

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Jakavi 5 mg tabletter
Jakavi 10 mg tabletter
Jakavi 15 mg tabletter
Jakavi 20 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Jakavi 5 mg tabletter

Varje tablett innehåller 5 mg ruxolitinib (som fosfat).

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 71,45 mg laktosmonohydrat.

Jakavi 10 mg tabletter

Varje tablett innehåller 10 mg ruxolitinib (som fosfat).

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 142,90 mg laktosmonohydrat.

Jakavi 15 mg tabletter

Varje tablett innehåller 15 mg ruxolitinib (som fosfat).

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 214,35 mg laktosmonohydrat.

Jakavi 20 mg tabletter

Varje tablett innehåller 20 mg ruxolitinib (som fosfat).

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 285,80 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Jakavi 5 mg tabletter

Runda, konvexa, vita till nästan vita tabletter, cirka 7,5 mm i diameter, präglade med "NVR" på ena sidan och "L5" på den andra sidan.

Jakavi 10 mg tabletter

Runda, konvexa, vita till nästan vita tabletter, cirka 9,3 mm i diameter, präglade med "NVR" på ena sidan och "L10" på den andra sidan.

Jakavi 15 mg tabletter

Ovala, vita till nästan vita tabletter, cirka 15,0 x 7,0 mm, präglade med "NVR" på ena sidan och "L15" på den andra sidan.

Jakavi 20 mg tabletter

Avlånga, vita till nästan vita tabletter, cirka 16,5 x 7,4 mm, präglade med "NVR" på ena sidan och "L20" på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Myelofibros (MF)

Jakavi är avsett för behandling av sjukdomsrelaterad splenomegali eller symtom hos vuxna patienter med primär myelofibros (även kallat kronisk idiopatisk myelofibros), post-polycythaemia vera-myelofibros eller post-essentiell trombocytomi-myelofibros.

Polycythaemia vera (PV)

Jakavi är indicerat för behandling av vuxna patienter med polycythaemia vera, som är resistent eller intolerant mot hydroxiurea.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Jakavi bör endast sättas in av läkare med erfarenhet av administrering av cancerläkemedel.

En fullständig blodkroppsräkning, inklusive differentialräkning av vita blodkroppar, måste göras innan behandling med Jakavi påbörjas.

Fullständig blodkroppsräkning, inklusive differentialräkning av vita blodkroppar, ska göras varannan till var fjärde vecka till dess att doserna av Jakavi har stabiliserats, och därefter på klinisk indikation (se avsnitt 4.4).

Dosering

Startdos

Rekommenderad startdos av ruxolitinib vid MF är 15 mg två gånger dagligen för patienter med ett trombocytantal på 100 000/mm³ till 200 000/mm³ och 20 mg två gånger dagligen för patienter med ett trombocytantal >200 000 mm³. Rekommenderad startdos av ruxolitinib vid PV är 10 mg givet oralt två gånger dagligen.

Det finns begränsad mängd information som kan utgöra grund för rekommendation om startdos för patienter med trombocytantal mellan 50 000/mm³ och <100 000/mm³. Den högsta rekommenderade startdosen till dessa patienter är 5 mg två gånger dagligen och dosen bör titreras med försiktighet.

Dosändringar

Dosen kan titreras på basis av säkerhet och effekt. Behandlingen ska avbrytas vid trombocytantal under 50 000/mm³ eller absoluta neutrofilantal under 500/mm³. Vid PV, bör behandlingen också avbrytas när hemoglobinvärdet är under 8 g/dl. När blodkroppssantalet åter ligger över dessa nivåer, kan behandlingen återupptas med 5 mg två gånger dagligen med gradvis dosökning baserad på noggrann övervakning i form av fullständig blodkroppsräkning, inklusive differentialräkning av vita blodkroppar.

I syfte att undvika doseringsavbrott på grund av trombocytopeni, ska dossänkning övervägas om trombocytantalet sjunker till under 100 000/mm³. Vid PV, bör dosreduktion också övervägas om hemoglobinvärdet sjunker under 12 g/dl och rekommenderas om det sjunker under 10 g/dl.

Om effekten anses vara otillräcklig och blodkroppssantalet är tillräckligt, kan dosen ökas med högst 5 mg två gånger dagligen, upp till den maximala dosen av 25 mg två gånger dagligen.

Startdosen bör inte höjas under de första fyra behandlingsveckorna och därefter inte tätare än med 2 veckors mellanrum.

Maximal dos av ruxolitinib är 25 mg två gånger dagligen.

Dosjustering vid samtidig behandling med starka CYP3A4-hämmare eller flukonazol

När ruxolitinib administreras med starka CYP3A4-hämmare eller dubbla hämmare av CYP2C9 och CYP3A4-enzymerna (t.ex. flukonazol) ska enhetsdosen av ruxolitinib, som ska administreras två gånger dagligen, sänkas med cirka 50 % (se avsnitt 4.5). Undvik samtidig användning av ruxolitinib med flukonazol i högre doser än 200 mg dagligen.

Tätare kontroller (t.ex. två gånger i veckan) av hematologiska parametrar och kliniska tecken och symtom på ruxolitinibrelaterade biverkningar rekommenderas vid behandling med en stark CYP3A4-hämmare dubbla hämmare av CYP2C9 och CYP3A4-enzymerna.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Ingen specifik dosjustering behövs för patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion.

Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 30 ml/min) ska den rekommenderade startdosen, baserad på trombocyttallet för MF-patienter, som ska administreras två gånger dagligen, sänkas med cirka 50 %. Den rekommenderade startdosen för PV-patienter med gravt nedsatt njurfunktion är 5 mg två gånger dagligen. Patienten ska övervakas noga med avseende på säkerhet och effekt under behandling med ruxolitinib.

Det finns begränsad mängd data som kan utgöra grund för bestämning av de bästa doseringsalternativen för patienter med terminal njursjukdom (end-stage renal disease, ESRD) som står på hemodialys. Farmakokinetiska/farmakodynamiska simuleringar baserade på tillgängliga data för denna population tyder på att startdosen för MF-patienter med ESRD på hemodialys är en enda dos av 15-20 mg eller två doser av 10 mg givet med 12 timmars mellanrum, som administreras efter dialys och endast på dagen för hemodialys. En enda dos av 15 mg rekommenderas för MF-patienter med trombocytaltal 100 000/mm³ till 200 000/mm³. En enda dos av 20 mg eller två doser av 10 mg givet med 12 timmars mellanrum rekommenderas för MF-patienter med trombocytaltal på >200 000/mm³. Efterföljande doser (engångsadministrering eller två doser om 10 mg, som ges med 12 timmars mellanrum) bör administreras endast på hemodialysdagar efter varje dialyssession.

Den rekommenderade startdosen för PV-patienter med ESRD på hemodialys är en engångsdos på 10 mg eller två doser om 5 mg givet med 12 timmars mellanrum, som ska administreras efter dialys och endast på dagen för hemodialys. Dessa doseringsrekommendationer baseras på simuleringar och eventuella dosändringar vid ESRD bör följas genom en noggrann övervakning av säkerhet och effekt hos enskilda patienter. Det finns inga data tillgängliga för dosering till patienter som står på peritonealdialys eller kontinuerlig venovenös hemofiltration (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med leverfunktionsnedsättning av någon grad ska den rekommenderade startdosen, baserad på trombocyttallet, som ska administreras två gånger dagligen, sänkas med cirka 50 %. Efterföljande doser ska justeras på basis av noggrann övervakning av säkerhet och effekt. Om leverfunktionsnedsättning diagnostiseras under behandling med ruxolitinib bör fullständig blodkroppsräkning, inklusive differentialräkning av vita blodkroppar, göras minst varje till varannan vecka under de första 6 behandlingsveckorna med ruxolitinib och därefter, när leverfunktionen och blodkroppstalen har stabiliserats, på klinisk indikation. Dosen av ruxolitinib kan titreras för att minska risken för cytopeni.

Äldre patienter (≥65 år)

Ingen ytterligare dosjustering rekommenderas för äldre patienter.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Jakavi för barn och ungdomar i åldern upp till 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga (se avsnitt 5.1).

Avbrytande av behandling

Behandlingen kan fortsätta så länge nytta-riskförhållandet är positivt. Emellertid, behandlingen bör avbrytas efter 6 månader om det inte skett någon minskning i mjältstorleken eller förbättring av symtomen efter påbörjad behandling.

Det rekommenderas att, för patienter som har uppvisat en viss grad av klinisk förbättring, behandlingen med ruxolitinib avbryts om de upprätthåller en ökning i längden på deras mjälte med 40 % jämfört med utgångsvärdet (ungefär motsvarande en 25 % ökning i mjältens volym) och de inte längre har en påtaglig förbättring av sjukdomsrelaterade symtom.

Administreringssätt

Jakavi tas peroralt, med eller utan mat.

Om en dos glöms bort, ska patienten inte ta en extra dos utan ta nästa dos som vanligt enligt ordinationen.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Graviditet och amning.

4.4 Varningar och försiktighet

Benmärgshämning

Behandling med Jakavi kan orsaka hematologiska biverkningar, däribland trombocytopeni, anemi och neutropeni. En fullständig blodkroppsräkning, inklusive differentialräkning av vita blodkroppar, måste göras innan behandling med Jakavi påbörjas. Behandlingen ska avbrytas vid trombocytantal under $50\,000/\text{mm}^3$ eller absoluta neutrofilantal under $500/\text{mm}^3$ (se avsnitt 4.2).

Det har observerats att patienter med lågt trombocytantal ($<200\,000/\text{mm}^3$) vid behandlingsstart är mer benägna att utveckla trombocytopeni under behandlingen.

Trombocytopeni är i allmänhet reversibel och hanteras vanligen med dossänkning eller tillfällig utsättning av Jakavi (se avsnitt 4.2 och 4.8). Trombocyttransfusioner kan emellertid krävas på klinisk indikation.

Patienter som utvecklar anemi kan behöva blodtransfusion. Dosändringar eller avbrott för patienter som utvecklar anemi kan också övervägas.

Patienter med en hemoglobinnivå under 10,0 g/dl i början av behandlingen har en högre risk att utveckla en hemoglobinnivå under 8,0 g/dl under behandlingen, jämfört med patienter med högre initial hemoglobinnivå (79,3 % mot 30,1 %). Tätare kontroll av hematologiska parametrar och av kliniska tecken och symtom på Jakavi-relaterade biverkningar, rekommenderas för patienter med ett initialt hemoglobinvärde under 10,0 g/dl.

Neutropeni (absolut neutrofilantal <500) var i allmänhet reversibel och hanterades med tillfällig utsättning av Jakavi (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Fullständig blodkroppsräkning bör göras på klinisk indikation och dosen justeras efter behov (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Infektioner

Allvarliga bakterie-, mykobakterie-, svamp- och virusinfektioner och andra opportunistiska infektioner har förekommit hos patienter som behandlats med Jakavi. Patienterna bör bedömas för risken att utveckla allvarliga infektioner. Läkare bör noga observera patienter som får Jakavi med avseende på tecken och symtom på infektioner och omgående sätta in lämplig behandling. Behandling med Jakavi ska inte sättas in förrän aktiva, allvarliga infektioner har läkt ut.

Tuberkulos har rapporterats hos patienter som fått Jakavi. Innan behandlingen påbörjas, bör patienten undersökas för aktiv och inaktiv ("latent") tuberkulos, enligt lokala rekommendationer. Detta kan innefatta anamnes, tidigare möjlig kontakt med tuberkulos och/eller lämplig screening t.ex. lungröntgen, tuberkulintest och/eller interferon-gammabaserade blodtest (IGRA), som tillämpligt. Förskrivare påminns om risken för falskt negativa tuberkulintestresultat, speciellt hos patienter som är svårt sjuka eller immunsupprimerade.

Hepatit B-virusbelastningsökning (HBV DNA-titer), med och utan tillhörande förhöjningar av alaninaminotransferas och aspartataminotransferas, har rapporterats hos patienter med kroniska HBV-infektioner som tar Jakavi. Effekten av Jakavi på virusreplikation hos patienter med kronisk HBV-infektion är okänd. Patienter med kronisk HBV-infektion ska behandlas och övervakas i enlighet med kliniska riktlinjer.

Herpes zoster

Läkaren bör informera patienten om tidiga tecken och symtom på herpes zoster, och upplysa om att behandling bör sökas så tidigt som möjligt.

Progressiv multifokal leukoencefalopati

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har rapporterats vid behandling med Jakavi. Läkare bör vara särskilt uppmärksamma på symtom som tyder på PML som patienten själv kanske inte noterar (t.ex. kognitiva, neurologiska eller psykiatriska symtom eller tecken). Patienter ska övervakas med avseende på nya eller förvärrade symtom eller tecken, och om sådana symtom/tecken uppstår ska remiss till neurolog och relevanta diagnostiska åtgärder för PML övervägas. Om PML misstänks måste fortsatt dosering avbrytas tills man kan utesluta PML.

Icke-melanom hudcancer

Icke-melanom hudcancer (NMSC), såsom basalcells-, skivepitel- och Merkelcellscancer, har rapporterats hos patienter som behandlats med ruxolitinib. De flesta av dessa patienter hade historier av förlängd behandling med hydroxiurea och dessförinnan NMSC eller premaligna hudförändringar. Ett orsakssamband med ruxolitinib har inte fastställts. Regelbunden undersökning av huden rekommenderas för patienter som löper ökad risk för hudcancer.

Blodfettsrubbnings-/förhöjningar

Behandling med Jakavi har förknippats med ökning av lipidparametrar inkluderande total kolesterol, high-density lipoprotein- (HDL) kolesterol, low-density lipoprotein- (LDL) kolesterol och triglycerider. Övervakning av lipidnivåer och behandling av dyslipidemi enligt kliniska riktlinjer rekommenderas.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Startdosen av Jakavi bör sänkas hos patienter med grav njurfunktionsnedsättning. För patienter med terminal njursjukdom som står på hemodialys bör startdosen för MF-patienter baseras på trombocyttallet (se avsnitt 4.2). Efterföljande doser (engångsdos på 20 mg eller två doser av 10 mg givet med 12 timmars mellanrum för MF-patienter; engångsdos på 10 mg eller två doser av 5 mg givet

med 12 timmars mellanrum för PV-patienter) bör administreras endast på hemodialysdagar efter varje dialysbehandling. Ytterligare dosändringar bör göras under noggrann övervakning av säkerhet och effekt (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Startdosen av Jakavi bör sänkas med cirka 50 % hos patienter med leverfunktionsnedsättning. Ytterligare dosändringar bör baseras på läkemedlets säkerhet och effekt (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Interaktioner

Om Jakavi ska administreras samtidigt med starka CYP3A4-hämmare eller dubbla hämmare av CYP2C9- och CYP3A4-enzymerna (t.ex. flukonazol), ska enhetsdosen av Jakavi sänkas med cirka 50 % och administreras två gånger dagligen (för övervakningsfrekvens se avsnitt 4.2 och 4.5).

Samtidig användning av cytoreduktiva behandlingar eller hematopoetiska tillväxtfaktorer med Jakavi har inte studerats. Säkerheten och effekten av dessa simultana behandlingar är inte kända (se avsnitt 4.5).

Utsättningseffekter

Efter avbrott eller utsättning av Jakavi kan symtom på MF återkomma över en period om cirka en vecka. Det har förekommit fall där patienter som har slutat ta Jakavi har upplevt allvarligare händelser, särskilt i samband med akut tillstötande sjukdom. Det är inte klarlagt om abrupt utsättning av Jakavi har bidragit till dessa händelser. Om det inte är nödvändigt att avbryta behandlingen abrupt, kan nedtrappning av dosen av Jakavi övervägas, även om nyttan med nedtrappning inte är belagd.

Hjälpämnen

Jakavi innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Ruxolitinib elimineras genom metabolism, som katalyseras av CYP3A4 och CYP2C9. Således kan läkemedel som hämmar dessa enzymer ge upphov till ökad exponering av ruxolitinib.

Interaktioner som leder till dossänkning av ruxolitinib

CYP3A4-hämmare

Starka CYP3A4-hämmare (såsom, men inte begränsat till, boceprevir, klaritromycin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, mibefradil, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, sakvinavir, telaprevir, telitromycin, vorikonazol)

Hos friska studiedeltagare ledde samtidig administrering av ruxolitinib (10 mg enkeldos) och en stark CYP3A4-hämmare, ketokonazol, till att C_{max} och AUC för ruxolitinib ökade med 33 % respektive 99 % jämfört med när ruxolitinib gavs ensamt. Vid samtidig administrering av ketokonazol ökade halveringstiden från 3,7 till 6,0 timmar.

När ruxolitinib administreras med starka CYP3A4-hämmare ska den två gånger dagligen administrerade enhetsdosen av ruxolitinib sänkas med cirka 50 %. Patienten ska övervakas noga (t.ex. två gånger i veckan) för cytopenier och dosen titreras på basis av säkerhet och effekt (se avsnitt 4.2).

Dubbla CYP2C9- och CYP3A4- hämmare

En 50 % dosreduktion bör övervägas vid användning av läkemedel som är dubbla hämmare av CYP2C9- och CYP3A4-enzymerna (t.ex. flukonazol). Undvik samtidig användning av ruxolitinib med flukonazol i högre doser än 200 mg dagligen.

Enzyminducerare

CYP3A4-inducerare (såsom, men inte begränsat till, avasimib, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampin (rifampicin), johannesört (Hypericum perforatum))

Patienten ska övervakas noga och dosen titreras på basis av säkerhet och effekt (se avsnitt 4.2).

Hos friska studiedeltagare som gavs ruxolitinib (50 mg enkeldos) efter den potenta CYP3A4-induceraren rifampicin (600 mg daglig dos i 10 dagar) minskade AUC för ruxolitinib med 70 % jämfört med efter administrering av ruxolitinib ensamt. Exponeringen för aktiva metaboliter av ruxolitinib var oförändrad. Totalt sett var ruxolitinibs farmakodynamiska aktivitet liknande, vilket tyder på CYP3A4-inducering resulterade i minimal effekt på farmakodynamiken. Detta skulle dock kunna vara relaterat till den höga dos av ruxolitinib som resulterade i farmakodynamiska effekter nära E_{max} . Det är möjligt att hos den enskilda patienten, behövs en ökning av den dos av ruxolitinib som krävs när behandling inleds med en stark enzyminducerare.

Övriga interaktioner som ska anses påverka ruxolitinib

Lindriga eller måttliga CYP3A4-hämmare (såsom, men inte begränsat till, ciprofloxacin, erytromycin, amprenavir, atazanavir, cimetidin)

Hos friska studiedeltagare ledde samtidig administrering av ruxolitinib (10 mg enkeldos) och erytromycin 500 mg två gånger dagligen i fyra dagar till att C_{max} och AUC för ruxolitinib ökade med 8 % respektive 27 % jämför med än när ruxolitinib gavs ensamt.

Ingen dosjustering rekommenderas när ruxolitinib administreras samtidigt med lindriga eller måttliga CYP3A4-hämmare (t.ex. erytromycin). Emellertid, patienten bör övervakas noga med avseende på cytopenier när behandling med en måttlig CYP3A4-hämmare påbörjas.

Effekter av ruxolitinib på andra läkemedel

Substanser som transporteras av P-glykoprotein eller andra transportproteiner

Ruxolitinib kan hämma P-glykoprotein och breast cancer resistance protein (BCRP) i tarmen. Detta kan resultera i ökad systemisk exponering av substrat för dessa transportproteiner, såsom dabigatranetexilat, ciklosporin, rosuvastatin och eventuellt digoxin. Terapeutisk övervakning (TDM) eller klinisk övervakning rekommenderas av den påverkade substansen.

Det är möjligt att den potentiella hämningen av P-gp och BCRP i tarmen kan minimeras om tiden mellan administrationerna hålls isär så länge som möjligt.

Hematopoetiska tillväxtfaktorer

Samtidig användning av hematopoetiska tillväxtfaktorer och ruxolitinib har inte studerats. Det är inte känt om den Janus-associerade kinas- (JAK) hämningen av ruxolitinib minskar effekten av hematopoetiska tillväxtfaktorer eller om de hematopoetiska tillväxtfaktorerna påverkar effekten av ruxolitinib (se avsnitt 4.4).

Cytoreduktiva behandlingar

Samtidig användning av cytoreduktiva terapier och ruxolitinib har inte studerats. Säkerhet och effekt av samtidig administrering är inte känd (se avsnitt 4.4).

En studie på friska försökspersoner visade att ruxolitinib inte hämmade metabolismen av det orala CYP3A4-substratet midazolam. Därför förväntas ingen ökning av exponeringen av CYP3A4-substrat när man kombinerar dem med ruxolitinib. En annan studie på friska försökspersoner visade att ruxolitinib inte påverkar farmakokinetiken av p-piller innehållande etinylestradiol och levonorgestrel. Därför förväntas det inte att den preventiva effekten av denna kombination kommer att äventyras av samtidig administrering av ruxolitinib.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användningen av Jakavi i gravida kvinnor.

Djurstudier har visat att ruxolitinib är embryotoxiskt och fetotoxiskt. Teratogenicitet har inte observerats hos råtta eller kanin. Exponeringsmarginalerna jämfört med den högsta kliniska dosen var emellertid låga och resultaten är därför av begränsad relevans för människa (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd. Som en försiktighetsåtgärd är användning av Jakavi under graviditet kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Kvinnor i fertil ålder/Antikonception

Kvinnor i fertil ålder bör använda en effektiv preventivmetod under behandlingen med Jakavi. I den händelse att en kvinna blir gravid under behandling med Jakavi måste risk och nytta bedömas på individuell basis med omsorgsfull rådgivning beträffande de potentiella riskerna för fostret (se avsnitt 5.3).

Amning

Jakavi får inte användas under amning (se avsnitt 4.3) och amning ska därför avbrytas när behandling påbörjas. Det är okänt om ruxolitinib och/eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska data från djur har visat att ruxolitinib och dess metaboliter utsöndras i mjölk (se avsnitt 5.3).

Fertilitet

Det finns inga data om ruxolitinibs effekt på fertiliteten hos människa. I djurstudier observerades ingen effekt på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Jakavi har ingen eller försumbar sederande effekt. Patienter som upplever yrsel efter intag av Jakavi bör emellertid avstå från att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsanalysen baserades på totalt 982 patienter (med MF eller PV) som tog Jakavi i fas 2- och 3-studier.

Myelofibros

I den randomiserade perioden av de två pivotala studierna, COMFORT-I och COMFORT-II, var medianexponeringstiden för Jakavi 10,8 månader (intervall 0,3-23,5 månader). Majoriteten av patienterna (68,4 %) behandlades under minst nio månader. Av 301 patienter, hade 111 (36,9 %) ett ingångsvärde för trombocytantalet på mellan 100 000/mm³ och 200 000/mm³ och 190 (63,1 %) hade ett ingångsvärde för trombocytantalet på >200 000/mm³.

I dessa kliniska studier observerades avbrytande på grund av biverkningar, oavsett orsakssamband, hos 11,3 % av patienterna.

De oftast rapporterade biverkningarna var trombocytopeni och anemi.

Hematologiska biverkningar (alla grader enligt Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]) inkluderade anemi (82,4 %), trombocytopeni (69,8 %) och neutropeni (16,6 %).

Anemi, trombocytopeni och neutropeni är dosrelaterade effekter.

De tre vanligaste icke-hematologiska biverkningarna var blåmärken (21,3 %), yrsel (15,3 %) och huvudvärk (14,0 %).

De tre vanligaste icke-hematologiska laboratorieavvikelseerna var förhöjt alaninaminotransferas (27,2 %), förhöjt aspartataminotransferas (19,9 %) och hyperkolesterolemi (16,9 %). I fas 3-kliniska studier på MF, observerades varken hyperkolesterolemi CTCAE-grad 3 eller 4, förhöjt aspartataminotransferas eller förhöjt alaninaminotransferas CTCAE-grad 4.

Långtidssäkerhet:

Med långtidsdata för säkerhet från två pivotala fas 3-studier, bedömdes 457 patienter med MF som behandlades med ruxolitinib. Utvärderingen inkluderade data från patienter som initialt randomiserades till ruxolitinib (n=301; exponering 0,3-68,1 månader, medianexponering 33,4 månader) och patienter som fick ruxolitinib efter övergång från kontrollbehandlingar (n=156; exponering: 0,5-59,8 månader, medianexponering 25,0 månader). Den kumulativa frekvensen av biverkningar i dessa studier ökade proportionellt till ökningen av uppföljningstiden. Med dessa uppdaterade data, observerades terapiavbrott på grund av biverkningar hos 27,4 % av patienterna som behandlades med ruxolitinib.

Polycythaemia vera

Säkerheten för Jakavi utvärderades hos 184 patienter med PV i två öppna, randomiserade, kontrollerade studier, fas 3-studien RESPONSE och fas 3b-studien RESPONSE 2. Biverkningarna som listas nedan speglar den randomiserade studieperioden (fram till vecka 32 för RESPONSE och fram till vecka 28 för RESPONSE 2) med likvärdig exponering för ruxolitinib och bästa tillgängliga behandling (BAT). Medianexponeringstiden för Jakavi under de randomiserade studieperioderna var 7,85 månader (intervall 0,03 till 7,85 månader).

Avbrytande på grund av biverkningar, oavsett orsakssamband, observerades hos 2,2 % av patienterna.

Hematologiska biverkningar (alla CTCAE-grader) inkluderade anemi (40,8 %) och trombocytopeni (16,8 %). Anemi eller trombocytopeni CTCAE-grad 3 och 4 rapporterades hos 1,1 % respektive 3,3 %.

De tre vanligaste icke-hematologiska biverkningarna var yrsel (9,2 %), förstoppning (8,7 %) och hypertoni (6,5 %).

De tre vanligaste icke-hematologiska laboratorieavvikelseerna (alla CTCAE-grader) identifierade som biverkningar var förhöjt aspartataminotransferas (26,1 %), förhöjt alaninaminotransferas (22,3 %) och hyperkolesterolemi (20,7 %). Dessa var alla CTCAE-grad 1 och 2 med undantag av en CTCAE-grad 3-händelse med förhöjt alaninaminotransferas.

Långtidssäkerhet utvärderades med hjälp av data från två fas 3-studier med data från patienter, som initialt randomiserades till ruxolitinib (n=184; exponering under 0,03 till 43,5 månader, med medianvärde för exponering på 18,9 månader) och patienter som fick ruxolitinib efter övergången från kontrollbehandlingar (n=149; exponering under 0,2 till 33,5 månader, med medianvärde för exponering på 12,0 månader). Med längre tids exponering, ökade den kumulativa frekvensen av biverkningar; men inga nya säkerhetsfynd framkom. Justerat för exponering, var antalet biverkningsrapporter i allmänhet jämförbart med de som observerats under jämförelseperioderna för randomiserade studier.

Tabell över biverkningar från kliniska studier

I det kliniska studieprogrammet bedömdes biverkningars svårighetsgrad på basis av CTCAE: grad 1=lindrig, grad 2=måttlig, grad 3=svår och grad 4=livshotande.

Biverkningar från kliniska studier (tabell 1) är förtecknade efter MedDRAs organsystemklass. Inom varje organsystem rangordnas biverkningarna efter frekvens med den oftast förekommande biverkningen först. Dessutom bygger frekvenskategorin för var och en av biverkningarna på följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$); sällsynta ($> 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Tabell 1 Frekvenskategori för biverkningar som rapporterades i fas 3-studierna (COMFORT-I, COMFORT-II, RESPONSE, RESPONSE 2)

Biverkning	Frekvenskategori för MF-patienter	Frekvenskategori för PV-patienter
Infektioner och infestationer		
Urinvägsinfektioner ^{a,d}	Mycket vanliga	Vanliga
Pneumoni	Vanliga	-
Herpes zoster ^{a,d}	Vanliga	Vanliga
Sepsis	Vanliga	-
Tuberkulos ^e	Mindre vanliga	-
Blodet och lymfsystemet^{b,d}		
Anemi ^b	-	-
CTCAE-grad 4 ^c ($< 6,5$ g/dl)	Mycket vanliga	Mindre vanliga
CTCAE-grad 3 ^c ($< 8,0 - 6,5$ g/dl)	Mycket vanliga	Mindre vanliga
Alla CTCAE-grader ^c	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Trombocytopeni ^b		
CTCAE-grad 4 ($< 25\ 000/\text{mm}^3$)	Vanliga	Mindre vanliga
CTCAE-grad 3 ($50\ 000 - 25\ 000/\text{mm}^3$)	Vanliga	Vanliga
Alla CTCAE-grader ^c	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Neutropeni ^b		
CTCAE-grad 4 ($< 500/\text{mm}^3$)	Vanliga	-
CTCAE-grad 3 ($< 1\ 000 - 500/\text{mm}^3$)	Vanliga	-

Alla CTCAE-grader	Mycket vanliga	-
Blödning (alla blödningar inklusive intrakraniell och gastrointestinal blödning, blåmärken och andra blödningar)	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Intrakraniell blödning	Vanliga	-
Gastrointestinal blödning	Vanliga	-
Blåmärken	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Andra blödning (inklusive näsblod, blödning efter ingrepp och hematuri)	Vanliga	Mycket vanliga
Metabolism och nutrition		
Viktökning ^a	Mycket vanliga	Vanliga
Hyperkolesterolemi ^b CTCAE-grad 1 och 2 ^c	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hypertriglyceridemi ^b CTCAE-grad 1 ^c	-	Mycket vanliga
Centrala och perifera nervsystemet		
Yrsel ^a	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Huvudvärk ^a	Mycket vanliga	-
Magtarmkanalen		
Flatulens ^a	Vanliga	-
Förstoppning ^a	-	Vanliga
Lever och gallvägar		
Förhöjt alaninaminotransferas ^b CTCAE-grad 3 ^c (> 5x – 20 x ULN)	Vanliga	Mindre vanliga
Alla CTCAE-grader ^c	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Förhöjt aspartataminotransferas ^b Alla CTCAE-grader ^c	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Blodkärl		
Hypertoni ^a	-	Mycket vanliga
^a Frekvensen är baserad på biverkningsdata. - En studiedeltagare med flera förekomster av en biverkning räknas bara en gång i den aktuella biverkningskategorin. - Rapporterade biverkningar uppträdde under behandling och upp till 28 dagar efter sista behandlingsdagen. ^b Frekvensen är baserad på laboratorievärden. - En studiedeltagare med flera förekomster av en biverkning räknas bara en gång i den aktuella biverkningskategorin. - Rapporterade biverkningar uppträdde under behandling och upp till 28 dagar efter sista behandlingsdagen. ^c CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 3.0: grad 1=lindrig, grad 2=måttlig, grad 3=svår, grad 4=livshotande ^d Dessa biverkningar diskuteras i texten. ^e Frekvensen är baserad på alla patienter som fått ruxolitinib i kliniska studier (N=4 755).		

Vid behandlingsavbrott kan MF-patienten uppleva återkomst av symtomen på MF, såsom utmattnings, skelettmärta, feber, pruritus, nattliga svettningar, symtomgivande splenomegali och viktminskning. I kliniska studier vid MF, återgick de totala symtompoängen för MF-symtom gradvis till poängen vid baslinjen inom 7 dagar efter det att behandlingen satts ut (se avsnitt 4.4).

Beskrivning av valda biverkningar

Anemi

I kliniska fas 3-studier vid MF var mediantiden till debut av den första anemin av CTCAE-grad 2 eller högre 1,5 månader. En patient (0,3 %) avbröt behandlingen på grund av anemi.

Hos patienter som fick ruxolitinib nådde genomsnittliga sänkningar av hemoglobinvärdet ett nadir som var cirka 10 g/liter lägre än värdet vid baslinjen efter 8-12 veckors behandling och återhämtade sig sedan gradvis för att nå ett nytt steady state som var cirka 5 g/liter lägre än värdet vid baslinjen. Detta mönster observerades hos patienter oavsett om de under behandlingen hade fått transfusioner eller inte.

I den randomiserade, placebokontrollerade studien COMFORT-I fick 60,6 % av de Jakavi-behandlade MF-patienterna och 37,7 % av de placebobehandlade MF-patienterna erytrocyttransfusioner under randomiserad behandling. I studien COMFORT-II var frekvensen av transfusioner av packade röda blodkroppar 53,4 % i Jakavi-armen och 41,1 % i den arm som fick bästa tillgängliga behandling.

I den randomiserade perioden för de pivotala studierna, var anemi mindre frekvent hos PV-patienter än hos MF-patienter (40,8 % mot 82,4 %). I PV-populationen, rapporterades CTCAE-grad 3 och 4-händelser hos 2,7 %, medan frekvensen hos MF patienterna var 42,56 %.

Trombocytopeni

Hos de MF-patienter som utvecklade trombocytopeni av grad 3 eller 4 i de kliniska fas 3-studierna var mediantiden till debut cirka 8 veckor. Trombocytopeni var i allmänhet reversibel vid dossänkning eller behandlingsavbrott. Mediantiden till återhämtning av trombocytantal över 50 000/mm³ var 14 dagar. Under randomiseringsperioden gavs trombocyttransfusioner till 4,7 % av patienterna som fick ruxolitinib och till 4,0 % av patienterna som fick kontrollregimer. 0,7 % av patienterna som fick ruxolitinib och 0,9 % av patienterna som fick kontrollregimer avbröt behandlingen på grund av trombocytopeni. Patienter med ett trombocytantal på 100 000-200 000/mm³ före behandling med ruxolitinib hade en högre frekvens av trombocytopeni av grad 3 eller 4 jämfört med patienter med trombocytantal >200 000/mm³ (64,2 % mot 38,5 %).

I den randomiserade perioden för de pivotala studierna, var frekvensen patienter som drabbats av trombocytopeni lägre hos PV-patienter (16,8 %) jämfört med MF-patienter (69,8 %). Frekvensen av svår (dvs. CTCAE-grad 3 och 4) trombocytopeni var lägre hos PV-patienter (2,7 %) än hos MF-patienter (11,6 %).

Neutropeni

Hos de MF-patienter som utvecklade neutropeni av grad 3 eller 4 i de kliniska fas 3-studierna var mediantiden till debut cirka 12 veckor. Under randomiseringsperioden gjordes doseringsuppehåll eller dossänkning på grund av neutropeni hos 1,0 % av patienterna och 0,3 % avbröt behandlingen på grund av neutropeni.

I den randomiserade perioden av den pivotala studien hos PV-patienter, rapporterades neutropeni hos tre patienter (1,6 %) av vilka en patient utvecklade neutropeni, CTCAE-grad 4.

Blödning

I de pivotala fas 3-prövningarna vid MF rapporterades blödningar (inklusive intrakraniella och gastrointestinala, blåmärken och andra blödningar) hos 32,6 % av patienterna som exponerades för ruxolitinib och hos 23,2 % av patienterna som exponerades för referensbehandlingar (placebo eller bästa tillgängliga behandling). Frekvensen av händelser av grad 3-4 var likartad för patienter som behandlades med ruxolitinib respektive referensbehandling (4,7 % mot 3,1 %). De flesta patienterna med blödningar under behandlingen rapporterade blåmärken (65,3 %). Blåmärken rapporterades med högre frekvens hos patienter som tog ruxolitinib jämfört med referensbehandlingarna (21,3 % mot 11,6 %). Intrakraniell blödning rapporterades hos 1 % av patienter som exponerats för ruxolitinib och 0,9 % som utsatts för referensbehandling. Gastrointestinal blödning rapporterades hos 5,0 % av patienter som exponerats för ruxolitinib jämfört med 3,1 % utsatta för referensbehandlingar. Andra

blödningar (inklusive händelser som näsblod, blödning efter ingrepp och hematuri) rapporterades hos 13,3 % av patienterna behandlade med ruxolitinib och 10,3 % som behandlats med referensbehandlingar.

I den jämförande perioden av fas 3-studier hos PV-patienter, rapporterades blödningar (inklusive intrakraniella och gastrointestinala, blåmärken och andra blödningar) hos 16,8 % av patienterna som behandlades med ruxolitinib och 15,3 % av patienterna som fick bästa tillgängliga behandling i RESPONSE-studien och 12,0 % av patienterna som fick bästa tillgängliga behandling i RESPONSE 2-studien. Blåmärken rapporterades hos 10,3 % av patienterna som behandlades med ruxolitinib och 8,1 % av patienterna fick bästa tillgängliga behandling i RESPONSE-studien och 2,7 % av patienterna som fick bästa tillgängliga behandling i RESPONSE 2-studien. Inga intrakraniella blödnings- eller gastrointestinala blödningshändelser rapporterades hos patienter som fått ruxolitinib. En patient som behandlats med ruxolitinib hade haft en blödningshändelse (blödning efter behandlingen) grad 3; ingen blödning grad 4 rapporterades. Andra blödningar (inklusive händelser såsom näsblod, blödning efter behandlingen, gingival blödning) rapporterades hos 8,7 % av patienterna som behandlades med ruxolitinib och 6,3 % av patienterna fick bästa tillgängliga behandling i RESPONSE-studien och 6,7 % av patienterna som fick bästa tillgängliga behandling i RESPONSE 2-studien.

Infektioner

I de pivotala fas 3-studierna rapporterades urinvägsinfektion av grad 3 eller 4 hos 1,0 % av MF-patienterna, herpes zoster hos 4,3 % och tuberkulos hos 1,0 %. I kliniska fas 3-studier rapporterades sepsis hos 3,0 % av patienterna. En utökad uppföljning av patienter som behandlades med ruxolitinib visade inga tendenser till en ökning av graden av sepsis med tiden.

I den randomiserade perioden för den pivotala studien hos PV-patienter, rapporterades en (0,5 %) urinvägsinfektion, CTCAE-grad 3 och ingen grad 4. Förekomsten av herpes zoster var liknande hos PV-patienter (4,3 %) och MF-patienter (4,0 %). Det fanns en rapport av postherpetisk neuralgi, CTCAE-grad 3 bland PV-patienterna.

Ökat systoliskt blodtryck

I de pivotala fas 3-studierna vid MF noterades en ökning i systoliskt blodtryck på 20 mmHg eller mer från baslinjen i 31,5 % av patienterna vid minst ett besök jämfört med 19,5 % av de behandlade kontrollpatienterna. I COMFORT-I (MF-patienter) var den genomsnittliga ökningen från utgångsvärdet i systoliskt blodtryck 0-2 mmHg med ruxolitinib jämfört med en minskning med 2-5 mmHg i placebogruppen. I COMFORT-II visade medelvärden liten skillnad mellan patienter behandlade med ruxolitinib och de kontrollbehandlade MF-patienterna.

I den randomiserade perioden av den pivotala studien hos PV-patienter, ökade det genomsnittliga systoliska blodtrycket med 0,65 mmHg i ruxolitinibarmen jämfört med en minskning med 2 mmHg i BAT-armen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns ingen känd antidot för överdosering med Jakavi. Enkeldoser på upp till 200 mg har givits med acceptabel akut tolerabilitet. Upprepad tillförsel av högre doser än de rekommenderade är förenad med ökad benmärgshämning, däribland leukopeni, anemi och trombocytopeni. Lämplig understödande behandling bör ges.

Hemodialys förväntas inte öka elimineringen av ruxolitinib.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01XE18

Verkningsmekanism

Ruxolitinib är en selektiv hämmare av januskinaserna (JAK) JAK1 och JAK2 (IC₅₀-värden på 3,3 nM och 2,8 nM för JAK-1 respektive JAK2-enzym). Dessa medierar ett antal cytokiners och tillväxtfaktors signalering som är viktig för hematopoesen och immunfunktionen.

MF och PV är myeloproliferativa neoplasmer som är associerade med dysreglerad JAK1- och JAK2-signalering. Förutsättningarna för dysregleringen anses omfatta höga nivåer av cirkulerande cytokiner som aktiverar JAK-STAT-signalvägen, "gain-of-function"-mutationer som JAK2V617F och tystande av negativa regleringsmekanismer. MF-patienter uppvisar dysreglerad JAK-signalering oavsett JAK2V617F-mutationsstatus. Aktiverande mutationer i JAK2 (V617F eller exon 12) finns i >95 % av PV-patienterna.

Ruxolitinib hämmar JAK-STAT-signalering och cellproliferation hos cytokinberoende cellmodeller av hematologiska maligniteter, liksom hos Ba/F3-celler som gjorts cytokinberoende genom att uttrycka det JAK2V617F-muterade proteinet, med IC₅₀ i intervallet 80-320 nM.

Farmakodynamisk effekt

Ruxolitinib hämmar cytokininducerad STAT3-fosforylering i helblod från friska studiedeltagare, MF-patienter och PV-patienter. Ruxolitinib ledde till maximal hämning av STAT3-fosforylering 2 timmar efter dosering, vilken återgick till nära baslinjen efter 8 timmar hos både friska studiedeltagare och MF-patienter, vilket tyder på att vare sig modersubstansen eller aktiva metaboliter ackumuleras.

Förhöjningar vid baslinjen av inflammatoriska markörer associerade med konstitutionella symtom, såsom TNF-alfa, IL-6 och CRP, hos studiedeltagare med MF sjönk efter behandling med ruxolitinib. MF-patienter blev inte refraktära mot de farmakodynamiska effekterna av ruxolitinibbehandling över tid. Likaså, PV-patienter uppträdde också med baslinjeförhöjningar i inflammatoriska markörer och dessa markörer minskade efter behandling med ruxolitinib.

I en noggrann QT-studie på friska deltagare observerades inga tecken på QT/QTc-förlängande effekt av ruxolitinib vid enkeldoser upp till en supratherapeutisk dos på 200 mg, vilket tyder på att ruxolitinib inte har någon effekt på hjärtats repolarisering.

Klinisk effekt och säkerhet

Myelofibros

Två randomiserade fas 3-studier (COMFORT-I och COMFORT-II) utfördes på MF-patienter (primär MF, post-polycythaemia vera-MF eller post-essentiell trombocytomi-MF). I båda studierna hade patienterna palpabel splenomegali minst 5 cm under nedersta revbenet och riskkategori intermediär-2 eller högre risk baserat på IWG:s (International Working Group) konsensuskriterier. Startdosen av Jakavi var baserad på trombocyttallet.

COMFORT-I var en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad studie på 309 patienter som var refraktära mot eller inte var kandidater för tillgänglig terapi. Det primära effektmåttet var andelen studiedeltagare hos vilka mjältens volym vecka 24 hade minskat med ≥ 35 % från baslinjen mätt med magnetisk resonanstomografi (MR) eller datortomografi (DT).

Sekundära effektmått inkluderade durationen av en minskning av mjältens volym med ≥ 35 % från baslinjen, andelen patienter med ≥ 50 % sänkning av totala symtompoäng, förändringar i totala symtompoäng från baslinjen till vecka 24 mätt med den modifierade MFSAF-(MF Symptom Assessment Form)-dagboken v2.0 och total överlevnad.

COMFORT-II var en öppen, randomiserad studie på 219 patienter. Patienterna randomiserades i förhållandet 2:1 till ruxolitinib respektive bästa tillgängliga behandling. I armen som fick bästa tillgängliga behandling fick 47 % av patienterna hydroxiurea och 16 % av patienterna fick glukokortikoider. Det primära effektmåttet var andelen studiedeltagare hos vilka mjältens volym vecka 48 hade minskat med ≥ 35 % jämfört med baslinjen mätt med MR eller DT.

Sekundära effektmått inkluderade andelen patienter som uppnådde en minskning ≥ 35 % av mjältens volym från baslinjen vid vecka 24 och durationen av upprätthållandet av en minskning ≥ 35 % av mjältens volym från baslinjen.

I COMFORT-I och COMFORT-II var patienternas demografi och sjukdomskaraktäristika vid baslinjen jämförbara mellan behandlingsarmarna.

Tabell 2 Procentandel patienter med ≥ 35 % minskning av mjältens volym från baslinjen vid vecka 24 i COMFORT-I och vid vecka 42 i COMFORT-II (ITT)

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Jakavi (N=155)	Placebo (N=153)	Jakavi (N=144)	Bästa tillgängliga behandling (N=72)
Tidpunkter	Vecka 24		Vecka 48	
Antal (%) studiedeltagare med ≥ 35 % minskning av mjältens volym	65 (41,9)	1 (0,7)	41 (28,5)	0
95 % konfidensintervall	34,1; 50,1	0; 3,6	21,3; 36,6	0,0; 5,0
p-värde	<0,0001		<0,0001	

En signifikant större andel patienter i Jakavi-gruppen uppnådde ≥ 35 % minskning av mjältens volym (tabell 2) från baslinjen oavsett förekomst eller frånvaro av JAK2V617F-mutation och sjukdomssubtyp (primär MF, post-polycythaemia vera-MF eller post-essentiell trombocytemi-MF).

Tabell 3 Procentandel patienter med ≥ 35 % minskning av mjältens volym från baslinjen avseende JAK-mutationsstatus (säkerhetsgrupper)

	COMFORT-I				COMFORT-II			
	Jakavi		Placebo		Jakavi		Bästa tillgängliga terapi	
JAK-mutations-status	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 (%)
Andel (%) patienter med ≥ 35 % minskning av mjältens volym	54 (47,8)	11 (27,5)	1 (0,8)	0	36 (32,7)	5 (14,3)	0	0
Tidpunkt	Efter 24 veckor				Efter 48 veckor			

Sannolikheten för att bibehålla svar (≥ 35 % minskning) med Jakavi under minst 24 veckor var 89 % i COMFORT-I och 87 % i COMFORT-II; 52 % bibehöll svar under minst 48 veckor i COMFORT II.

I COMFORT-I uppnådde 45,9 % patienter i Jakavi-gruppen en ≥ 50 % förbättring från baslinjen vid vecka 24 av totala symtompoäng (mätt med hjälp MFSAF-dagbok v2.0), jämfört med 5,3 % i placebogruppen ($p < 0,0001$ med användning av X^2 -test). Den genomsnittliga förändringen i global hälsostatus vid vecka 24, mätt med EORTC QLQ-C30 var +12,3 för Jakavi och -3,4 för placebo ($p < 0,0001$).

I COMFORT-I, efter en median uppföljningstid på 34,3 månader, var dödligheten hos patienter som randomiserats till ruxolitinibarmen 27,1 % jämfört med 35,1 % hos patienter som randomiserats till placebo; HR 0,687; 95 % CI 0,459-1,029; $p = 0,0668$.

I COMFORT-I, efter en median uppföljningstid på 61,7 månader, var dödligheten hos patienter som randomiserats till ruxolitinibarmen 44,5 % (69 av 155 patienter) jämfört med 53,2 % (82 av 154) hos patienter som randomiserats till placebo. Det fanns en minskning av risken för dödsfall i ruxolitinibarmen på 31 % jämfört med placebo (HR 0,69; 95 % CI 0,50-0,96; $p = 0,025$).

I COMFORT-II, efter en median uppföljningstid på 34,7 månader, var dödligheten hos patienter som randomiserats till ruxolitinib 19,9 % jämfört med 30,1 % hos patienter som randomiserats till bästa tillgängliga behandling (BAT); HR 0,48; 95 % CI 0,28-0,85; $p = 0,009$. I båda studierna var den lägre dödligheten som noterades i ruxolitinibarmen framförallt driven av resultaten erhållna från subgrupperna post-polycythaemia vera och post-essentiell trombocytemi.

I COMFORT-II, efter en median uppföljningstid på 55,9 månader, var dödligheten hos patienter som randomiserats till ruxolitinibarmen 40,4 % (59 av 146 patienter) jämfört med 47,9 % (35 av 73 patienter) hos patienter som randomiserats till bästa tillgängliga behandling (BAT). Det fanns en minskning av risken för dödsfall i ruxolitinibarmen på 33 % jämfört med BAT-armen (HR 0,67; 95 % CI 0,44-1,02; $p = 0,062$).

Polycythaemia vera

En randomiserad, öppen, aktivt kontrollerad fas 3-studie (RESPONSE), genomfördes på 222 patienter med PV, som var resistent eller intolerant mot hydroxiurea, som definierats i publicerade kriterier från den internationella arbetsgruppen Europeiska LeukemiaNet (ELN). 110 patienter randomiserades till ruxolitinibarmen och 112 patienter till BAT-armen. Startdosen av Jakavi var 10 mg två gånger dagligen. Doserna justerades sedan hos enskilda patienter baserat på tolerans och effekt med en maximal dos på 25 mg två gånger dagligen. BAT valdes av prövaren på en patient-för-patientbasis och inkluderade hydroxiurea (59,5 %), interferon/pegylerat interferon (11,7 %), anagrelid (7,2 %), pipobroman (1,8 %) och observation (15,3 %).

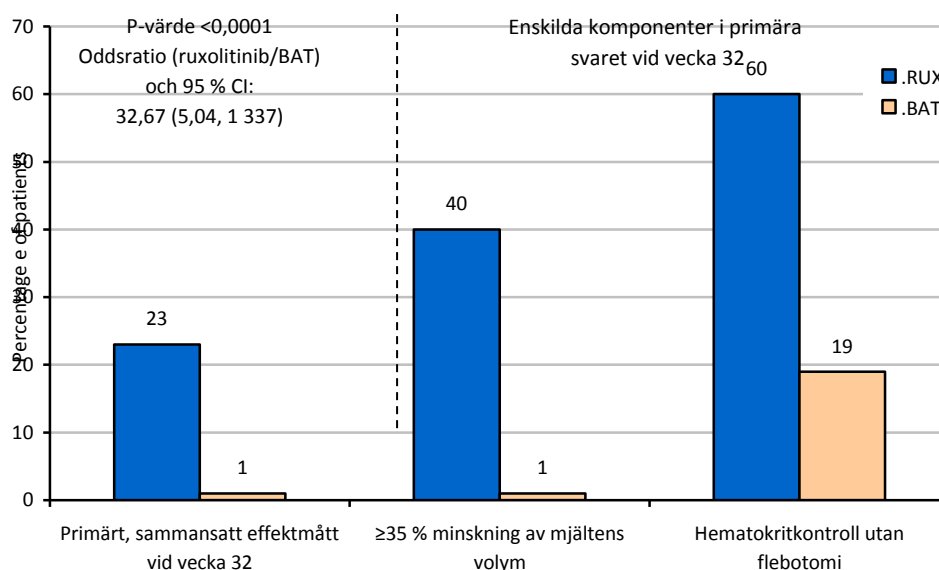
Baslinjedemografi och sjukdomskaraktäristika var jämförbara mellan de två behandlingsarmarna. Medianåldern var 60 år (intervall 33-90 år). Patienter i ruxolitinibarmen hade PV-diagnos under en mediantid på 8,2 år och hade tidigare fått hydroxiurea under en mediantid på cirka 3 år. De flesta patienter (> 80 %) hade fått minst två flebotomier under de senaste 24 veckorna före screening. Jämförande uppgifter om långsiktig överlevnad och förekomst av sjukdomskomplikationer saknas.

Det primära, sammansatta effektmåttet var andelen patienter som uppnådde både en frånvaro av lämplighet för flebotomi (genom hematokritkontroll, HCT) och en minskning ≥ 35 % av mjältens volym från baslinjen vid vecka 32. Lämplighet för flebotomi definierades som en bekräftad HCT på > 45 %, det vill säga på minst 3 procentenheter högre än det HCT-värde som erhöles vid baslinjen eller ett bekräftat HCT-värde på > 48 %, beroende på vilket som var lägre. Viktiga, sekundära effektmått omfattade andelen patienter som uppnådde det primära effektmåttet och förblev progressionsfria vid vecka 48, samt andelen patienter som uppnådde fullständig, hematologisk remission vid vecka 32.

Studien uppnådde sitt primära mål och en högre andel patienter i Jakavi-gruppen uppnådde det primära, sammansatta effektmåttet och var och en av dess enskilda komponenter. Signifikant fler patienter behandlade med Jakavi (23 %) uppnådde en primär respons ($p < 0,0001$) jämfört med BAT (0,9 %). Hematokritkontroll uppnåddes hos 60 % av patienterna i Jakavi-armen jämfört med 18,8 % i BAT-armen och en minskning av mjältvolymen uppnåddes hos 40 % av patienterna i Jakavi-armen ≥ 35 % jämfört med 0,9 % i BAT-armen (Figur 1).

Båda viktiga, sekundära effektmått uppfylldes också. Andelen patienter som uppnådde en komplett hematologisk remission var 23,6 % med Jakavi jämfört med 8,0 % med BAT ($p = 0,0013$) och andelen patienter som uppnådde en varaktig primär respons vid vecka 48 var 20 % med Jakavi och 0,9 % med BAT ($p < 0,0001$).

Figur 1 Patienter som uppnådde det primära effektmåttet och komponenter av det primära effektmåttet vid vecka 32



Symtombördan bedömdes med hjälp av MPN-SAF totala symtampoäng (TSS), en elektronisk patientdagbok, som bestod av 14 frågor. Vid vecka 32, uppnådde 49 % respektive 64 % av patienterna som behandlades med ruxolitinib, en minskning av TSS-14 respektive TSS-5 ≥ 50 %, jämfört med endast 5 % respektive 11 % av patienterna med BAT.

Behandlingsfördelsuppfattning mättes genom Patient Global Impression of Change (PGIC)-enkät. 66 % av patienterna som behandlats med ruxolitinib jämfört med 19 % som behandlats med BAT rapporterade en förbättring så tidigt som fyra veckor efter påbörjad behandling. Förbättring i uppfattning av behandlingsfördel var också högre hos patienter behandlade med ruxolitinib vid vecka 32 (78 % jämfört med 33 %).

Ytterligare analyser från RESPONSE-studien för att utvärdera varaktig respons genomfördes vid vecka 80 endast i Jakavi-armen. I denna arm var 83 % av patienterna fortfarande på behandlingen vid ”data cut-off” vid vecka 80. Av de patienter som uppnådde en primär respons vid vecka 32, bibehöll 80 % sin respons under minst 48 veckor efter initial respons.

En andra randomiserad, öppen, aktivt kontrollerad fas 3b-studie (RESPONSE 2) utfördes på 149 PV-patienter som var resistent mot eller intolerant mot hydroxiurea, men utan påtaglig splenomegali. Det primära effektmåttet, definierat som den andel patienter som uppnådde hematokritkontroll, HCT (frånvaro av lämplighet för flebotomi), möttes vid vecka 28 (62,2 % i Jakavi-armen mot 18,7 % i BAT-armen). Det viktigaste sekundära effektmåttet, definierat som den andel patienter som uppnådde fullständig hematologisk remission vid vecka 28, möttes också (23,0 % i Jakavi-armen mot 5,3 % i BAT-armen).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Jakavi, för alla grupper av den pediatrika populationen för behandlingen av MF och PV (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Ruxolitinib är en klass 1-substans enligt det biofarmaceutiska klassificeringssystemet (BCS), med hög permeabilitet, hög löslighet och snabb upplösning. I kliniska studier absorberades ruxolitinib snabbt efter peroral administrering och maximal plasmakoncentration (C_{max}) uppnåddes cirka 1 timme efter dosering. Baserat på en massbalansstudie på människa är den perorala absorptionen av ruxolitinib, som ruxolitinib eller metaboliter bildade under första passagen, 95 % eller högre. Genomsnittlig C_{max} och total exponering (AUC) ökade proportionellt över ett enkeldosintervall på 5-200 mg. Ingen kliniskt relevant förändring av ruxolitinibs farmakokinetik vid administrering tillsammans med en fettrik måltid konstaterades. C_{max} och total exponering (AUC) för ruxolitinib ökade proportionellt över ett enkeldosintervall på 5-200 mg. Ingen kliniskt relevant förändring av ruxolitinibs farmakokinetik observerades vid administrering tillsammans med en fettrik måltid. Genomsnittlig C_{max} minskade måttligt (24 %) medan genomsnittlig AUC var nästan oförändrad (4 % ökning) vid dosering med en fettrik måltid. C_{max} minskade måttligt (24 %) medan genomsnittlig AUC var i det närmaste oförändrad (4 % ökning) vid dosering med en fettrik måltid.

Distribution

Den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady state är ca 75 liter hos MF- och PV-patienter. Vid kliniskt relevanta koncentrationer av ruxolitinib är bindningen till plasmaproteiner *in vitro* cirka 97 %, främst till albumin. En studie med helkroppsaautoradiografi på råtta har visat att ruxolitinib inte penetrerar blod-hjärnbarriären.

Metabolism

Ruxolitinib metaboliseras huvudsakligen av CYP3A4 (>50 %), med ytterligare bidrag från CYP2C9. Modersubstansen är den dominerande formen i human plasma och svarar för cirka 60 % av det läkemedelsrelaterade materialet i cirkulationen. Två aktiva huvudmetaboliter återfinns i plasma, vilka representerade 25 % respektive 11 % av AUC för modersubstansen. Dessa metaboliter har 20-50 % av modersubstansens JAK-relaterade farmakologiska aktivitet. Totalsumman av alla aktiva metaboliter bidrar till 18 % av ruxolitinibs totala farmakodynamik. Vid kliniskt relevanta koncentrationer hämmar ruxolitinib inte CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4 och är inte en potent inducerare av CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4 baserat på studier *in vitro*. Data från *in vitro* tyder på att ruxolitinib kan hämma P-gp och BCRP.

Eliminering

Ruxolitinib elimineras huvudsakligen via metabolism. Den genomsnittliga halveringstiden i elimineringsfasen för ruxolitinib i plasma är cirka 3 timmar. Efter en enkeldos av [14 C]-märkt ruxolitinib till friska vuxna studiedeltagare, skedde elimineringen främst genom metabolism; 74 % av radioaktiviteten utsöndrades i urin och 22 % i feces. Oförändrad moderssubstans stod för mindre än 1 % av den totalt utsöndrade radioaktiviteten.

Linjäritet/icke-linjäritet

Dosproportionaliteten visades i studier med enkeldos och multipla doser.

Särskilda populationer

Effekter av ålder, kön och etniskt ursprung

Baserat på studier hos friska studiedeltagare observerades inga relevanta skillnader i ruxolitinibs farmakokinetik med hänsyn till kön eller etniskt ursprung. I en populationsfarmakokinetisk utvärdering hos MF-patienter sågs inget samband mellan oralt clearance och patientens ålder eller etniska ursprung. Förutsett oralt clearance var 17,7 l/tim hos kvinnor och 22,1 l/tim hos män, med en interindividuell variabilitet på 39 % hos MF-patienter. Clearance var 12,7 l/tim hos PV-patienter, med en interindividuell variabilitet på 42 % och ingen relation sågs mellan oralt clearance och kön, patientens ålder eller ras, baserat på en populationsfarmakokinetisk utvärdering hos PV-patienter.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Jakavi hos pediatrika patienter har inte fastställts (se avsnitt 5.1, ”Pediatrisk population”).

Nedsatt njurfunktion

Njurfunktionen bestämdes med hjälp av både Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) och urinkreatinin. Efter en enkeldos ruxolitinib på 25 mg var exponeringen av ruxolitinib likartad hos studiedeltagare med olika grader av njurfunktionsnedsättning respektive studiedeltagare med normal njurfunktion. Emellertid tenderade plasma-AUC-värden för ruxolitinib att stiga med ökande svårighetsgrad av njurfunktionsnedsättning och ökade mest påtagligt hos studiedeltagare med grav njurfunktionsnedsättning. Det är okänt om den ökade exponeringen för metaboliter medför säkerhetsrisker. En dosändring rekommenderas hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion och med terminal njursjukdom (se avsnitt 4.2). Dosering endast på dialysdagar minskar exponeringen för metaboliter, men även den farmakodynamiska effekten, särskilt på dagarna mellan dialys.

Nedsatt leverfunktion

Efter en enkeldos ruxolitinib på 25 mg till patienter med varierande grader av leverfunktionsnedsättning ökade genomsnittlig AUC för ruxolitinib hos patienter med lindrig, måttlig och grav leverfunktionsnedsättning med 87 %, 28 % respektive 65 %, jämfört med patienter med normal leverfunktion. Det fanns inget tydligt samband mellan AUC och graden av leverfunktionsnedsättning baserad på Child-Pugh-poäng. Den terminala halveringstiden var förlängd hos patienter med nedsatt leverfunktion jämfört med friska kontroller (4,1-5,0 timmar mot 2,8 timmar). En dossänkning på cirka 50 % rekommenderas till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Ruxolitinib har utvärderats i studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och reproduktionseffekter samt i en karcinogenicitetsstudie. Målorgan associerade med ruxolitinibs farmakologiska verkan i studier med upprepade doser är benmärg, perifert blod och lymfvävnader. Infektioner som vanligen är förenade med immunhämning noterades hos hund. O gynnsamma blodtryckssänkningar tillsammans med ökad hjärtfrekvens noterades i en telemetrisk studie på hund och en ogynnsam minskning av minutvolymen noterades i en respiratorisk studie på råtta. I studierna på hund och råtta var marginalerna (baserat på obundet C_{max}) vid den biverkningsfria nivån, 15,5- respektive 10,4-faldigt större än den maximala dos som rekommenderas till människa på 25 mg två gånger dagligen. Inga effekter noterades i en utvärdering av ruxolitinibs neurofarmakologiska effekter.

Ruxolitinib gav en minskad fostervikt och en ökad postimplantationsförlust i djurstudier. Det fanns inga tecken på en teratogen effekt hos råtta och kanin. Men exponeringsmarginalerna jämfört med den högsta kliniska dosen var låg och resultaten är därför av begränsad relevans för människa. Inga effekter på fertiliteten noterades. I en studie av pre- och postnatal utveckling observerades en något förlängd gestationsperiod, minskat antal implantationsställen och minskat antal framfödda ungar. Hos ungarna observerades minskad genomsnittlig initial kroppsvikt och en kort period med minskad genomsnittlig viktökning. Hos lakterande råtta utsöndrades ruxolitinib och/eller dess metaboliter i mjölken med en koncentration som var 13 gånger högre än plasmakoncentrationen hos modern. Ruxolitinib var varken mutagent eller klastogent. Ruxolitinib var inte karcinogent i Tg.rasH2-transgen

musmodell.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa
Magnesiumstearat
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Povidon K30
Hydroxipropylcellulosa 300-600 cps
Laktosmonohydrat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackningar av PVC/PCTFE/aluminium innehållande 14 eller 56 tabletter eller multipack innehållande 168 (3 förpackningar om 56) tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

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

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

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23 augusti 2012
Datum för den senaste förnyelsen: 24 april 2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfallodatum
Effektstudie efter marknadsgodkännande för att ge effekt- och säkerhetsdata från långtidsanvändning av ruxolitinib inklusive (sent) uppnådda svar, varaktigheten av (olika) svar, samt förekomst av biverkningar inklusive hematologisk transformation och andra maligniteter från studien B2301.	Slutlig studierapport: december 2019

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR ENHETSFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Jakavi 5 mg tabletter
ruxolitinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 5 mg ruxolitinib (som fosfat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Tabletter

14 tabletter

56 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/773/004 14 tabletter
EU/1/12/773/005 56 tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Jakavi 5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR MULTIPACK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Jakavi 5 mg tabletter
ruxolitinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 5 mg ruxolitinib (som fosfat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Tabletter

Multipack: 168 (3 förpackningar om 56) tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/773/006 168 tabletter (3x56)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Jakavi 5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD SOM INNEHÅLLER DEN UNIKA IDENTITETSBETECKNINGEN.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

INNERFÖRPACKNING FÖR MULTIPACK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Jakavi 5 mg tabletter
ruxolitinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 5 mg ruxolitinib (som fosfat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Tabletter

56 tabletter. Del av multipack. Får inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/773/006 168 tabletter (3x56)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Jakavi 5 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Jakavi 5 mg tabletter
ruxolitinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Måndag
Tisdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lördag
Söndag



UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR ENHETSFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Jakavi 10 mg tabletter
ruxolitinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 10 mg ruxolitinib (som fosfat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Tabletter

14 tabletter

56 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/773/014	14 tabletter
EU/1/12/773/015	56 tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Jakavi 10 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR MULTIPACK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Jakavi 10 mg tabletter
ruxolitinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 10 mg ruxolitinib (som fosfat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Tabletter

Multipack: 168 (3 förpackningar om 56) tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/773/016 168 tabletter (3x56)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Jakavi 10 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

INNERFÖRPACKNING FÖR MULTIPACK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Jakavi 10 mg tabletter
ruxolitinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 10 mg ruxolitinib (som fosfat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Tabletter

56 tabletter. Del av multipack. Får inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/773/016 168 tabletter (3x56)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Jakavi 10 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Jakavi 10 mg tabletter
ruxolitinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Måndag
Tisdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lördag
Söndag



UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR ENHETSFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Jakavi 15 mg tabletter
ruxolitinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 15 mg ruxolitinib (som fosfat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Tabletter

14 tabletter

56 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/773/007	14 tabletter
EU/1/12/773/008	56 tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Jakavi 15 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR MULTIPACK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Jakavi 15 mg tabletter
ruxolitinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 15 mg ruxolitinib (som fosfat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Tabletter

Multipack: 168 (3 förpackningar om 56) tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/773/009 168 tabletter (3x56)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Jakavi 15 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

TVÅDIMENSIONELL streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

INNERFÖRPACKNING FÖR MULTIPACK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Jakavi 15 mg tabletter
ruxolitinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 15 mg ruxolitinib (som fosfat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Tabletter

56 tabletter. Del av multipack. Får inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/773/009 168 tabletter (3x56)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Jakavi 15 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Jakavi 15 mg tabletter
ruxolitinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Måndag
Tisdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lördag
Söndag



UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR ENHETSFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Jakavi 20 mg tabletter
ruxolitinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 20 mg ruxolitinib (som fosfat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Tabletter

14 tabletter

56 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/773/010 14 tabletter
EU/1/12/773/011 56 tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Jakavi 20 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR MULTIPACK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Jakavi 20 mg tabletter
ruxolitinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 20 mg ruxolitinib (som fosfat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Tabletter

Multipack: 168 (3 förpackningar om 56) tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/773/012 168 tabletter (3x56)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Jakavi 20 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

INNERFÖRPACKNING FÖR MULTIPACK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Jakavi 20 mg tabletter
ruxolitinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 20 mg ruxolitinib (som fosfat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Tabletter

56 tabletter. Del av multipack. Får inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/773/012 168 tabletter (3x56)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Jakavi 20 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Jakavi 20 mg tabletter
ruxolitinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Måndag
Tisdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lördag
Söndag



B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Jakavi 5 mg tabletter

Jakavi 10 mg tabletter

Jakavi 15 mg tabletter

Jakavi 20 mg tabletter

ruxolitinib

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Jakavi är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Jakavi
3. Hur du tar Jakavi
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Jakavi ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Jakavi är och vad det används för

Jakavi innehåller den aktiva substansen ruxolitinib.

Jakavi används för att behandla vuxna patienter med en förstörd mjälte eller med symtom relaterade till myelofibros, en sällsynt form av blodcancer.

Jakavi används också för att behandla patienter med polycythaemia vera som är resistent mot eller intolerant mot hydroxiurea.

Hur Jakavi verkar

Förstoring av mjälten är ett av kännetecknen vid myelofibros. Myelofibros är en rubbning i benmärgen, som innebär att märgen ersätts med ärrvävnad. Den onormala benmärgen kan inte längre producera tillräckligt med normala blodkroppar, vilket leder till att mjältens storlek ökar betydligt. Genom att blockera aktiviteten hos vissa enzymer (som kallas januskinaser) kan Jakavi minska mjältens storlek hos patienter med myelofibros och lindra symtom som feber, nattliga svettningar, skelettsmärta och viktminskning hos patienter med myelofibros. Jakavi kan bidra till att minska risken för allvarliga blod- eller kärlkomplikationer.

Polycythaemia vera är en sjukdom i benmärgen, vid vilken benmärgen producerar för många röda blodkroppar. Blodet blir tjockare till följd av det ökade antalet röda blodkroppar. Jakavi kan lindra symtomen, minska mjältstorlek och volymen av röda blodkroppar som produceras hos patienter med polycythaemia vera, genom att selektivt blockera enzymer som kallas Januskinaser (JAK1 och JAK2), vilket potentiellt minskar risken för allvarliga blod- eller kärlkomplikationer.

Fråga din läkare om du undrar hur Jakavi verkar eller varför du har fått det ordinerat.

2. Vad du behöver veta innan du tar Jakavi

Följ läkarens anvisningar noggrant. De kan skilja sig från den allmänna information som finns i den här bipacksedeln.

Ta inte Jakavi

- om du är allergisk mot ruxolitinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du är gravid eller ammar.

Om något av det ovanstående gäller dig, ska du tala om det för läkaren som därefter avgör om du ska påbörja behandling med Jakavi.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Jakavi

- om du har någon infektion. Det kan vara nödvändigt att behandla din infektion innan du börjar med Jakavi. Det är viktigt att du berättar för din läkare om du någonsin har haft tuberkulos eller om du har varit i nära kontakt med någon som har eller har haft tuberkulos. Din läkare kan ta prover för att se om du har tuberkulos eller andra infektioner. Det är viktigt att du talar om för din läkare om du någonsin har haft hepatit B.
- om du har njurbesvär. Din läkare kan behöva ge dig en annan dos av Jakavi.
- om du har eller har haft leverbesvär. Din läkare kan behöva ge dig en annan dos av Jakavi.
- om du tar andra läkemedel (se avsnittet ”Andra läkemedel och Jakavi”).
- om du någonsin har haft tuberkulos.
- om du någonsin har haft hudcancer.

Tala om för läkare eller apotekspersonal under behandling med Jakavi:

- om du får oväntade blåmärken och/eller blödning, onormal trötthet, andnöd under ansträngning eller i vila, onormalt blek hud eller täta infektioner (detta är tecken på blodrubbingar).
- om du får feber, frossa eller andra symtom på infektioner.
- om du får kronisk hosta med blodfärgade upphostningar, feber, nattliga svettningar och viktminskning (dessa kan vara tecken på tuberkulos).
- om du har något av följande symtom eller om någon nära dig märker att du har något av dessa symtom: förvirring eller svårigheter att tänka, förlust av balans eller gångsvårigheter, klumpighet, talsvårigheter, minskad styrka eller svaghet i ena sidan av kroppen, suddig och/eller förlust av synen. Detta kan vara tecken på en allvarlig hjärninfektion och din läkare kan föreslå ytterligare undersökningar och uppföljningar.
- om du utvecklar smärtsamt hudutslag med blåsor (detta är tecken på bältros).
- om du märker hudförändringar. Detta kan kräva ytterligare observation, eftersom vissa typer av hudcancer (icke-melanom typ) har rapporterats.

Blodprover

Innan du påbörjar behandling med Jakavi kommer läkaren att undersöka ditt blod för att bestämma den bästa startdosen för dig. Du kommer att behöva lämna fler blodprover under behandlingen för att läkaren ska kunna kontrollera antalet blodkroppar (vita blodkroppar, röda blodkroppar och blodplättar) i kroppen, och bedöma hur du svarar på behandlingen och om Jakavi har en oönskad effekt på blodkropparna. Läkaren kan behöva ändra dosen eller avbryta behandlingen. Läkaren kommer att noggrant kontrollera om du har några tecken eller symtom på infektion innan och under behandlingen med Jakavi. Läkaren kommer också regelbundet kontrollera nivån av lipider (fett) i blodet.

Att sluta med Jakavi

När du slutar att ta Jakavi kan myelofibrossymtomen komma tillbaka. Din läkare kan vilja att mängden Jakavi som tas varje dag minskas gradvis, innan du slutar helt.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel är inte avsett att användas av barn eller ungdomar under 18 år eftersom det inte har studerats på denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Jakavi

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Det är särskilt viktigt att du nämner följande typer av läkemedel som innehåller någon av nämnda aktiva substanser eftersom läkaren kan behöva ändra din dos av Jakavi.

Följande kan öka risken för biverkningar av Jakavi:

- Vissa läkemedel som används för att behandla infektioner. Dessa inkluderar läkemedel som används för att behandla svampinfektioner (som ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, flukonazol och vorikonazol), läkemedel som används för att behandla vissa typer av bakterieinfektioner (antibiotika som klaritromycin, telitromycin, ciprofloxacin eller erytromycin), läkemedel för behandling av virusinfektioner, inklusive hiv-infektion/aids (som amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir), läkemedel för behandling av hepatit C (boceprevir, telaprevir).
- Nefazodon, ett läkemedel för behandling av depression.
- Mibefradil eller diltiazem, läkemedel för behandling av hypertoni och kronisk kärlkramp.
- Cimetidin, ett läkemedel för behandling av halsbränna.

Följande kan minska effekten av Jakavi:

- Avasimib, ett läkemedel för behandling av hjärtsjukdom.
- Fenytoin, karbamazepin eller fenobarbital och andra läkemedel mot epilepsi som används för att stoppa krampanfall.
- Rifabutin eller rifampicin, läkemedel som används för att behandla tuberkulos (tbc).
- Johannesört (*Hypericum perforatum*), ett naturläkemedel som används för att behandla depression.

Medan du tar Jakavi ska du aldrig börja ta ett nytt läkemedel utan att först rådfråga den läkare som ordinerade Jakavi. Detta innefattar receptbelagda läkemedel, receptfria läkemedel, naturläkemedel och alternativa läkemedel.

Graviditet och amning

Ta inte Jakavi under graviditet. Prata med läkaren om vilka åtgärder du bör vidta för att undvika att bli gravid under behandlingen med Jakavi.

Amma inte medan du tar Jakavi. Tala om för läkaren om du ammar.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Om du känner dig yr efter att ha tagit Jakavi ska du inte framföra fordon eller använda maskiner.

Jakavi innehåller laktos

Jakavi innehåller laktos (mjölksocker). Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. Hur du tar Jakavi

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Dosen av Jakavi beror på patientens blodkroppsvärden. Läkaren kommer att mäta antalet blodkroppar i din kropp och hitta den bästa dosen för dig, särskilt om du har besvär med levern eller njurarna.

- Rekommenderad startdos vid myelofibros är 15 mg två gånger dagligen eller 20 mg två gånger dagligen, beroende på antalet blodkroppar.
- Den rekommenderade startdosen vid polycythaemia vera är 10 mg två gånger dagligen.
- Den högsta dosen är 25 mg två gånger dagligen.

Läkaren kommer alltid att tala om exakt hur många Jakavi-tabletter du ska ta.

Under behandlingen kan läkaren rekommendera en lägre eller högre dos till dig om resultaten av blodproverna visar att detta är nödvändigt, om du har besvär med levern eller njurarna eller om du även behöver behandling med andra läkemedel.

Om du står på dialys, ska du antingen ta en enda dos eller två separata doser av Jakavi på dina dialysdagar, efter att dialysen har genomförts. Läkaren kommer att tala om för dig om du ska ta en eller två doser och hur många tabletter du ska ta för varje dos.

Du ska ta Jakavi vid samma tidpunkt varje dag, antingen med eller utan mat.

Du ska fortsätta att ta Jakavi så länge som din läkare säger att du ska göra det. Detta är en långtidsbehandling.

Läkaren kommer att regelbundet kontrollera din hälsa för att försäkra sig om att behandlingen har önskad effekt.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du undrar hur länge du ska ta Jakavi.

Om du upplever vissa biverkningar (t.ex. blodrubbingar), kan läkaren behöva ändra den mängd Jakavi du ska ta eller säga åt dig att sluta ta Jakavi under en period.

Om du har tagit för stor mängd av Jakavi

Om du av misstag tar mer Jakavi än vad läkaren har ordinerat, ska du omedelbart kontakta läkare eller apotekspersonal.

Om du har glömt att ta Jakavi

Om du glömmet att ta Jakavi ska du bara ta nästa dos enligt behandlingsplanen. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Jakavi

Om du avbryter behandlingen med Jakavi, kan dina myelofibrosrelaterade symtom återkomma. Sluta därför inte att ta Jakavi utan att först diskutera det med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

De flesta av Jakavis biverkningar är lindriga till måttliga och försvinner i allmänhet efter några få dagars till några få veckors behandling.

Tala om för din läkare om du upplever något av följande biverkningar. Vissa är mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer), en del är vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- tecken på blödning i hjärnan, såsom plötsliga förändrade medvetandenivåer, ihållande huvudvärk, domningar, stickningar, svaghet eller förlamning (vanliga)
- tecken på blödning i magsäcken eller tarmen, till exempel svart eller blodig avföring eller blodiga kräkningar (vanliga)
- oväntade blåmärken och/eller blödning, onormal trötthet, andfåddhet under träning eller vid vila, ovanligt blek hud eller täta infektioner (möjliga symtom på blodsjukdom) (mycket vanliga)
- smärtsamma hudutslag med blåsor (möjliga symtom på bältros (*herpes zoster*)) (vanlig)
- feber, frossa eller andra symtom på infektion (mycket vanliga)
- låg nivå av röda blodkroppar (*anemi*), låg nivå av vita blodkroppar (*neutropeni*) eller låg nivå av blodplättar (*trombocytopeni*) (mycket vanliga)

Övriga biverkningar med Jakavi

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- hög kolesterolhalt eller fett i blodet (*hypertriglyceridemi*)
- avvikande leverfunktionsvärden
- yrsel
- huvudvärk
- urinvägsinfektion
- viktökning

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- feber, hosta, svårighet att andas eller smärtsam andning, väsande andning, smärta i bröstet vid andning (möjliga symtom på lunginflammation)
- gaser i magen (*flatulens*)
- förstoppning
- högt blodtryck (*hypertoni*), som också kan vara orsaken till yrsel och huvudvärk

Mindre vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 100 personer):

- tuberkulos

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Jakavi ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen eller på blistret efter "EXP".

Förvaras vid högst 30 °C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen i Jakavi är ruxolitinib.
- Varje 5 mg Jakavi-tablett innehåller 5 mg ruxolitinib.
- Varje 10 mg Jakavi-tablett innehåller 10 mg ruxolitinib.
- Varje 15 mg Jakavi-tablett innehåller 15 mg ruxolitinib.
- Varje 20 mg Jakavi-tablett innehåller 20 mg ruxolitinib.
- Övriga innehållsämnen är: Mikrokristallin cellulosa, magnesiumstearat, kolloidal, vattenfri kiseldioxid, natriumstärkelseglykolat, povidon, hydroxietylcellulosa, laktosmonohydrat.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Jakavi 5 mg tablett är vita till nästan vita, runda tablett med ”NVR” präglad på ena sidan och ”L5” präglad på den andra sidan.

Jakavi 10 mg tablett är vita till nästan vita, runda tablett med ”NVR” präglad på ena sidan och ”L10” präglad på den andra sidan.

Jakavi 15 mg tablett är vita till nästan vita, ovala tablett med ”NVR” präglad på ena sidan och ”L15” präglad på den andra sidan.

Jakavi 20 mg tablett är vita till nästan vita, avlång tablett med ”NVR” präglad på ena sidan och ”L20” präglad på den andra sidan.

Jakavi tablett tillhandahålls i tryckförpackningar innehållande 14 eller 56 tablett eller multipack innehållande 168 (3 förpackningar om 56) tablett.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras i ditt land.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>