (REACH2) und chronischen (REACH3) GvHD wurde eine Anämie (alle Grade) bei 75,0 % bzw. 68,6 % der Patienten und eine Anämie vom CTCAE-Grad 3 bei 47,7 % bzw. 14,8 % der Patienten berichtet. Bei pädiatrischen Patienten mit akuter und chronischer GvHD

Tabelle 5 Häufigkeitskategorien der Nebenwirkungen, die in klinischen Studien zur GvHD berichtet wurden

	Akute GvHD (REACH2)	Akute GvHD (pädiatrischer Pool)	Chronische GvHD (REACH3)	Chronische GvHD (pädiatrischer Pool)
Nebenwirkung	Häufigkeitskategorie	Häufigkeitskategorie	Häufigkeitskategorie	Häufigkeitskategorie
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
CMV-Infektionen	Sehr häufig	Sehr häufig	Häufig	Häufig
CTCAE ³ -Grad ≥ 3	Sehr häufig	Häufig	Häufig	n/a ⁵
Sepsis	Sehr häufig	Häufig	- ⁶	- ⁶
CTCAE-Grad $\geq 3^4$	Sehr häufig	Häufig	- ⁶	- ⁶
Harnwegsinfektionen	Sehr häufig	Häufig	Häufig	Häufig
CTCAE-Grad ≥ 3	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig
BK-Virus-Infektionen	- ⁶	- ⁶	Häufig	Häufig
CTCAE-Grad ≥ 3	- ⁶	- ⁶	Gelegentlich	n/a ⁵

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 6

Fortsetzung der Tabelle

	Akute GvHD (REACH2)	Akute GvHD (pädiatrischer Pool)	Chronische GvHD (REACH3)	Chronische GvHD (pädiatrischer Pool)
Nebenwirkung	Häufigkeitskategorie	Häufigkeitskategorie	Häufigkeitskategorie	Häufigkeitskategorie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Thrombozytopenie ¹	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
CTCAE-Grad 3	Sehr häufig	Sehr häufig	Häufig	Häufig
CTCAE-Grad 4	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Anämie ¹	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
CTCAE-Grad 3	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Neutropenie ¹	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
CTCAE-Grad 3	Sehr häufig	Sehr häufig	Häufig	Sehr häufig
CTCAE-Grad 4	Sehr häufig	Sehr häufig	Häufig	Sehr häufig
Panzytopenie ^{1,2}	Sehr häufig	Sehr häufig	-.6	-.6
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Hypercholesterinämie ¹	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
CTCAE-Grad 3	Häufig	n/a ⁵	Häufig	Häufig
CTCAE-Grad 4	Häufig	n/a ⁵	Gelegentlich	Häufig
Gewichtszunahme	-.6	-.6	Häufig	Häufig
CTCAE-Grad ≥ 3	-.6	-.6	n/a ⁵	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems				
Kopfschmerzen	Häufig	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
CTCAE-Grad ≥ 3	Gelegentlich	n/a ⁵	Häufig	Häufig
Gefäßerkrankungen				
Hypertonie	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
CTCAE-Grad ≥ 3	Häufig	Sehr häufig	Häufig	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Erhöhte Lipasewerte ¹	-.6	-.6	Sehr häufig	Sehr häufig
CTCAE-Grad 3	-.6	-.6	Häufig	Häufig
CTCAE-Grad 4	-.6	-.6	Gelegentlich	Häufig
Erhöhte Amylasewerte ¹	-.6	-.6	Sehr häufig	Sehr häufig
CTCAE-Grad 3	-.6	-.6	Häufig	Häufig
CTCAE-Grad 4	-.6	-.6	Häufig	n/a ⁵
Übelkeit	Sehr häufig	Häufig	-.6	-.6
CTCAE-Grad ≥ 3	Gelegentlich	n/a ⁵	-.6	-.6
Obstipation	-.6	-.6	Häufig	Häufig
CTCAE-Grad ≥ 3	-.6	-.6	n/a ⁵	n/a ⁵
Leber- und Gallenerkrankungen				
Erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte ¹	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
CTCAE-Grad 3	Sehr häufig	Sehr häufig	Häufig	Sehr häufig
CTCAE-Grad 4	Häufig	n/a ⁵	Gelegentlich	Häufig
Erhöhte Aspartat-Aminotransferase-Werte ¹	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
CTCAE-Grad 3	Häufig	Häufig	Häufig	Sehr häufig
CTCAE-Grad 4	n/a ⁵	n/a ⁵	Gelegentlich	n/a ⁵
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				
Erhöhte Kreatinphosphokinasewerte im Blut ¹	-.6	-.6	Sehr häufig	Sehr häufig
CTCAE-Grad 3	-.6	-.6	Häufig	n/a ⁵
CTCAE-Grad 4	-.6	-.6	Häufig	n/a ⁵
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
Erhöhte Kreatininwerte im Blut ¹	-.6	-.6	Sehr häufig	Häufig
CTCAE-Grad 3	-.6	-.6	Häufig	n/a ⁵
CTCAE-Grad 4	-.6	-.6	n/a ⁵	n/a ⁵

¹ Häufigkeit beruht auf neu aufgetretenen oder sich verschlechternden Abweichungen bei Laboruntersuchungen im Vergleich zum Ausgangswert.

² Panzytopenie ist definiert als ein in derselben Laboruntersuchung gleichzeitiges Auftreten eines Hämoglobinspiegels < 100 g/l, einer Thrombozytenzahl < 100 × 10⁹/l und einer Neutrophilenzahl < 1,5 × 10⁹/l (oder einer erniedrigten Zahl von weißen Blutkörperchen des Grades 2, wenn die Neutrophilenzahl nicht bestimmt wurde)

³ CTCAE Version 4.03

⁴ Sepsis vom Grad ≥ 3 umfasst 20 (10%) Ereignisse vom Grad 5 in REACH2. Im pädiatrischen Pool gab es keine Ereignisse des Grades 5.

⁵ nicht zutreffend (not applicable): keine Fälle berichtet

⁶ „-“: keine nachgewiesene Nebenwirkung bei dieser Indikation

wurde eine Anämie (alle Grade) bei 70,8 % bzw. 49,1 % der Patienten und eine Anämie vom CTCAE-Grad 3 bei 45,8 % bzw. 17,0 % der Patienten berichtet.

Thrombozytopenie

In der Phase-III-Studie zur akuten GvHD (REACH2) wurde eine Thrombozytopenie Grad 3 und 4 bei 31,3 % bzw. 47,7 % der Patienten beobachtet. In der Phase-III-Studie zur chronischen GvHD (REACH3) war eine Thrombozytopenie Grad 3 und 4 weniger häufig (5,9 % bzw. 10,7 %) als bei akuter GvHD. Die Häufigkeit von Thrombozytopenien Grad 3 (14,6 %) und Grad 4 (22,4 %) war bei pädiatrischen Patienten mit akuter GvHD geringer als in REACH2. Bei pädiatrischen Patienten mit chronischer GvHD war die Häufigkeit von Thrombozytopenien Grad 3 und 4 niedriger (7,7 % bzw. 11,1 %) als bei pädiatrischen Patienten mit akuter GvHD.

Neutropenie

In der Phase-III-Studie zur akuten GvHD (REACH2) wurde eine Neutropenie Grad 3 und 4 bei 17,9 % bzw. 20,6 % der Patienten beobachtet. In der Phase-III-Studie zur chronischen GvHD (REACH3) war eine Neutropenie Grad 3 und 4 weniger häufig (9,5 % bzw. 6,7 %) als bei akuter GvHD. Bei pädiatrischen Patienten betrug die Häufigkeit von Neutropenien Grad 3 und 4 bei akuter GvHD 32,0 % bzw. 22,0 % und bei chronischer GvHD 17,3 % bzw. 11,1 %.

Blutungen

In der Vergleichsphase der Phase-III-Studie zur akuten GvHD (REACH2) wurden Blutungen bei 25,0 % der Patienten im Ruxolitinib-Arm und bei 22,0 % der Patienten im BAT-Arm berichtet. Die verschiedenen Blutungsereignisse traten in den beiden Behandlungsarmen im Wesentlichen vergleichbar häufig auf: Blutergüsse (5,9 % im Ruxolitinib-Arm gegenüber 6,7 % im BAT-Arm), gastrointestinale Blutungen (9,2 % gegenüber 6,7 %) und andere Blutungen (13,2 % gegenüber 10,7 %). Intrakranielle Blutungen wurden bei 0,7 % der Patienten im BAT-Arm und bei keinem Patienten im Ruxolitinib-Arm berichtet. Bei pädiatrischen Patienten lag die Häufigkeit von Blutungen bei 23,5 %. Bei ≥ 5 % der Patienten wurden eine hämorrhagische Zystitis und Nasenbluten (jeweils 5,9 %) berichtet. Bei pädiatrischen Patienten wurden keine intrakraniellen Blutungen berichtet.

In der Vergleichsphase der Phase-III-Studie zur chronischen GvHD (REACH3) wurden Blutungen bei 11,5 % der Patienten im Ruxolitinib-Arm und 14,6 % im BAT-Arm berichtet. Die verschiedenen Blutungsereignisse traten in den beiden Behandlungsarmen im Wesentlichen vergleichbar häufig auf: Blutergüsse (4,2 % im Ruxolitinib-Arm gegenüber 2,5 % im BAT-Arm), gastrointestinale Blutungen (1,2 % gegenüber 3,2 %) und andere Blutungen (6,7 % gegenüber 10,1 %). Bei pädiatrischen Patienten lag die Häufigkeit von Blutungen bei 9,1 %. Bei den berichteten Ereignissen handelte es sich um Nasenbluten, Hämatochezie, Hämatom, postprozedurale Blutung und Hautblutung (jeweils 1,8 %). Bei Patienten mit chronischer GvHD wurden keine intrakraniellen Blutungen berichtet.

Infektionen

In der Phase-III-Studie zur akuten GvHD (REACH2) wurden während der *Vergleichsphase* Infektionen der Harnwege bei 9,9 % (3,3 % Grad ≥ 3) der Patienten im Ruxolitinib-Arm und bei 10,7 % (6,0 % Grad ≥ 3) der Patienten im BAT-Arm berichtet. CMV-Infektionen wurden bei 28,3 % (9,3 % Grad ≥ 3) der Patienten im Ruxolitinib-Arm und bei 24,0 % (10,0 % Grad ≥ 3) der Patienten im BAT-Arm berichtet. Sepsis wurde bei 12,5 % (11,1 % Grad ≥ 3) der Patienten im Ruxolitinib-Arm und bei 8,7 % (6,0 % Grad ≥ 3) der Patienten im BAT-Arm berichtet. Eine BK-Virus-Infektion wurde nur im Ruxolitinib-Arm bei 3 Patienten berichtet, darunter ein Ereignis vom Grad 3. Während der *verlängerten Nachbeobachtung* von Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, wurden Infektionen der Harnwege bei 17,9 % (6,5 % Grad ≥ 3) der Patienten und CMV-Infektionen bei 32,3 % (11,4 % Grad ≥ 3) der Patienten berichtet. Eine CMV-Infektion mit Organbeteiligung wurde bei sehr wenigen Patienten festgestellt; CMV-Kolitis, CMV-Enteritis und CMV-bedingte gastrointestinale Infektionen aller Grade wurden bei vier, zwei bzw. einem Patienten berichtet. Sepsis aller Grade, einschließlich septischer Schock, wurde bei 25,4 % (21,9 % Grad ≥ 3) der Patienten berichtet. Harnwegsinfektionen und Sepsis wurden bei pädiatrischen Patienten mit akuter GvHD weniger häufig berichtet (jeweils 9,8 %) als bei erwachsenen und jugendlichen Patienten. CMV-Infektionen wurden bei 31,4 % der pädiatrischen Patienten berichtet (5,9 % Grad 3).

In der Phase-III-Studie zur chronischen GvHD (REACH3) wurden während der *Vergleichsphase* Infektionen der Harnwege bei 8,5 % (1,2 % Grad ≥ 3) der Patienten im Ruxolitinib-Arm und bei 6,3 % (1,3 % Grad ≥ 3) der Patienten im BAT-Arm berichtet. BK-Virus-Infektionen wurden bei 5,5 % (0,6 % Grad ≥ 3) der Patienten im Ruxolitinib-Arm und bei 1,3 % der Patienten im BAT-Arm berichtet. CMV-Infektionen wurden bei 9,1 % (1,8 % Grad ≥ 3) der Patienten im Ruxolitinib-Arm und bei 10,8 % (1,9 % Grad ≥ 3) der Patienten im BAT-Arm berichtet. Sepsis wurde bei 2,4 % (2,4 % Grad ≥ 3) der Patienten im Ruxolitinib-Arm und bei 6,3 % (5,7 % Grad ≥ 3) der Patienten im BAT-Arm berichtet. Während der *verlängerten Nachbeobachtung* von Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, wurden Infektionen der Harnwege und BK-Virus-Infektionen bei 9,3 % (1,3 % Grad ≥ 3) bzw. 4,9 % (0,4 % Grad ≥ 3) der Patienten berichtet. CMV-Infektionen und Sepsis wurden bei 8,8 % (1,3 % Grad ≥ 3) bzw. 3,5 % (3,5 % Grad ≥ 3) der Patienten berichtet. Bei pädiatrischen Patienten mit chronischer GvHD wurden Harnwegsinfektionen bei 5,5 % (1,8 % Grad 3) der Patienten und BK-Virus-Infektionen bei 1,8 % (kein Grad ≥ 3) der Patienten berichtet. CMV-Infektionen traten bei 7,3 % (kein Grad ≥ 3) der Patienten auf.

Erhöhte Lipasewerte

In der *Vergleichsphase* der Phase-III-Studie zur akuten GvHD (REACH2) wurden neu aufgetretene oder sich verschlechternde auffällige Lipasewerte bei 19,7 % der Patienten im Ruxolitinib-Arm und bei 12,5 % der Patienten im BAT-Arm berichtet. Die entspre-

chenden Anstiege vom Grad 3 (3,1 % gegenüber 5,1 %) und Grad 4 (0 % gegenüber 0,8 %) waren ähnlich. Während der *verlängerten Nachbeobachtung* von Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, wurden erhöhte Lipasewerte bei 32,2 % der Patienten berichtet. Erhöhte Lipasewerte Grad 3 wurden bei 8,7 % der Patienten und Grad 4 bei 2,2 % der Patienten berichtet. Erhöhte Lipasewerte wurden bei 20,4 % der pädiatrischen Patienten berichtet (Grad 3 und 4: 8,5 % bzw. 4,1 %).

In der *Vergleichsphase* der Phase-III-Studie zur chronischen GvHD (REACH3) wurden neu aufgetretene oder sich verschlechternde auffällige Lipasewerte bei 32,1 % der Patienten im Ruxolitinib-Arm und bei 23,5 % der Patienten im BAT-Arm berichtet. Die entsprechenden Anstiege vom Grad 3 (10,6 % gegenüber 6,2 %) und Grad 4 (0,6 % gegenüber 0 %) waren ähnlich. Während der *verlängerten Nachbeobachtung* von Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, wurden erhöhte Lipasewerte bei 35,9 % der Patienten berichtet. Erhöhte Lipasewerte Grad 3 wurden bei 9,5 % der Patienten und Grad 4 bei 0,4 % der Patienten beobachtet. Erhöhte Lipasewerte wurden bei pädiatrischen Patienten mit geringerer Häufigkeit (20,4 %, Grad 3 und 4: 3,8 % bzw. 1,9 %) berichtet.

Kinder und Jugendliche

Insgesamt 106 Patienten im Alter von 2 bis < 18 Jahren mit GvHD wurden für die Sicherheit analysiert: 51 Patienten (45 Patienten in REACH4 und 6 Patienten in REACH2) in den Studien zur akuten GvHD und 55 Patienten (45 Patienten in REACH5 und 10 Patienten in REACH3) in den Studien zur chronischen GvHD. Das bei pädiatrischen Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, beobachtete Sicherheitsprofil war dem bei erwachsenen Patienten beobachteten ähnlich.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

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: L01EJ01

Wirkmechanismus

Ruxolitinib ist ein selektiver Inhibitor der Janus-assoziierten Kinasen (JAKs) JAK1 und JAK2 (IC₅₀-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.

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 IC₅₀-Werte im Bereich von 80 bis 320 nM liegen.

JAK-STAT-Signalwege sind an der Regulierung der Entwicklung, Proliferation und Aktivierung mehrerer Immunzelltypen beteiligt, die eine wichtige Rolle bei der Pathogenese der GvHD haben.

Pharmakodynamische Wirkungen

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

Zwei randomisierte, unverblindete, multizentrische Phase-III-Studien untersuchten Jakavi bei Patienten ab 12 Jahren mit akuter GvHD (REACH2) und chronischer GvHD (REACH3) nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (alloSZT) und unzureichendem Ansprechen auf Kortikosteroide und/oder andere systemische Therapien. Die Anfangsdosis von Jakavi betrug 10 mg zweimal täglich.

Akute Graft-versus-Host-Erkrankung

In REACH2 wurden 309 Patienten mit akuter, Kortikosteroid-refraktärer GvHD Grad II bis IV randomisiert im Verhältnis 1:1 Jakavi oder der BAT zugewiesen. Die Patienten wurden nach Schweregrad der akuten GvHD zum Zeitpunkt der Randomisierung stratifiziert. Die Kortikosteroid-Refraktarität war definiert als Progression nach mindestens 3 Tagen, fehlendes Ansprechen nach 7 Tagen oder misslungenes Ausschleichen der Kortikosteroide.

Die BAT wurde vom Prüfarzt individuell festgelegt und umfasste Antithymozytenglobulin (ATG), extrakorporale Photopherese (EKP), mesenchymale Stromazellen (MSZ), niedrig dosiertes Methotrexat (MTX), Mycophenolat-Mofetil (MMF), mTOR-Inhibitoren (Everolimus oder Sirolimus), Etanercept oder Infliximab.

Zusätzlich zu Jakavi oder der BAT konnten die Patienten eine unterstützende Standardversorgung nach allogener Stammzelltrans-

plantation einschließlich antiinfektiver Arzneimittel und unterstützende Transfusionen erhalten. Gemäß den Leitlinien der Einrichtung wurde Ruxolitinib zusätzlich zur fortgesetzten Anwendung von Kortikosteroiden und/oder Calcineurin-Inhibitoren (CNI) wie Ciclosporin oder Tacrolimus und/oder topischen oder inhalativen Kortikosteroid-Therapien eingesetzt.

Patienten, die zuvor eine andere systemische Therapie als Kortikosteroide und CNI zur Behandlung der akuten GvHD erhalten hatten, waren für den Einschluss in die Studie geeignet. Zusätzlich zu Kortikosteroiden und CNI konnte die vorherige systemische Therapie gegen akute GvHD nur dann fortgeführt werden, wenn sie zur Prophylaxe (d. h. Behandlungsbeginn vor Diagnose der akuten GvHD) einer akuten GvHD gemäß gängiger medizinischer Praxis eingesetzt wurde.

Patienten unter BAT konnten nach Tag 28 zu Ruxolitinib wechseln, wenn sie die folgenden Kriterien erfüllten:

- Ansprechen gemäß Definition des primären Endpunkts (vollständiges Ansprechen [complete response, CR] oder teilweises Ansprechen [partial response, PR]) an Tag 28 nicht erreicht; ODER
- Verlust des Ansprechens nach Tag 28 und Progressionskriterien erfüllt, gemischtes Ansprechen oder kein Ansprechen, das eine neue zusätzliche systemische immunsupprimierende Behandlung der akuten GvHD erforderlich macht, UND
- keine Anzeichen/Symptome einer chronischen GvHD.

Das Ausschleichen von Jakavi war bei Patienten mit Ansprechen auf die Behandlung nach der Visite an Tag 56 erlaubt.

Die demografischen und krankheitsbezogenen Charakteristika zu Studienbeginn waren zwischen den beiden Behandlungsarmen ausgeglichen. Das mediane Alter betrug 54 Jahre (Spanne 12 bis 73 Jahre). Die Studie umfasste 2,9 % jugendliche, 59,2 % männliche und 68,9 % weiße Patienten. Die meisten der aufgenommenen Patienten hatten eine maligne Grunderkrankung.

Der Schweregrad der akuten GvHD war Grad II bei 34 % der Patienten im Jakavi-Arm und 34 % der Patienten im BAT-Arm sowie Grad III bei 46 % bzw. 47 % der Patienten und Grad IV bei 20 % bzw. 19 % der Patienten.

Gründe für das unzureichende Ansprechen der Patienten auf Kortikosteroide in den Jakavi- und BAT-Armen waren i) mangelndes Ansprechen nach 7-tägiger Behandlung mit

Kortikosteroiden (46,8 % bzw. 40,6 %), ii) misslungenes Ausschleichen der Kortikosteroide (30,5 % bzw. 31,6 %) oder iii) Krankheitsprogression nach 3 Tagen Behandlung (22,7 % bzw. 27,7 %).

Unter allen Patienten waren die am häufigsten von der akuten GvHD betroffenen Organe die Haut (54,0 %) und der untere Gastrointestinaltrakt (68,3 %). Im Jakavi-Arm hatten mehr Patienten eine akute GvHD mit Haut- (60,4 %) und Leberbeteiligung (23,4 %) als im BAT-Arm (Haut: 47,7 % und Leber: 16,1 %).

Die am häufigsten angewendeten vorherigen systemischen Therapien gegen die akute GvHD waren Kortikosteroide + CNI (49,4 % im Jakavi-Arm und 49,0 % im BAT-Arm).

Primärer Endpunkt war die Gesamtansprechrate (overall response rate, ORR) an Tag 28, definiert als Anteil der Patienten im jeweiligen Arm mit vollständigem Ansprechen (CR) oder teilweisem Ansprechen (PR) ohne Bedarf zusätzlicher systemischer Therapien aufgrund einer früheren Progression, gemischtem Ansprechen oder keinem Ansprechen laut Prüfarztbeurteilung gemäß den Kriterien von Harris et al. (2016).

Wichtigster sekundärer Endpunkt war der Anteil der Patienten, die an Tag 28 eine CR oder PR erreichten und die CR oder PR bis Tag 56 aufrechterhielten.

REACH2 erreichte ihr Hauptziel. Die ORR an Tag 28 der Behandlung war im Jakavi-Arm (62,3 %) größer als im BAT-Arm (39,4 %). Zwischen den Behandlungsarmen gab es einen statistisch signifikanten Unterschied (stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test p < 0,0001, zweiseitig, OR: 2,64; 95%-KI: 1,65; 4,22).

Im Jakavi-Arm war außerdem der Anteil der Patienten mit vollständigem Ansprechen (34,4 %) größer als im BAT-Arm (19,4 %).

Die ORR an Tag 28 betrug im Jakavi-Arm 76 % bei GvHD Grad II, 56 % bei GvHD Grad III und 53 % bei GvHD Grad IV und im BAT-Arm 51 % bei GvHD Grad II, 38 % bei GvHD Grad III und 23 % bei GvHD Grad IV.

Unter den Non-Respondern an Tag 28 hatten 2,6 % der Patienten im Jakavi-Arm und 8,4 % der Patienten im BAT-Arm eine Krankheitsprogression.

Die Gesamtergebnisse sind in Tabelle 6 dargestellt.

Auf der Grundlage der primären Datenanalyse erreichte die Studie ihren wichtigsten sekundären Endpunkt. Die dauerhafte ORR an Tag 56 betrug 39,6 % (95%-KI: 31,8; 47,8)

Tabelle 6 Gesamtansprechrate an Tag 28 in REACH2

	Jakavi N = 154		BAT N = 155	
	n (%)	95%-KI	n (%)	95%-KI
Gesamtansprechen	96 (62,3)	54,2; 70,0	61 (39,4)	31,6; 47,5
OR (95%-KI)	2,64 (1,65; 4,22)			
p-Wert (zweiseitig)	p < 0,0001			
Vollständiges Ansprechen	53 (34,4)		30 (19,4)	
Teilweises Ansprechen	43 (27,9)		31 (20,0)	

im Jakavi-Arm und 21,9 % (95%-KI: 15,7; 29,3) im BAT-Arm. Zwischen den beiden Behandlungsarmen gab es einen statistisch signifikanten Unterschied (OR: 2,38; 95%-KI: 1,43; 3,94; p = 0,0007). Der Anteil der Patienten mit CR betrug 26,6 % im Jakavi-Arm und 16,1 % im BAT-Arm. Insgesamt wechselten 49 (31,6 %) der Patienten, die zunächst in den BAT-Arm randomisiert wurden, in den Jakavi-Arm.

Chronische Graft-versus-Host-Erkrankung

In REACH3 wurden 329 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Kortikosteroid-refraktärer chronischer GvHD randomisiert im Verhältnis 1:1 Jakavi oder der BAT zugewiesen. Die Patienten wurden nach Schweregrad der chronischen GvHD zum Zeitpunkt der Randomisierung stratifiziert. Die Kortikosteroid-Refraktärität war definiert als fehlendes Ansprechen oder Krankheitsprogression nach 7 Tagen, über 4 Wochen persistierende Krankheit oder zweimal misslungenes Ausschleichen der Kortikosteroide.

Die BAT wurde vom Prüfarzt individuell festgelegt und umfasste extrakorporale Photopherese (EKP), niedrig dosiertes Methotrexat (MTX), Mycophenolat-Mofetil (MMF), mTOR-Inhibitoren (Everolimus oder Sirolimus), Infliximab, Rituximab, Pentostatin, Imatinib oder Ibrutinib.

Zusätzlich zu Jakavi oder der BAT konnten die Patienten eine unterstützende Standardversorgung nach allogener Stammzelltransplantation einschließlich antiinfektiver Arzneimittel und unterstützende Transfusionen erhalten. Die fortgesetzte Anwendung von Kortikosteroiden und CNI wie Ciclosporin oder Tacrolimus und topische oder inhalative Kortikosteroid-Therapien waren je nach Leitlinien der Einrichtung zugelassen.

Patienten, die zuvor eine andere systemische Therapie als Kortikosteroide und/oder CNI zur Behandlung der chronischen GvHD erhalten hatten, waren für den Einschluss in die Studie geeignet. Zusätzlich zu Kortikosteroiden und CNI konnte die vorherige systemische Therapie gegen chronische GvHD nur dann fortgesetzt werden, wenn sie zur Prophylaxe (d. h. Behandlungsbeginn vor Diagnose der chronischen GvHD) einer chronischen GvHD gemäß gängiger medizinischer Praxis eingesetzt wurde.

Patienten unter der BAT konnten ab Tag 169 aufgrund von Krankheitsprogression, gemischtem Ansprechen oder unverändertem Ansprechen aufgrund einer Toxizität der BAT oder einem Schub der chronischen GvHD zu Ruxolitinib wechseln.

Die Wirksamkeit bei Patienten beim Übergang von aktiver akuter GvHD zu chronischer GvHD ohne Ausschleichen von Kortikosteroiden und anderen systemischen Therapien ist nicht bekannt. Die Wirksamkeit bei akuter oder chronischer GvHD nach Infusion von Spenderlymphozyten und bei Patienten mit Unverträglichkeit der Steroidbehandlung ist nicht bekannt.

Das Ausschleichen von Jakavi war nach der Visite an Tag 169 erlaubt.

Die demografischen und krankheitsbezogenen Charakteristika zu Studienbeginn waren zwischen den beiden Behandlungsarmen

Tabelle 7 Gesamtansprechrates an Tag 169 in REACH3

	Jakavi N = 165		BAT N = 164	
	n (%)	95%-KI	n (%)	95%-KI
Gesamtansprechen	82 (49,7)	41,8; 57,6	42 (25,6)	19,1; 33,0
OR (95%-KI)	2,99 (1,86; 4,80)			
p-Wert (zweiseitig)	p < 0,0001			
Vollständiges Ansprechen	11 (6,7)		5 (3,0)	
Teilweises Ansprechen	71 (43,0)		37 (22,6)	

ausgeglichen. Das mediane Alter betrug 49 Jahre (Spanne 12 bis 76 Jahre). Die Studie umfasste 3,6 % jugendliche, 61,1 % männliche und 75,4 % weiße Patienten. Die meisten der aufgenommenen Patienten hatten eine maligne Grunderkrankung.

Der Schweregrad bei Diagnose der Kortikosteroid-refraktären chronischen GvHD war zwischen den beiden Behandlungsarmen ausgeglichen, wobei 41 % der Patienten im Jakavi-Arm und 45 % der Patienten im BAT-Arm eine mittelschwere und 59 % der Patienten im Jakavi-Arm und 55 % der Patienten im BAT-Arm eine schwere Erkrankung hatten.

Das unzureichende Ansprechen der Patienten auf Kortikosteroide im Jakavi- bzw. BAT-Arm war charakterisiert durch i) mangelndes Ansprechen oder Krankheitsprogression nach mindestens 7-tägiger Behandlung mit Kortikosteroiden in einer Dosis von 1 mg Prednison-Äquivalente pro kg und Tag (37,6 % bzw. 44,5 %), ii) persistierende Krankheit nach 4 Wochen unter 0,5 mg/kg/Tag (35,2 % bzw. 25,6 %) oder iii) Kortikosteroid-Abhängigkeit (27,3 % bzw. 29,9 %).

Unter allen Patienten wiesen 73 % und 45 % der Patienten im Jakavi-Arm eine Haut- bzw. Lungenbeteiligung auf, verglichen mit 69 % bzw. 41 % der Patienten im BAT-Arm.

Die am häufigsten angewendeten vorherigen systemischen Therapien gegen die chronische GvHD waren Kortikosteroide allein (43 % im Jakavi-Arm und 49 % im BAT-Arm) sowie Kortikosteroide + CNI (41 % der Patienten im Jakavi-Arm und 42 % im BAT-Arm).

Primärer Endpunkt war die ORR an Tag 169, definiert als Anteil der Patienten im jeweiligen Arm mit CR oder PR ohne Bedarf zusätzlicher systemischer Therapien aufgrund einer früheren Progression, gemischtem Ansprechen oder keinem Ansprechen laut Prüfarztbeurteilung gemäß den Kriterien der National Institutes of Health (NIH).

Ein wichtiger sekundärer Endpunkt war das Überleben ohne Therapieversagen (*failure free survival*, FFS), ein zusammengesetzter Zeit-bis-Ereignis-Endpunkt, der das zuerst auftretende der folgenden Ereignisse beinhaltet: i) Rezidiv oder erneutes Auftreten der Grunderkrankung oder Tod aufgrund der Grunderkrankung, ii) nicht-rezidivbedingte Mortalität oder iii) Aufnahme einer zusätzlichen oder Einleitung einer anderen systemischen Therapie der chronischen GvHD.

REACH3 erreichte ihr Hauptziel. Zum Zeitpunkt der Primäranalyse (Datenschnitt am 08. Mai 2020) war die ORR in Woche 24 im Jakavi-Arm (49,7 %) größer als im BAT-Arm

(25,6 %). Zwischen den Behandlungsarmen gab es einen statistisch signifikanten Unterschied (stratifizierter Cochrane-Mantel-Haenszel-Test p < 0,0001, zweiseitig, OR: 2,99; 95%-KI: 1,86; 4,80). Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 dargestellt.

Unter den Non-Respondern an Tag 169 hatten 2,4 % der Patienten im Jakavi-Arm und 12,8 % der Patienten im BAT-Arm eine Krankheitsprogression.

Der wichtigste sekundäre Endpunkt, FFS, zeigte für Jakavi eine statistisch signifikante Risikoreduktion von 63 % gegenüber BAT (HR: 0,370; 95%-KI: 0,268; 0,510, p < 0,0001). Nach 6 Monaten war die Mehrzahl der FFS-Ereignisse die „Aufnahme einer zusätzlichen oder Einleitung einer anderen systemischen Therapie der chronischen GvHD“ (die Wahrscheinlichkeit für dieses Ereignis betrug 13,4 % im Jakavi-Arm und 48,5 % im BAT-Arm). Die Ergebnisse für „Rezidiv der Grunderkrankung“ und „nicht-rezidivbedingte Mortalität (*non-relapse mortality*, NRM)“ betragen 2,46 % bzw. 2,57 % im Jakavi-Arm und 9,19 % bzw. 4,46 % im BAT-Arm. Für die NRM allein wurde kein Unterschied in der kumulativen Inzidenz zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Kinder und Jugendliche

Bei pädiatrischen GvHD-Patienten im Alter von über 2 Jahren werden die Sicherheit und Wirksamkeit von Jakavi durch Evidenz aus den randomisierten Phase-III-Studien REACH2 und REACH3 sowie der offenen, einarmigen Phase-II-Studien REACH4 und REACH5 unterstützt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen). Das einarmige Design lässt keine Rückschlüsse auf den Beitrag von Ruxolitinib zur Gesamtwirksamkeit zu.

Akute Graft-versus-Host-Erkrankung

In REACH4 wurden 45 pädiatrische Patienten mit akuter GvHD Grad II bis IV mit Jakavi und Kortikosteroiden +/- CNI behandelt, um die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Jakavi zu untersuchen. Die Patienten wurden je nach Alter in 4 Gruppen eingeteilt (Gruppe 1 [≥ 12 Jahre bis < 18 Jahre, N = 18], Gruppe 2 [≥ 6 Jahre bis < 12 Jahre, N = 12], Gruppe 3 [≥ 2 Jahre bis < 6 Jahre, N = 15] und Gruppe 4 [≥ 28 Tage bis < 2 Jahre, N = 0]). Die getesteten Dosen waren 10 mg zweimal täglich für Gruppe 1, 5 mg zweimal täglich für Gruppe 2 und 4 mg/m² zweimal täglich für Gruppe 3. Die Patienten wurden 24 Wochen lang oder bis zum Therapieabbruch behandelt. Jakavi wurde entweder als 5-mg-

Tablette oder als Kapsel/Lösung zum Einnehmen für pädiatrische Patienten < 12 Jahre verabreicht.

Die Patienten wurden entweder mit steroid-refraktärem oder therapienaivem Krankheitsstatus in die Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden entweder gemäß der institutionellen Kriterien als steroid-refraktär eingestuft oder sie wurden durch ärztliche Entscheidung als steroid-refraktär eingestuft, wenn keine institutionellen Kriterien vorlagen. Sie durften neben Kortikosteroiden nicht mehr als eine zusätzliche vorherige systemische Behandlung gegen akute GvHD erhalten haben. Die Patienten galten als therapienaiv, wenn sie keine vorherige systemische Behandlung gegen akute GvHD erhalten hatten (mit Ausnahme einer maximal 72 Stunden dauernden vorherigen systemischen Kortikosteroidtherapie mit Methylprednisolon oder einem Äquivalent nach dem Auftreten der akuten GvHD). Zusätzlich zu Jakavi wurden die Patienten mit systemischen Kortikosteroiden und/oder CNI (Cyclosporin oder Tacrolimus) behandelt und es waren auch topische Kortikosteroidtherapien gemäß den institutionellen Leitlinien zulässig. In REACH4 erhielten 40 Patienten (88,9%) CNI als Begleittherapie. Die Patienten konnten auch eine standardmäßige Supportivtherapie im Rahmen einer allogenen Stammzelltransplantation erhalten, einschließlich Antiinfektiva und der Gabe von Transfusionen. Jakavi sollte bei fehlendem Ansprechen auf die Behandlung der akuten GvHD am Tag 28 abgesetzt werden.

Das Ausschleichen von Jakavi war ab der Visite an Tag 56 erlaubt.

62,2% (n = 28) der Patienten waren männlich und 37,8% (n = 17) weiblich. Insgesamt 27 Patienten (60,0%) hatten eine maligne Grunderkrankung, am häufigsten eine Leukämie (26 Patienten, 57,8%). Von den 45 pädiatrischen Patienten, die an der REACH4 teilnahmen, hatten 13 (28,9%) eine therapienaive akute GvHD und 32 (71,1%) eine steroid-refraktäre akute GvHD. Bei Studienbeginn hatten 64,4% der Patienten eine akute GvHD vom Grad II, 26,7% eine vom Grad III und 8,9% eine vom Grad IV.

Die Gesamtansprechrate (*overall response rate*, ORR) am Tag 28 (primärer Wirksamkeitseckpunkt) betrug in REACH4 für alle Patienten 84,4% (90%-KI: 72,8; 92,5), wobei 48,9% der Patienten eine CR und 35,6% der Patienten eine PR aufwiesen. Bezogen auf den Krankheitsstatus vor der Behandlung lag die ORR am Tag 28 für die steroid-refraktären Patienten bei 90,6%.

Die Rate der dauerhaften ORR am Tag 56 (wichtigster sekundärer Eckpunkt), gemessen am Anteil der Patienten, die am Tag 28 eine CR oder PR erreichten und diese am Tag 56 beibehielten, betrug 66,7% bei allen REACH4-Patienten und 68,8% bei steroid-refraktären Patienten.

Chronische Graft-versus-Host-Erkrankung
In REACH5 wurden 45 pädiatrische Patienten mit mittelschwerer oder schwerer chronischer GvHD mit Jakavi und Kortikosteroiden +/- CNI behandelt, um die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Jakavi zu untersuchen. Die Patienten wurden je

nach Alter in 4 Gruppen eingeteilt (Gruppe 1 [≥ 12 Jahre bis < 18 Jahre, N = 22], Gruppe 2 [≥ 6 Jahre bis < 12 Jahre, N = 16], Gruppe 3 [≥ 2 Jahre bis < 6 Jahre, N = 7] und Gruppe 4 [≥ 28 Tage bis < 2 Jahre, N = 0]). Die getesteten Dosen waren 10 mg zweimal täglich für Gruppe 1, 5 mg zweimal täglich für Gruppe 2 und 4 mg/m² zweimal täglich für Gruppe 3. Die Patienten wurden 39 Zyklen/156 Wochen lang oder bis zum Therapieabbruch behandelt. Jakavi wurde entweder als 5-mg-Tablette oder als Lösung zum Einnehmen für pädiatrische Patienten < 12 Jahre verabreicht.

Die Patienten wurden entweder mit steroid-refraktärem oder therapienaivem Krankheitsstatus in die Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden entweder gemäß der institutionellen Kriterien als steroid-refraktär eingestuft oder sie wurden durch ärztliche Entscheidung als steroid-refraktär eingestuft, wenn keine institutionellen Kriterien vorlagen. Sie durften neben Kortikosteroiden weitere vorherige systemische Behandlungen gegen chronische GvHD erhalten haben. Die Patienten galten als therapienaiv, wenn sie keine vorherige systemische Behandlung gegen chronische GvHD erhalten hatten (mit Ausnahme einer maximal 72 Stunden dauernden vorherigen systemischen Kortikosteroidtherapie mit Methylprednisolon oder einem Äquivalent nach dem Auftreten der chronischen GvHD). Zusätzlich zu Jakavi durften die Patienten weiterhin mit systemischen Kortikosteroiden und/oder CNI (Cyclosporin oder Tacrolimus) behandelt werden und es waren auch topische Kortikosteroidtherapien gemäß den institutionellen Leitlinien zulässig. In REACH5 erhielten 23 Patienten (51,1%) CNI als Begleittherapie. Die Patienten konnten auch eine standardmäßige Supportivtherapie im Rahmen einer allogenen Stammzelltransplantation erhalten, einschließlich Antiinfektiva und der Gabe von Transfusionen. Jakavi sollte bei fehlendem Ansprechen auf die Behandlung der chronischen GvHD am Tag 169 abgesetzt werden.

Das Ausschleichen von Jakavi war ab der Visite an Tag 169 erlaubt.

64,4% (n = 29) der Patienten waren männlich und 35,6% (n = 16) weiblich. Bei 30 Patienten (66,7%) lag vor der Transplantation eine maligne Erkrankung vor, am häufigsten eine Leukämie (27 Patienten, 60%).

Von den 45 pädiatrischen Patienten, die an der REACH5 teilnahmen, hatten 17 (37,8%) Patienten eine therapienaive chronische GvHD und 28 (62,2%) Patienten eine steroid-refraktäre chronische GvHD. Die Erkrankung war bei 62,2% der Patienten schwer und bei 37,8% der Patienten mittelschwer. Bei 31 (68,9%) Patienten war die Haut, bei 18 (40%) Patienten der Mund und bei 14 (31,1%) Patienten die Lunge mitbetroffen.

Die ORR an Tag 169 (primärer Wirksamkeitseckpunkt) lag für alle pädiatrischen REACH5-Patienten bei 40% (90%-KI: 27,7; 53,3) und für steroid-refraktäre Patienten bei 39,3%.

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 bis 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 beträgt etwa 67,5 Liter bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit akuter GvHD und 60,9 Liter bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit chronischer GvHD. Bei pädiatrischen Patienten mit akuter oder chronischer GvHD und einer Körperoberfläche (KOF) unter 1 m² beträgt das mittlere Verteilungsvolumen im Steady-State etwa 30 Liter. Bei klinisch relevanten Ruxolitinib-Konzentrationen beträgt die Bindung an Plasmaproteine, vor allem Albumin, *in vitro* 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

Einzelndosis von [¹⁴C]-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 unterschiedlichen Radioaktivität war auf den unveränderten Wirkstoff zurückzuführen.

Linearität/Nicht-Linearität

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

Besondere Patientenpopulationen

Einfluss von Alter, Geschlecht und Ethnie

Basierend auf Studien bei gesunden Probanden wurde hinsichtlich des Geschlechts und der Ethnie kein relevanter Unterschied in der Pharmakokinetik von Ruxolitinib beobachtet.

Auf Grundlage einer populationspharmakokinetischen Untersuchung der GvHD-Patienten gab es keinen offensichtlichen Zusammenhang zwischen oraler Clearance und Geschlecht, Alter oder ethnischer Herkunft der Patienten.

Kinder und Jugendliche

Wie bei erwachsenen Patienten mit GvHD wurde Ruxolitinib bei pädiatrischen Patienten mit GvHD nach oraler Einnahme rasch resorbiert. Eine Dosierung von zweimal täglich 5 mg bei Kindern zwischen 6 und 11 Jahren führte zu einer vergleichbaren Exposition wie eine Dosierung von zweimal täglich 10 mg bei Jugendlichen und Erwachsenen mit akuter und chronischer GvHD, was den Exposure-Matching-Ansatz bestätigt, der im Rahmen der Extrapolation angewendet wurde. Bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren mit akuter und chronischer GvHD wurde mittels des Exposure-Matching-Ansatzes eine Dosis von 8 mg/m² zweimal täglich vorgeschlagen.

Ruxolitinib wurde bei Kindern unter 2 Jahren mit akuter oder chronischer GvHD nicht untersucht. Daher wurden Modelle, die altersbedingte Aspekte bei jüngeren Patienten berücksichtigen, zur Vorhersage der Exposition bei diesen Patienten auf der Grundlage der Daten von erwachsenen Patienten verwendet.

Eine gepoolte populationspharmakokinetische Analyse bei pädiatrischen Patienten mit akuter oder chronischer GvHD ergab, dass die Clearance von Ruxolitinib mit abnehmender KOF abnimmt. Die Clearance betrug 10,4 l/h bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit akuter GvHD und 7,8 l/h bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit chronischer GvHD, bei einer interindividuellen Variabilität von 49 %. Bei pädiatrischen Patienten mit akuter oder chronischer GvHD und einer KOF unter 1 m² lag die Clearance zwischen 6,5 und 7 l/h. Nach Korrektur des KOF-Effekts hatten andere demografische Faktoren wie Alter, Körpergewicht und Body-Mass-Index keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf die Exposition von Ruxolitinib.

Nierenfunktionsstörung

Die Nierenfunktion wurde über die MDRD-Formel (*Modification of Diet in Renal Disease*)

und das Kreatinin im Urin bestimmt. Nach einer Einzelndosis 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 wird eine Dosisanpassung empfohlen.

Leberfunktionsstörung

Nach einer Einzelndosis 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 zu 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 bis 5,0 Stunden gegenüber 2,8 Stunden). Bei MF- und PV-Patienten mit Leberfunktionsstörung wird eine Dosisreduzierung von ungefähr 50 % empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei GvHD-Patienten mit Leberfunktionsstörung ohne Bezug zur GvHD sollte die Anfangsdosis von Ruxolitinib um 50 % verringert werden.

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 ≥ 5 mg/kg/Tag beobachtet, wenn die Behandlung an Tag 7 nach der Geburt begann (vergleichbar mit einem Neugeborenen), und bei ≥ 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 ≥ 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 NOAEL (*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

Propylenglycol (E 1520)
Wasserfreie Zitronensäure
Methyl(4-hydroxybenzoat) (E 218)
Propyl(4-hydroxybenzoat) (E 216)
Sucralose (E 955)
Erdbeeraroma
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.



6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach dem Öffnen innerhalb von 60 Tagen verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jakavi Lösung zum Einnehmen ist in 70-ml-Braunglasflaschen mit kindergesichertem Schraubverschluss aus weißem Polypropylen erhältlich. Die Packungen enthalten eine Flasche mit 60 ml Lösung zum Einnehmen, zwei 1-ml-Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen aus Polypropylen sowie einen Flaschenadapter zum Eindrücken aus Polypropylen niedriger Dichte. Die Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen besitzen Kolben mit O-Ringen und sind mit 0,1-ml-Teilstrichen bedruckt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/773/017

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

Januar 2025

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Straße 10
90443 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0

Medizinischer InfoService

Telefon: (09 11) 273-12 100

Telefax: (09 11) 273-12 160

E-Mail: infoservice.novartis@novartis.com

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt

