

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Jakavi 5 mg töflur  
Jakavi 10 mg töflur  
Jakavi 15 mg töflur  
Jakavi 20 mg töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Jakavi 5 mg töflur  
Hver tafla inniheldur 5 mg af ruxolitiníbi (sem fosfat).

Hjálparefni með þekkta verkun  
Hver tafla inniheldur 71,45 mg af mjólkursykurseinhýdrati.

Jakavi 10 mg töflur  
Hver tafla inniheldur 10 mg af ruxolitiníbi (sem fosfat).

Hjálparefni með þekkta verkun  
Hver tafla inniheldur 142,90 mg af mjólkursykurseinhýdrati.

Jakavi 15 mg töflur  
Hver tafla inniheldur 15 mg af ruxolitiníbi (sem fosfat).

Hjálparefni með þekkta verkun  
Hver tafla inniheldur 214,35 mg af mjólkursykurseinhýdrati.

Jakavi 20 mg töflur  
Hver tafla inniheldur 20 mg af ruxolitiníbi (sem fosfat).

Hjálparefni með þekkta verkun  
Hver tafla inniheldur 285,80 mg af mjólkursykurseinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Tafla.

Jakavi 5 mg töflur  
Kringlótt, ávöl hvít eða því sem næst hvít tafla, um það bil 7,5 mm að þvermáli, með „NVR“ þrykkt í aðra hliðina og „L5“ þrykkt í hina hliðina.

Jakavi 10 mg töflur  
Kringlótt, ávöl hvít eða því sem næst hvít tafla, um það bil 9,3 mm að þvermáli, með „NVR“ þrykkt í aðra hliðina og „L10“ þrykkt í hina hliðina.

Jakavi 15 mg töflur  
Sporöskjulaga, ávöl hvít eða því sem næst hvít tafla, um það bil 15,0 x 7,0 mm, með „NVR“ þrykkt í aðra hliðina og „L15“ þrykkt í hina hliðina.

Jakavi 20 mg töflur  
Ílöng, ávöl hvít eða því sem næst hvít tafla, um það bil 16,5 x 7,4 mm, með „NVR“ þrykkt í aðra hliðina og „L20“ þrykkt í hina hliðina.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

#### Mergnetjuhersli

Jakavi er ætlað til meðferðar við sjúkdómstengdri miltisstækkun eða einkennum hjá fullorðnum sjúklingum með frumkomið mergnetjuhersli (primary myelofibrosis) (einnig þekkt sem langvinnt mergnetjuhersli af óþekktum orsökum), mergnetjuhersli í kjölfar frumkomins rauðkornablæðis (post polycythaemia vera myelofibrosis) eða mergnetjuhersli í kjölfar sjálfvakinnar blóðflagnafjölgunar (post essential thrombocythaemia myelofibrosis).

#### Frumkomið rauðkornablæði

Jakavi er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði (polycythaemia vera) sem eru ónæmir fyrir eða þola ekki hydroxyurea.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Jakavi skal aðeins hafin af lækni með reynslu af meðferð með krabbameinslyfjum.

Framkvæma verður heildarblóðkornatalningu, þar með talið deilitalningu hvítra blóðkorna, áður en meðferð með Jakavi er hafin.

Framkvæma skal heildarblóðkornatalningu, þar með talið deilitalningu hvítra blóðkorna, á 2-4 vikna fresti þar til skammtar Jakavi eru stöðugir og síðan eftir því sem klínísk þörf er á (sjá kafla 4.4).

#### Skammtar

##### Upphafsskammtur

Ráðlagður upphafsskammtur af Jakavi við mergnetjuhersli byggist á fjölda blóðflagna (sjá töflu 1):

**Tafla 1 Upphafsskammtar við mergnetjuhersli**

Blóðflagnafjöldi	Upphafsskammtur
Meiri en 200.000/mm <sup>3</sup>	20 mg til inntöku tvisvar á sólarhring
100.000 til 200.000/mm <sup>3</sup>	15 mg til inntöku tvisvar á sólarhring
75.000 til innan við 100.000/mm <sup>3</sup>	10 mg til inntöku tvisvar á sólarhring
50.000 til innan við 75.000/mm <sup>3</sup>	5 mg til inntöku tvisvar á sólarhring

Ráðlagður upphafsskammtur af Jakavi við frumkomnu rauðkornablæði er 10 mg tvisvar á sólarhring til inntöku.

##### Breytingar á skömmtum

Títtra má skammtana að teknu tilliti til verkunar og öryggis.

Ef verkun er talin ófullnægjandi og blóðkornafjöldi er nægilegur má stækka skammta um að hámarki 5 mg tvisvar á sólarhring upp í hámarksskammt sem er 25 mg tvisvar á sólarhring.

Ekki skal auka upphafsskammtinn á fyrstu fjórum vikum meðferðar og eftir það ekki oft en með 2 vikna millibili.

Stöðva skal meðferð ef blóðflagnafjöldi er innan við 50.000/mm<sup>3</sup> eða heildarfjöldi daufkyrninga er innan við 500/mm<sup>3</sup>. Þegar um er að ræða frumkomið rauðkornablæði skal einnig gera hlé á meðferð þegar hemóglóbín er minna en 8 g/dl. Þegar blóðkornafjöldi er aftur kominn upp fyrir þetta magn, má hefja meðferð að nýju með 5 mg tvisvar á sólarhring og stækka skammta smám saman í samræmi við náð eftirlit með heildarblóðkornatalningu, þar með talið deilitalningu hvítra blóðkorna.

Íhuga skal að minnka skammta ef blóðflagnafjöldi minnkar meðan á meðferð stendur eins og lýst er í töflu 2, til þess að komast hjá því að þurfa að gera hlé á skömmtum vegna blóðflagnafæðar.

**Tafla 2 Skammtaráðleggingar við blóðflagnafæð**

	Skammtur þegar blóðflögum fækkar				
	25 mg tvisvar á sólarhring	20 mg tvisvar á sólarhring	15 mg tvisvar á sólarhring	10 mg tvisvar á sólarhring	5 mg tvisvar á sólarhring
Blóðflagnafjöldi	Nýr skammtur				
100.000 til <125.000/mm <sup>3</sup>	20 mg tvisvar á sólarhring	15 mg tvisvar á sólarhring	Engin breyting	Engin breyting	Engin breyting
75.000 til <100.000/mm <sup>3</sup>	10 mg tvisvar á sólarhring	10 mg tvisvar á sólarhring	10 mg tvisvar á sólarhring	Engin breyting	Engin breyting
50.000 til <75.000/mm <sup>3</sup>	5 mg tvisvar á sólarhring	5 mg tvisvar á sólarhring	5 mg tvisvar á sólarhring	5 mg tvisvar á sólarhring	Engin breyting
Innan við 50.000/mm <sup>3</sup>	Hlé	Hlé	Hlé	Hlé	Hlé

Þegar um er að ræða frumkomið rauðkornablæði skal einnig íhuga að minnka skammta ef hemóglóbín minnkar niður fyrir 12 g/dl og ráðlagt er að minnka skammta ef það minnkar niður fyrir 10 g/dl.

Aðlögun skammta við samhliða meðferð með öflugum CYP3A4 hemlum eða fluconazoli

Þegar ruxolitinib er notað samhliða öflugum CYP3A4 hemlum eða hemlum á bæði CYP2C9 og CYP3A4 ensím (t.d. fluconazol) skal minnka stakan skammt af ruxolitinibi um u.þ.b. 50% og gefa hann tvisvar á sólarhring (sjá kafla 4.5). Forðast skal samhliðanotkun ruxolitinibs og fluconazols í stærri skömmum en 200 mg á sólarhring.

Ráðlagt er að hafa tíðara eftirlit (t.d. tvisvar í viku) með blóðmeinafræðilegum viðmiðum og klínískum vísbendingum og einkennum aukaverkana sem tengjast ruxolitinibi meðan á meðferð með öflugum CYP3A4 hemli eða hemlum á bæði CYP2C9 og CYP3A4 ensím, stendur.

Sérstakir sjúklingahópar

*Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er þörf á sérstakri skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi mikið skerta nýrnastarfsemi.

Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun innan við 30 ml/mín.) skal minnka ráðlagðan upphafsskammt hjá sjúklingum með mergnetjuhersli, sem byggist á fjölda blóðflagna, um u.þ.b. 50% og gefa hann tvisvar á sólarhring. Ráðlagður upphafsskammtur hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði og verulega skerta nýrnastarfsemi er 5 mg tvisvar á sólarhring. Hafa skal náð eftirlit með sjúklingum með tilliti til öryggis og verkunar meðan á meðferð með ruxolitinibi stendur.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir til að ákvarða bestu skömmtunarmöguleika fyrir sjúklinga með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem eru í blóðskilun. Lyfjahvarfa/lyfhrifa eftirlíkingar sem byggjast á fyrirliggjandi upplýsingum hjá þessum sjúklingum benda til þess að upphafsskammtur fyrir sjúklinga með mergnetjuhersli og nýrnasjúkdóm á lokastigi sem eru í blóðskilun sé stakur 15-20 mg skammtur eða tveir 10 mg skammtar gefnir með 12 klst. millibili, sem gefa á eftir skilun og einungis daginn sem blóðskilun fer fram. Stakur 15 mg skammtur er ráðlagður fyrir sjúklinga með mergnetjuhersli og blóðflagnafjölda á bilinu 100.000/mm<sup>3</sup> til 200.000/mm<sup>3</sup>. Stakur 20 mg skammtur eða tveir 10 mg skammtar gefnir með 12 klst. millibili eru ráðlagðir fyrir sjúklinga með mergnetjuhersli og blóðflagnafjölda >200.000/mm<sup>3</sup>. Síðari skammta (staka lyfjagjöf eða tvo 10 mg skammta gefna með 12 klst. millibili) skal einungis gefa þá daga sem blóðskilun fer fram í kjölfar hverrar skilunarmedferðar.

Ráðlagður upphafsskammtur fyrir sjúklinga með frumkomið rauðkornablæði og nýrnasjúkdóm á lokastigi sem eru í blóðskilun er stakur 10 mg skammtur eða tveir 5 mg skammtar gefnir með 12 klst. millibili, sem gefa á eftir skilun og einungis daginn sem blóðskilun fer fram. Þessar ráðleggingar byggjast á eftirlíkingum og fylgjast skal náið með öryggi og verkun hjá hverjum og einum sjúklingi við allar skammtabreytingar hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi. Engar upplýsingar liggja fyrir um skömmtun hjá sjúklingum í kviðskilun eða samfelldri bláæðar-bláæðar blóðsúun (continuous venovenous haemofiltration) (sjá kafla 5.2).

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi skal minnka ráðlagðan upphafsskammt miðað við blóðflagnafjölda, um u.þ.b. 50% og gefa hann tvisvar á sólarhring. Síðari skammta skal aðlaga á grundvelli náins eftirlits með öryggi og verkun. Framkvæma skal heildarblóðkornatalningu hjá sjúklingum sem greinast með skerta lifrarstarfsemi meðan á meðferð með ruxolitinibi stendur, þar með talið deilitalningu hvítra blóðkorna, á að minnsta kosti einnar til tveggja vikna fresti fyrstu 6 vikurnar eftir að meðferð með ruxolitinibi hefst og síðan eftir því sem klínísk þörf er á eftir að lifrarstarfsemi og blóðkornafjöldi er orðinn stöðugur. Títtra má ruxolitinib skammta til þess að draga úr hættu á blóðfrumnafæð.

#### *Aldraðir sjúklingar (≥65 ára)*

Engin frekari skammtaaðlögun er ráðlögð hjá öldruðum sjúklingum.

#### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Jakavi hjá börnum og unglíngum allt að 18 ára aldri. Engar upplýsingar liggja fyrir (sjá kafla 5.1).

#### Meðferð hætt

Meðferð má halda áfram svo lengi sem hlutfall ávinnings og áhættu er jákvætt. Hins vegar skal hætta meðferð eftir 6 mánuði ef miltað hefur ekkert minnkað eða ekki hefur dregið úr einkennum eftir að meðferðin hófst.

Ráðlagt er, hjá sjúklingum sem hafa sýnt einhver klínísk batamerki, að stöðva meðferð með ruxolitinibi ef miltað í þeim lengist um 40% samanborið við upphafsstærð (samsvarar gróflega 25% aukningu á rúmmáli milta) og ef ekki eru lengur greinanleg batamerki með tilliti til sjúkdómstengdra einkenna.

#### Lyfjagjöf

Taka skal Jakavi inn um munn, með eða án fæðu.

Ef skammtur gleymist skal sjúklingurinn ekki tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymdist heldur taka næsta ávísaða skammt á venjulegum tíma.

### 4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Meðganga og brjóstagjöf.

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

#### Mergbæling

Meðferð með Jakavi getur valdið aukaverkunum á blóðmynd, þar með talið blóðflagnafæð, blóðleysi og daufkyrningafæð. Framkvæma verður heildarblóðkornatalningu, þar með talið deilitalningu hvítra blóðkorna, áður en meðferð með Jakavi er hafin. Stöðva skal meðferð ef blóðflagnafjöldi hjá sjúklingum er innan við 50.000/mm<sup>3</sup> eða heildarfjöldi daufkyrninga er innan við 500/mm<sup>3</sup> (sjá kafla 4.2).

Komið hefur í ljós að sjúklingar með lág blóðflagnagildi (<200.000/mm<sup>3</sup>) við upphaf meðferðar eru líklegri til að fá blóðflagnafæð meðan á meðferð stendur.

Blóðflagnafæð gengur yfirleitt til baka og venjulega er hægt að ráða bót á henni með því að minnka skammta eða gera tímabundið hlé á meðferð með Jakavi (sjá kafla 4.2 og 4.8). Hins vegar getur verið þörf á að gefa blóðflögur í samræmi við klínískar þarfir.

Sjúklingar sem fá blóðleysi geta þurft á blóðgjöf að halda. Einnig má íhuga að breyta eða gera hlé á skömmtum hjá sjúklingum sem fá blóðleysi.

Sjúklingar með blóðrauðþéttni undir 10,0 g/dl við upphaf meðferðarinnar eru í meiri hættu á að hemóglóbínþéttni falli niður fyrir 8,0 g/dl meðan á meðferðinni stendur en sjúklingar með hærri hemóglóbínþéttni í upphafi (79,3% samanborið við 30,1%). Ráðlagt er að hafa tíðara eftirlit með blóðmeinafræðilegum viðmiðum og klínískum merkjum og einkennum aukaverkana sem tengjast Jakavi, hjá sjúklingum með hemóglóbínþéttni undir 10,0 g/dl í upphafi.

Daufkyrningafæð (heildarfjöldi daufkyrninga <500) gekk yfirleitt til baka og hægt var að ráða bót á henni með því að gera tímabundið hlé á meðferð með Jakavi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Fylgjast skal með heildarblóðkornafjölda eftir því sem er klínískt viðeigandi og aðlaga skammt eftir þörfum (sjá kafla 4.2 og 4.8).

#### Sýkingar

Alvarlegar bakteríu-, mýkóbakteríu-, sveppa-, veiru- og aðrar tækifærissýkingar hafa komið fyrir hjá sjúklingum á meðferð með Jakavi. Meta skal sjúklinga með tilliti til hættu á að fá alvarlegar sýkingar. Læknar skulu hafa náð eftirlit með sjúklingum á meðferð með Jakavi með tilliti til einkenna um sýkingar og hefja viðeigandi meðferð tafarlaust. Ekki skal hefja meðferð með Jakavi fyrr en komist hefur verið fyrir virkar, alvarlegar sýkingar.

Greint hefur verið frá berklum hjá sjúklingum á meðferð með Jakavi. Áður en meðferð er hafin skal meta sjúklinga með tilliti til virkra og óvirkra („duldra“) berkla samkvæmt gildandi leiðbeiningum á hverjum stað. Þetta getur falið í sér sjúkrasögu, hugsanlega fyrri snertingu við berkla og/eða viðeigandi skimun svo sem röntgenmynd af lungum, berklapróf (tuberculin test) og/eða interferón gamma próf (interferon-gamma release assay) eftir því sem við á. Þeir sem ávísa lyfinu eru minntir á hættuna á falsk neikvæðum niðurstöðum úr tuberculin húðprófi, sérstaklega hjá sjúklingum sem eru verulega veikir eða ónæmisbældir.

Greint hefur verið frá auknu magni lifrabólgu B veiru í blóði (HBV-DNA títra), með og án tengdra hækkana á alanín amínótransferasa og aspartat amínótransferasa hjá sjúklingum með langvarandi lifrabólgu B veirusýkingar á meðferð með Jakavi. Ráðlagt er að skima fyrir lifrabólgu B veiru áður en meðferð með Jakavi er hafin. Sjúklinga með langvarandi lifrabólgu B veirusýkingu skal meðhöndla og hafa eftirlit með þeim samkvæmt klínískum leiðbeiningum.

#### Ristill (herpes zoster)

Læknar skulu fræða sjúklinga um fyrstu einkenni ristils og ráðleggja þeim að leita meðferðar eins fljótt og hægt er.

#### Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga

Greint hefur verið frá ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (Progressive multifocal leukoencephalopathy [PML]) við meðferð með Jakavi. Læknar eiga að vera sérstaklega vakandi fyrir einkennum sem benda til PML sem ekki er víst að sjúklingarnir verði varir við (t.d. vitsmunaleg, taugafræðileg eða geðræn einkenni). Hafa skal eftirlit með sjúklingum með tilliti til þessa bæði hvað varðar ný og versnandi einkenni, og ef slík einkenni koma fram skal íhuga að vísa sjúklingnum áfram til taugalæknis og nota viðeigandi greiningaraðferðir fyrir PML. Ef grunur er um PML skal gera hlé á meðferð þar til PML hefur verið útilokuð.

#### Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli

Greint hefur verið frá húðkrabbameini sem ekki er sortuæxli, þ.m.t. grunnfrumu-, flöguþekju-, og Merkel-frumukrabbameini hjá sjúklingum á meðferð með ruxolitíní. Flestir þessara sjúklinga voru með sögu um framlengda meðferð með hydroxyurea og fyrri sögu um húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli eða vefjaskemmdir í húð sem forstigseinkenni krabbameins. Ekki hefur verið sýnt fram á orsakatengsl við ruxolitíní. Ráðlagt er að skoða húð reglulega hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á að fá húðkrabbamein.

#### Breytingar/aukning á lípíðum

Meðferð með Jakavi hefur verið tengd aukningu á mæligildum lípíða, þar með talið heildarkólesteróls, HDL (high-density lipoprotein) kólesteróls, LDL (low-density lipoprotein) kólesteróls og þríglýseríða. Ráðlagt er að hafa eftirlit með lípíðum og meðhöndla blóðfituvandamál í samræmi við klínískar leiðbeiningar.

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### *Skert nýrnastarfsemi*

Minnka skal upphafsskammt Jakavi hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi, sem eru í blóðskilun, skal upphafsskammturinn hjá sjúklingum með mergnetjuhersli grundvallast á blóðflagnafjölda (sjá kafla 4.2). Síðari skammta (stakur 20 mg skammtur eða tveir 10 mg skammtar gefnir með 12 klst. millibili hjá sjúklingum með mergnetjuhersli; stakur 10 mg skammtur eða tveir 5 mg skammtar gefnir með 12 klst. millibili hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði) skal einungis gefa þá daga sem blóðskilun fer fram, í kjölfar hverrar skilunarmeðferðar. Frekari skammtabreytingum skal fylgja náð eftirlit með öryggi og verkun (sjá kafla 4.2 og 5.2).

##### *Skert lifrarstarfsemi*

Hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi skal minnka upphafsskammt um u.þ.b. 50%. Síðari skammtabreytingar skulu byggjast á nánu eftirliti með öryggi og verkun lyfsins (sjá kafla 4.2 og 5.2).

## Milliverkanir

Ef nota á Jakavi samhliða öflugum CYP3A4 hemlum eða hemlum á bæði CYP3A4 og CYP2C9 ensím (t.d. fluconazol) skal minnka stakan skammt af Jakavi um u.þ.b. 50% og gefa hann tvisvar á sólarhring (sjá kafla 4.2 og 4.5 varðandi tíðni eftirlits).

Frumufækkandi (cytoreductive) meðferð samhliða Jakavi tengdist viðráðanlegri frumufæð (sjá kafla 4.2 varðandi skammtabreytingar meðan á frumufæð standur).

### Áhrif sem geta komið fram þegar meðferð er hætt

Við hlé eða stöðvun meðferðar með Jakavi geta einkenni mergnetjuherslis komið fram aftur á um það bil einni viku. Greint hefur verið frá tilvikum þar sem sjúklingar sem fengu verulegar aukaverkanir hættu á meðferð með Jakavi, einkum þegar til staðar var bráður tilfallandi sjúkdómur. Ekki hefur verið ákvarðað hvort skyndileg stöðvun meðferðar með Jakavi hafði stuðlað að þessum tilvikum. Ef ekki er þörf á skyndilegri stöðvun meðferðar, má íhuga að minnka skammta Jakavi smám saman, þrátt fyrir að ekki hafi verið sýnt fram á gagnsemi þess að minnka skammta smám saman.

### Hjálparefni

Jakavi inniheldur mjólkursykur (laktósa). Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Brotthvarf ruxolitinibs á sér stað með umbrotum sem hvötuð eru af CYP3A4 og CYP2C9. Því geta lyf sem hamla þessum ensímum valdið aukinni útsetningu fyrir ruxolitinibi.

### Milliverkanir sem leiða til minnkunar ruxolitinib skammta

#### CYP3A4 hemlar

*Öflugir CYP3A4 hemlar (svo sem, en ekki takmarkað við, boceprevir, clarithromycin, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, ritonavir, mibefradil, nefazodon, nelfinavir, posaconazol, saquinavir, telaprevir, telithromycin, voriconazol)*

Hjá heilbrigðum einstaklingum leiddi samhliða meðferð með ruxolitinibi (10 mg stakur skammtur) og öflugum CYP3A4 hemli, ketoconazoli, til 33% hærra  $C_{max}$  og 91% hærra AUC fyrir ruxolitinib en þegar ruxolitinib var gefið eitt sér. Helmingunartíminn lengdist úr 3,7 klst. í 6,0 klst. við samhliða meðferð með ketoconazoli.

Þegar ruxolitinib er notað samhliða öflugum CYP3A4 hemlum skal minnka stakan skammt af ruxolitinibi um u.þ.b. 50% og gefa hann tvisvar á sólarhring. Hafa skal náðið eftirlit með sjúklingum (t.d. tvisvar í viku) með tilliti til blóðfrumnafæðar og títra skammta á grundvelli öryggis og verkunar (sjá kafla 4.2).

#### Hemlar á bæði CYP2C9 og CYP3A4

Hjá heilbrigðum einstaklingum olli gjöf ruxolitinibs (10 mg stakur skammtur) samhliða fluconazoli, sem er hemill á bæði CYP2C9 og CYP3A4, því að  $C_{max}$  var 47% hærra og AUC 232% hærra en þegar ruxolitinib var gefið eitt sér.

Íhuga skal að minnka skammta um 50% þegar notuð eru lyf sem hamla bæði CYP2C9 og CYP3A4 ensímum (t.d. fluconazol). Forðast skal samhliðanotkun ruxolitinibs og fluconazols í stærri skömmtum en 200 mg á sólarhring.



## Ensímhvatar

CYP3A4 hvatar (svo sem, en ekki takmarkað við, avasimib, carbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampin (rifampicin), jóhannesarjurt (St. John's wort, Hypericum perforatum))  
Hafa skal náðið eftirlit með sjúklingum og útra skammta með tilliti til öryggis og verkunar (sjá kafla 4.2).

Hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu ruxolitinib (50 mg stakan skammt) eftir að hafa notað öfluga CYP3A4 hvatann rifampicin (600 mg sólarhringsskammt í 10 daga), var AUC fyrir ruxolitinib 70% lægra en þegar ruxolitinib var gefið eitt sér. Útsetning fyrir virkum umbrotsefnum ruxolitinibs var óbreytt. Í heild voru lyfhrif ruxolitinibs svipuð, sem bendir til þess að hvötun CYP3A4 valdi lágmarksáhrifum á lyfhrif. Hins vegar getur þetta tengst stórum skammti af ruxolitinibi sem veldur lyfhrifum nálægt  $E_{max}$ . Hjá einstökum sjúklingum er hugsanlegt að stækka þurfi ruxolitinib skammt þegar meðferð með öflugum ensímhvata er hafin.

### Aðrar milliverkanir sem hafa þarf í huga sem hafa áhrif á ruxolitinib

Vægir eða í meðallagi öflugir CYP3A4 hemlar (svo sem, en ekki takmarkað við, ciprofloxacin, erythromycin, amprenavir, atazanavir, diltiazem, cimetidin)

Hjá heilbrigðum einstaklingum leiddi samhliða meðferð með ruxolitinibi (10 mg stakur skammtur) og erythromycini 500 mg tvisvar á sólarhring í fjóra daga, til 8% hærra  $C_{max}$  og 27% hærra AUC fyrir ruxolitinib en þegar ruxolitinib var gefið eitt sér.

Engar skammtabreytingar eru ráðlagðar þegar ruxolitinib er gefið samhliða vægum eða í meðallagi öflugum CYP3A4 hemlum (t.d. erythromycini). Hins vegar skal hafa náðið eftirlit með sjúklingum með tilliti til blóðfrumnafæðar þegar meðferð er hafin með í meðallagi öflugum CYP3A4 hemli.

### Áhrif ruxolitinibs á önnur lyf

Efni sem eru flutt með P-glýkópróteini eða öðrum flutningspróteinum

Ruxolitinib getur hamlað P-glýkópróteini og BCRP (breast cancer resistance protein) í þörmum. Þetta getur valdið aukinni altækri útsetningu fyrir hvarfefnum þessara flutningspróteina, svo sem dabigatran etexilats, ciclosporins, rosuvastatins og mögulega digoxins. Ráðlagt er að hafa eftirlit með áhrifum meðferðar eða klínískt eftirlit þegar um er að ræða lyf sem þetta hefur áhrif á.

Hugsanlegt er að lágmarka megi hömlun á P-gp og BCRP í þörmum ef hafður er eins langur tími og mögulegt er á milli gjafa þessara lyfja.

Rannsókn sem gerð var hjá heilbrigðum einstaklingum benti til þess að ruxolitinib hamlaði ekki umbrotum CYP3A4 hvarfefnisins midazolams til inntöku. Því er ekki gert ráð fyrir aukinni útsetningu fyrir CYP3A4 hvarfefnum þegar þau eru notuð ásamt ruxolitinibi. Önnur rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum benti til þess að ruxolitinib hefði ekki áhrif á lyfjahvörf getnaðarvarnarlyfja til inntöku sem innihalda etinylestradíól og levonorgestrel. Því er ekki gert ráð fyrir að samhliða notkun með ruxolitinibi dragi úr eiginleikum þessarar samsetningar til getnaðarvarnar.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

### Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Jakavi á meðgöngu.

Dýrarannsóknir hafa sýnt að ruxolitinib hefur eiturverkanir á fósturvísi og fóstur. Ekki hafa komið fram vansköpunarvaldandi áhrif á fósturstigi hjá rottum og kaninum. Hins vegar var útsetningarhlutfall samanborið við stærsta klíníska skammt lítið og niðurstöðurnar hafa því takmarkað gildi hjá mönnum (sjá kafla 5.3). Möguleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Sem fyrirbyggjandi aðgerð, má ekki nota Jakavi á meðgöngu (sjá kafla 4.3).

## Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir

Konur á barneignaraldri eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Jakavi stendur. Verði kona þunguð meðan á meðferð með Jakavi stendur skal framkvæma mat á áhættu/ávinningi fyrir hvern og einn sjúkling þar sem ítarlega er greint frá mögulegri áhættu fyrir fóstrið (sjá kafla 5.3).

## Brjóstagjöf

Konur með barn á brjósti mega ekki nota Jakavi (sjá kafla 4.3) og því skal hætta brjóstagjöf þegar meðferð hefst. Ekki er þekkt hvort ruxolitínib og/eða umbrotsefni skiljast út í brjóstamjól. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif/eiturverkanir hjá dýrum hafa sýnt að ruxolitínib og umbrotsefni þess skiljast út í móðurmjól (sjá kafla 5.3).

## Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif ruxolitínibs á frjósemi hjá mönnum. Í dýrarannsóknunum komu ekki fram nein áhrif á frjósemi.

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Jakavi hefur engin eða óveruleg róandi áhrif. Hins vegar eiga sjúklingar sem finna fyrir sundli eftir inntöku Jakavi að forðast akstur og notkun véla.

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt á upplýsingum um öryggi

##### Mergnetjuhersli

Aukaverkanirnar sem oftast var greint frá voru blóðflagnafæð og blóðleysi.

Aukaverkanir á blóðmynd (af hvaða CTCAE [Common Terminology Criteria for Adverse Events] stigi sem er) voru blóðleysi (83,8%), blóðflagnafæð (80,5%) og daufkyrningafæð (20,8%).

Blóðleysi, blóðflagnafæð og daufkyrningafæð eru skammtatengdar aukaverkanir.

Þrjár algengustu aukaverkanirnar sem ekki voru á blóðmynd voru marblettir (33,3%), önnur blæðing (þ.m.t. blóðnasir, blæðing eftir aðgerð og blóðmiga) (24,3%) og sundl (21,9%).

Þrjár algengustu óeðlilegu rannsóknarniðurstöður sem ekki tengdust blóðmynd (non-hematological) voru aukning alanín amínótransferasa (40,7%), aukning aspartat amínótransferasa (31,5%) og þrigglýseríðahækkun í blóði (25,2%). Í 3. stigs klínískum rannsóknum á mergnetjuhersli komu hvorki fram þrigglýseríðahækkun af CTCAE 3. eða 4. stigi eða aukinn aspartat amínótransferasi, né aukinn alanín amínótransferasi af CTCAE 4. stigi eða kólesterólhækkun í blóði.

Fram kom að vegna aukaverkana, óháð orsök, hættu 30,0% sjúklinga meðferð.

##### Frumkomið rauðkornablæði

Aukaverkanir á blóðmynd (af hvaða CTCAE stigi sem er) voru blóðleysi (61,8%) og blóðflagnafæð (25,0%). Greint var frá blóðleysi af CTCAE 3. eða 4. stigi hjá 2,9% sjúklinga og blóðflagnafæð af CTCAE 3. eða 4. stigi hjá 2,6% sjúklinga.

Þrjár algengustu aukaverkanir sem ekki tengdust blóðmynd (non-hematological) voru þyngdaraukning (20,3%), sundl (19,4%) og höfuðverkur (17,9%).

Þrjár algengustu óeðlilegu rannsóknarniðurstöður sem ekki tengdust blóðmynd (non-hematological) (af hvaða CTCAE stigi sem er) sem skilgreindar voru sem aukaverkanir voru aukinn alanín amínótransferasi (45,3%), aukinn aspartat amínótransferasi (42,6%) og kólesterólhækkun í blóði (34,7%). Ekki kom fram aukinn alanín amínótransferasi eða kólesterólhækkun í blóði af CTCAE 4. stigi en eitt tilvik aukins aspartat amínótransferasa af CTCAE 4. stigi kom fram.

Fram kom að vegna aukaverkana, óháð orsök, hættu 19,4% sjúklinga meðferð.

#### Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum settar fram í töflu

Öryggi Jakavi hjá sjúklingum með mergnetjuhersli var metið með því að styðjast við gögn úr langtímaeftirfylgd úr tveimur 3. stigs rannsóknum (COMFORT-I og COMFORT-II), meðtaldar upplýsingar frá sjúklingum sem upphaflega var slembiraðað til að fá ruxolitinib (n=301) og sjúklingum sem fengu ruxolitinib eftir víxlun frá viðmiðunarmedferðum (n=156). Miðgildistími útsetningar sem tíðni aukaverkana er byggð á hjá sjúklingum með mergnetjuhersli var 30,5 mánuðir (á bilinu 0,3 til 68,1 mánuður).

Öryggi Jakavi hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði var metið með því að styðjast við gögn úr langtímaeftirfylgd úr tveimur 3. stigs rannsóknum (RESPONSE, RESPONSE 2), meðtaldar upplýsingar frá sjúklingum sem upphaflega var slembiraðað til að fá ruxolitinib (n=184) og sjúklingum sem fengu ruxolitinib eftir víxlun frá viðmiðunarmedferðum (n=156). Miðgildistími útsetningar sem tíðni aukaverkana er byggð á hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði var 41,7 mánuðir (á bilinu 0,03 til 59,7 mánuðir).

Í klínísku rannsóknunum var alvarleiki aukaverkana metinn á grundvelli CTCAE, þar sem stig 1 er skilgreint = væg, stig 2 = í meðallagi veruleg, stig 3 = veruleg og stig 4 = lífshættuleg.

Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum (tafla 3) eru taldar upp samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum og tíðni. Innan hvers líffæraflokks eru aukaverkanirnar flokkaðar eftir tíðni, þær algengustu fyrst. Að auki byggist samsvarandi tíðniflokkur fyrir hverja aukaverkun á eftirfarandi flokkun: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/100$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

**Tafla 3 Tíðniflokkun aukaverkana sem greint var frá í 3. stigs rannsóknum (COMFORT-I, COMFORT-II, RESPONSE, RESPONSE 2)**

Aukaverkun	Tíðniflokkun hjá sjúklingum með mergnetjuhersli	Tíðniflokkun hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði
<b>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</b>		
Þvagfærasýkingar <sup>a,e</sup>	Mjög algengar	Mjög algengar
Ristill <sup>a,e</sup>	Mjög algengar	Mjög algengar
Lungnabólga	Mjög algengar	Algengar
Sýklasótt	Algengar	Sjaldgæfar
Berklar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt <sup>f</sup>
Endurvirkjun lifrabólgu B veiru	Tíðni ekki þekkt <sup>f</sup>	Sjaldgæfar

<b>Blóð og eitlar<sup>b,e</sup></b>		
<b>Blóðleysi<sup>b</sup></b>		
CTCAE <sup>d</sup> 4. stig (<6,5g/dl)	Mjög algengar	Sjaldgæfar
CTCAE <sup>d</sup> 3. stig (<8,0 – 6,5g/dl)	Mjög algengar	Algengar
Eitthvert CTCAE <sup>d</sup> stig	Mjög algengar	Mjög algengar
<b>Blóðflagnafæð<sup>b</sup></b>		
CTCAE <sup>d</sup> 4. stig (<25.000/mm <sup>3</sup> )	Algengar	Sjaldgæfar
CTCAE <sup>d</sup> 3. stig (50.000 – 25.000/mm <sup>3</sup> )	Mjög algengar	Algengar
Eitthvert CTCAE <sup>d</sup> stig	Mjög algengar	Mjög algengar
<b>Daufkyrningafæð<sup>b</sup></b>		
CTCAE <sup>d</sup> 4. stig (<500/mm <sup>3</sup> )	Algengar	Sjaldgæfar
CTCAE <sup>d</sup> 3. stig (<1.000 – 500/mm <sup>3</sup> )	Algengar	Sjaldgæfar
Eitthvert CTCAE <sup>d</sup> stig	Mjög algengar	Algengar
<b>Blóðfrumnafæð<sup>b,c</sup></b>	Algengar	Algengar
Blæðingar (einhver blæðing, þ.m.t. innankúpublæðing og blæðing í meltingarvegi, marblettamyndun og önnur blæðing)	Mjög algengar	Mjög algengar
Mar	Mjög algengar	Mjög algengar
Blæðing í meltingarvegi	Mjög algengar	Algengar
Innankúpublæðing	Algengar	Sjaldgæfar
Önnur blæðing (þ.m.t. blóðnasir, blæðing í kjölfar aðgerðar og blóð í þvagi)	Mjög algengar	Mjög algengar
<b>Efnaskipti og næring</b>		
Kólesterólhækkun í blóði <sup>b</sup> Eitthvert CTCAE <sup>d</sup> stig	Mjög algengar	Mjög algengar
Þríglyseríðahækkun í blóði <sup>b</sup> Eitthvert CTCAE <sup>d</sup> stig	Mjög algengar	Mjög algengar
Þyngdaraukning <sup>a</sup>	Mjög algengar	Mjög algengar
<b>Taugakerfi</b>		
Sundl <sup>a</sup>	Mjög algengar	Mjög algengar
Höfuðverkur <sup>a</sup>	Mjög algengar	Mjög algengar

<b>Meltingarfæri</b>		
Lípasahækkun, eittvert CTCAE <sup>d</sup> stig	Mjög algengar	Mjög algengar
Hægðatregða <sup>a</sup>	Mjög algengar	Mjög algengar
Vindgangur <sup>a</sup>	Algengar	Algengar
<b>Lifur og gall</b>		
Aukning alanín amínótransferasa <sup>b</sup>		
CTCAE <sup>d</sup> 3 stig (> 5x – 20 x eðlileg efri mörk)	Algengar	Algengar
Eittvert CTCAE <sup>d</sup> stig	Mjög algengar	Mjög algengar
Aukning aspartat amínótransferasa <sup>b</sup>		
Eittvert CTCAE <sup>d</sup> stig	Mjög algengar	Mjög algengar
<b>Æðar</b>		
Háprýstingur <sup>a</sup>	Mjög algengar	Mjög algengar
<sup>a</sup> Tíðnin byggist á upplýsingum um aukaverkanir. - Einstaklingur sem fær aukaverkun oft er aðeins talinn einu sinni í þeim aukaverkanaflokki. - Aukaverkanir sem greint var frá komu fram meðan á meðferð stóð eða allt að 28 dögum eftir að meðferð lauk.		
<sup>b</sup> Tíðnin byggist á rannsóknastofumæligildum. - Einstaklingur sem fær aukaverkun oft er aðeins talinn einu sinni í þeim aukaverkanaflokki. - Aukaverkanir sem greint var frá komu fram meðan á meðferð stóð eða allt að 28 dögum eftir að meðferð lauk.		
<sup>c</sup> Blóðfrumnafæð er skilgreind sem blóðrauðapéttni <100 g/l, blóðflagnafjöldi <100x10 <sup>9</sup> /l og daufkyrningafjöldi <1,5x10 <sup>9</sup> /l (eða fækkun hvítra blóðfrumna af 2. stigi ef daufkyrningafjöldi er ekki til staðar), á sama tíma í sömu blóðrannsókn		
<sup>d</sup> CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) útgáfa 3.0; stig 1 = væg, stig 2 = í meðallagi veruleg, stig 3 = veruleg, stig 4 = lífshættuleg		
<sup>e</sup> Fjallað er um þessar aukaverkanir í textanum.		
<sup>f</sup> Aukaverkun fengin frá reynslu eftir markaðssetningu.		

Þegar meðferð er hætt geta sjúklingar með mergnetjuhersli fundið aftur fyrir einkennum mergnetjuherslis, svo sem þreytu, beinverkjum, hita, kláða, nætursvita, miltisstækkun með einkennum og þyngdartapi. Í klínískum rannsóknum á mergnetjuhersli fór heildarskor mælikvarða á einkenni (symptom score) mergnetjuherslis smám saman aftur í upphafsgildi, innan 7 daga eftir að meðferð var hætt (sjá kafla 4.4).

#### Lýsing á völdum aukaverkunum

##### *Blóðleysi*

Í 3. stigs klínískum rannsóknum á mergnetjuhersli var miðgildi tíma þar til fyrstu tilvik blóðleysis af CTCAE stigi 2 eða hærra komu fram, 1,5 mánuður. Einn sjúklingur (0,3%) hætti á meðferð vegna blóðleysis.

Hjá sjúklingum sem fengu ruxolitínib náði meðallækkun á blóðrauða lágmarki í um það bil 10 g/lítra undir upphafsgildi eftir 8 til 12 vikna meðferð og náði síðan smám saman aftur nýju jafnvægi sem var um það bil 5 g/lítra undir upphafsgildi. Þetta mynstur kom fram hjá sjúklingum óháð því hvort þeir höfðu fengið blóðgjöf meðan á meðferð stóð.

Í slembuðu samanburðarrannsókninni með lyfleysu, COMFORT-I, fengu 60,6% sjúklinga með mergnetjuhersli sem meðhöndlaðir voru með Jakavi og 37,7% sjúklinga með mergnetjuhersli sem meðhöndlaðir voru með lyfleysu, rauð blóðkorn meðan á slembuðu meðferðinni stóð. Í COMFORT-II rannsókninni var hlutfall þeirra sem fékk þökkuð rauð blóðkorn 53,4% í hópnum sem fékk Jakavi og 41,1% í hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð.

Í slembaða hluta lykilrannsóknanna var blóðleysi sjaldgæfara hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði en sjúklingum með mergnetjuhersli (40,8% samanborið við 82,4%). Hjá sjúklingunum með frumkomið rauðkornablæði voru 2,7% sem greindu frá aukaverkunum af CTCAE 3. og 4. stigi en hjá sjúklingum með mergnetjuhersli var tíðnin 42,56%.

#### Blóðflagnafæð

Í 3. stigs klínísku rannsóknunum á mergnetjuhersli, hjá sjúklingum sem fengu blóðflagnafæð af stigi 3 eða 4, var miðgildi tíma þar til aukaverkunin kom fram um það bil 8 vikur. Blóðflagnafæð gekk yfirleitt til baka þegar skammtar voru minnkaðir eða hlé var gert á meðferð. Miðgildi tíma þar til fjöldi blóðflagna var aftur kominn yfir 50.000/mm<sup>3</sup> var 14 dagar. Meðan á slembaða tímabilinu stóð voru 4,7% sjúklinga sem fengu ruxolitinib gefnar blóðflögur og 4,0% sjúklinga sem fengu samanburðarmeðferð. 0,7% sjúklinga sem fengu ruxolitinib hættu meðferð vegna blóðflagnafæðar og 0,9% sjúklinga sem fengu samanburðarmeðferð. Sjúklingar með blóðflagnafjölda á bilinu 100.000/mm<sup>3</sup> til 200.000/mm<sup>3</sup> áður en meðferð með ruxolitinibi hófst, fengu oftar blóðflagnafæð af stigi 3 eða 4 samanborið við sjúklinga með blóðflagnafjölda >200.000/mm<sup>3</sup> (64,2% samanborið við 38,5%).

Í slembaða hluta lykilrannsóknanna var tíðni sjúklinga sem fékk blóðflagnafæð lægri hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði (16,8%) en hjá sjúklingum með mergnetjuhersli (69,8%). Tíðni verulegrar (þ.e. CTCAE 3. og 4. stig) blóðflagnafæðar var lægri hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði (2,7%) en hjá sjúklingum með mergnetjuhersli (11,6%).

#### Daufkyrningafæð

Í 3. stigs klínísku rannsóknunum á mergnetjuhersli, hjá sjúklingum sem fengu daufkyrningafæð af stigi 3 eða 4, var miðgildi tíma þar til aukaverkunin kom fram um það bil 12 vikur. Meðan á slembaða tímabilinu stóð var greint frá frestun skammta eða skammtaminnkun vegna daufkyrningafæðar hjá 1,0% sjúklinga og 0,3% sjúklinga hættu á meðferð vegna daufkyrningafæðar.

Í slembaða hluta 3. stigs rannsóknanna hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði var greint frá daufkyrningafæð hjá 1,6% sjúklinga sem útsettir voru fyrir ruxolitinibi samanborið við 7% í samanburðarmeðferð. Í ruxolitinib-hópnum fékk einn sjúklingur daufkyrningafæð af CTCAE 4. stigi. Framlengd eftirfylgd með sjúklingum sem fengu meðferð með ruxolitinibi sýndi að 2 sjúklingar tilkynntu um daufkyrningafæð af CTCAE 4. stigi.

#### Blæðingar

Í klínísku 3. stigs lykilrannsóknunum á mergnetjuhersli var greint frá blæðingartilvikum (þ.m.t. innankúpublæðingum og blæðingum í meltingarvegi, marblettamyndun og öðrum blæðingartilvikum) hjá 32,6% sjúklinga á meðferð með ruxolitinibi og 23,2% sjúklinga sem fengu samanburðarmeðferðir (lyfleysa eða besta fáanleg meðferð). Tíðni 3.-4. stigs aukaverkana var svipuð hjá sjúklingum á meðferð með ruxolitinibi eða samanburðarmeðferðum (4,7% samanborið við 3,1%). Flestir sjúklinganna sem fengu blæðingar meðan á meðferð stóð greindu frá marblettum (65,3%). Marblettir voru algengari hjá sjúklingum á meðferð með ruxolitinibi miðað við samanburðarmeðferðir (21,3% á móti 11,6%). Greint var frá innankúpublæðingum hjá 1% sjúklinga sem fengu meðferð með ruxolitinibi og 0,9% þeirra sem fengu samanburðarmeðferðir. Greint var frá blæðingum í meltingarvegi hjá 5,0% sjúklinga sem fengu meðferð með ruxolitinibi miðað við 3,1% þeirra sem fengu samanburðarmeðferðir. Greint var frá öðrum blæðingartilvikum (þ.m.t. tilvikum á borð við blóðnasir, blæðingar í kjölfar aðgerða og blóð í þvagi) hjá 13,3% sjúklinga sem fengu meðferð með ruxolitinibi og 10,3% þeirra sem fengu samanburðarmeðferð.

Meðan á langtímaeftirfylgd 3. stigs klínískra rannsókna stóð hjá sjúklingum með mergnetjuhersli jókst uppsöfnuð tíðni blæðingatilvika í réttu hlutfalli við lengingu eftirfylgdartíma. Mar var algengasta blæðingatilvikið (33,3%). Tilkynt var um innankúpublæðingar hjá 1,3% sjúklinga og um blæðingar í meltingarvegi hjá 10,1% sjúklinga.

Í samanburðarhluta 3. stigs rannsóknarinnar hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði var greint frá blæðingum (þar með talið innankúpublæðingum og blæðingum í meltingarvegi, marblettamyndun og öðrum blæðingum) hjá 16,8% sjúklinga á meðferð með ruxolitini, 15,3% sjúklinga sem fengu bestu fáanlegu meðferð í RESPONSE rannsókninni og 12,0% sjúklinga sem fengu bestu fáanlegu meðferð í RESPONSE 2 rannsókninni. Greint var frá marblettamyndun hjá 10,3% sjúklinga á meðferð með ruxolitini, 8,1% sjúklinga sem fengu bestu fáanlegu meðferð í RESPONSE rannsókninni og 2,7% sjúklinga sem fengu bestu fáanlegu meðferð í RESPONSE 2 rannsókninni. Ekki var greint frá neinu tilviki innankúpublæðinga eða blæðinga í meltingarvegi hjá sjúklingum á meðferð með ruxolitini. Einn sjúklingur á meðferð með ruxolitini fékk 3. stigs blæðingar (blæðing í kjölfar aðgerðar). Ekki var greint frá neinum 4. stigs blæðingum. Greint var frá öðrum blæðingum (þar með talið blóðnös, blæðingu í kjölfar aðgerðar, blæðingu úr tannholdi) hjá 8,7% sjúklinga á meðferð með ruxolitini, 6,3% þeirra sem fengu bestu fáanlegu meðferð í RESPONSE rannsókninni og 6,7% sjúklinga sem fengu bestu fáanlegu meðferð í RESPONSE 2 rannsókninni.

Meðan á langtímaeftirfylgd 3. stigs klínískra rannsókna stóð hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði jókst uppsöfnuð tíðni blæðingatilvika í réttu hlutfalli við lengingu eftirfylgdartíma. Mar var algengasta blæðingatilvikið (17,4%). Tilkynt var um innankúpublæðingar hjá 0,3% sjúklinga og um blæðingar í meltingarvegi hjá 3,5% sjúklinga.

#### Sýkingar

Í 3. stigs klínísku lykilrannsóknunum á mergnetjuhersli var greint frá þvagfærasýkingu af stigi 3 eða 4 hjá 1,0% sjúklinga, ristli (herpes zoster) hjá 4,3% og berklum hjá 1,0%. Í 3. stigs klínísku rannsóknunum var greint frá sýklasótt hjá 3,0% sjúklinga. Framlengt eftirfylgnitímabil hjá sjúklingum á meðferð með ruxolitini gaf ekki til kynna neina tilhneigingu til aukinnar tíðni sýklasóttar með auknum tíma.

Í slembaða hluta 3. stigs rannsókna hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði var greint frá einni (0,5%) þvagfærasýkingu af CTCAE 3. stigi og engri af 4. stigi. Tíðni ristils var svipuð hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði (4,3%) og sjúklingum með mergnetjuhersli (4,0%). Greint var frá einu tilviki taugaverks eftir herpesveirusýkingu af CTCAE 3. stigi hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði. Tilkynt var um lungnabólgu hjá 0,5% sjúklinga sem fengu meðferð með ruxolitini samanborið við 1,6% sjúklinga sem fengu samanburðarmeðferð. Ekki var tilkynt um sýklasótt eða berkla hjá neinum sjúklingi.

Meðan á langtímaeftirfylgd 3. stigs rannsókna stóð hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði voru sýkingar sem oft var tilkynt um þvagfærasýkingar (11,8%), ristill (14,7%) og lungnabólga (7,1%). Tilkynt var um sýklasótt hjá 0,6% sjúklinga. Ekki var tilkynt um berkla hjá neinum sjúklingi í langtímaeftirfylgd.

#### Lípasahækkun

Á slembiraðaða tímabilinu í RESPONSE rannsókninni var versnun lípasagilda meiri í ruxolitini-hópnum samanborið við viðmiðunarhópinn, aðallega vegna mismunar á 1. stigs hækkunum (18,2% samanborið við 8,1%). Hækkunir  $\geq 2$ . stigs voru svipaðar á milli meðferðarhópa. Í RESPONSE 2 var tíðnin sambærileg á milli ruxolitini-hópsins og samanburðarhópsins (10,8% samanborið við 8%). Meðan á langtímaeftirfylgd 3. stigs rannsókna stóð hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði var tilkynt um 3. stigs hækkun á lípasagildum hjá 7,4% sjúklinga og um 4. stigs hækkun hjá 0,9% sjúklinga. Ekki var tilkynt um nein teikn eða einkenni brisbólgu hjá sjúklingunum samhliða hækkun á lípasagildum.

Í 3. stigs rannsóknum á mergnetjuhersli var tilkynnt um há lípasagildi hjá 18,7% og 19,3% sjúklinga í ruxolitinib-hópnum samanborið við 16,6% og 14,0% í viðmiðunarhópnum í COMFORT-I og COMFORT-II rannsóknunum, tilgreint í sömu röð. Ekki var tilkynnt um nein teikn eða einkenni brisbólgu hjá sjúklingunum samhliða hækkun á lípasagildum.

#### Hækkaður slagbilsprýstingur

Í 3. stigs klínísku lykilrannsóknunum á mergnetjuhersli var skráð hækkun á slagbilsprýstingi um 20 mmHg eða meira miðað við upphafsgildi hjá 31,5% sjúklinga í að minnsta kosti einni heimsókn samanborið við 19,5% þeirra sem fengu samanburðarmeðferð. Í COMFORT-I (sjúklingar með mergnetjuhersli) var meðalhækkun frá upphafsgildi á slagbilsprýstingi 0-2 mmHg í ruxolitinib hópnum samanborið við 2-5 mmHg lækkun hjá hópnum sem fékk lyfleysu. Í COMFORT-II var lítil munur á meðalgildum milli þeirra sjúklinga með mergnetjuhersli sem fengu ruxolitinib og þeirra sem fengu samanburðarmeðferð.

Í slembaða hluta lykilrannsóknarinnar hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði jókst meðalslagbilsprýstingur um 0,65 mmHg hjá þeim sem fengu ruxolitinib en minnkaði um 2 mmHg hjá þeim sem fengu bestu fáanlegu meðferð.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

Ekkert þekkt mótefni er við ofskömmun vegna Jakavi. Stakir skammtar allt að 200 mg hafa verið gefnir þar sem þolanleiki við bráðar aðstæður var ásættanlegur. Skammtar sem eru stærra en ráðlagðir endurteknir skammtar tengjast aukinni mergbælingu, þar með talið hvítfrumnafeð, blóðleysi og blóðflagnafæð. Veita skal viðeigandi stuðningsmeðferð.

Blóðskilun er ekki talin auka brotthvarf ruxolitinibs.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf (antineoplastic agents), prótein kínasahemill, ATC-flokkur: L01EJ01

#### Verkunarháttur

Ruxolitinib er sértækur hemill Janus tengdu kínasanna (JAK) JAK1 og JAK2 (IC<sub>50</sub> gildi 3,3 nM fyrir JAK1 ensímin og 2,8 nM fyrir JAK2 ensímin). Þeir miðla boðum frá fjölda cýtókína og vaxtarþátta sem eru mikilvægir fyrir myndun blóðkorna og starfsemi ónæmiskerfisins.

Mergnetjuhersli og frumkomið rauðkornablæði eru æxli vegna mergfrumnafröngunar sem vitað er að tengist ójafnvægi á boðum JAK1 og JAK2. Grundvöllur ójafnvægisins er talinn felast í miklu magni cýtókína í blóðrásinni sem virkja JAK-STAT boðleiðina, stökkbreytingum sem breyta virkni (gain-of-function mutation) svo sem JAK2V617F og bælingu neikvæðra stjórnunarferla. Ójafnvægi er á boðum JAK, hjá sjúklingum með mergnetjuhersli, óháð stökkbreytingastöðu JAK2V617F. Virkjun stökkbreytinga á JAK2 (V617F eða táknröð 12) sést hjá >95% sjúklinga með frumkomið rauðkornablæði.



Ruxolitinib hamlar boðum frá JAK-STAT og frumufjölgun cýtókínháðra frumulíkana illkynja blóðsjúkdóma, sem og Ba/F3 frumna sem gerðar voru óháðar cýtókíni með tjáningu á stökkbreytta JAK2V617F próteininu, með  $IC_{50}$  á bilinu 80-320 nM.

### Lyfhrif

Ruxolitinib hamlar cýtókín hvataðri STAT3 fosfórtengingu í heilblóði úr heilbrigðum einstaklingum, sjúklingum með mergnetjuhersli og sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði. Ruxolitinib olli hámarkshömlun á STAT3 fosfórtengingu, 2 klst. eftir að skammtur var gefinn, sem fór aftur í því sem næst upphafsgildi innan 8 klst., bæði hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og sjúklingum með mergnetjuhersli, sem bendir hvorki til uppsöfnunar upphafslyfsins né virku umbrotsefnanna.

Hækkanir á bólguvísnum við grunnlínu, sem tengjast altækum einkennum (constitutional symptoms), svo sem TNF $\alpha$ , IL-6 og CRP, hjá einstaklingum með mergnetjuhersli, minnkuðu í kjölfar meðferðar með ruxolitinibi. Sjúklingar með mergnetjuhersli urðu ekki ónæmir fyrir lyfhrifum ruxolitinib meðferðar með tímanum. Á svipaðan hátt sýndu sjúklingar með frumkomið rauðkornablæði einnig hækkanir á bólguvísnum við grunnlínu og þessir vísar minnkuðu í kjölfar meðferðar með ruxolitinibi.

Í ítarlegri QT rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum var ekkert sem gaf til kynna að ruxolitinib í stökum skömmtum allt upp í 200 mg, sem er stærri en meðferðarskammtur, hafi áhrif á lengingu QT/QTc bils, sem bendir til þess að ruxolitinib hafi engin áhrif á endurskautun hjarta.

### Verkun og öryggi

#### Mergnetjuhersli

Gerðar voru tvær slembaðar 3. stigs rannsóknir (COMFORT-I og COMFORT-II) hjá sjúklingum með mergnetjuhersli (frumkomið mergnetjuhersli, mergnetjuhersli í kjölfar frumkomins rauðkornablæðis (post polycythaemia vera myelofibrosis) eða mergnetjuhersli í kjölfar sjálfvakinnar blóðflagnafjölgunar (post essential thrombocythaemia myelofibrosis)). Í báðum rannsóknum voru sjúklingar með þreifanlega miltisstækkun að minnsta kosti 5 cm fyrir neðan rifjabarð og áhættustig í meðallagi-2 eða hátt áhættustig samkvæmt skilmerkjum sem alþjóðlegi vinnuhópurinn hefur komið sér saman um (International Working Group (IWG) Consensus Criteria). Upphafsskammtur Jakavi var byggður á blóðflagnafjölda. Sjúklingar með blóðflagnafjölda  $\leq 100.000/\text{mm}^3$  uppfylltu ekki skilyrði til þátttöku í COMFORT rannsóknunum en 69 sjúklingar voru skráðir í EXPAND rannsóknina, sem var opin rannsókn af stigi Ib til að ákvarða skammta hjá sjúklingum með mergnetjuhersli (frumkomið mergnetjuhersli, mergnetjuhersli í kjölfar frumkomins rauðkornablæðis eða mergnetjuhersli í kjölfar sjálfvakinnar blóðflagnafjölgunar) og blóðflagnafjölda í upphafi meðferðar  $\geq 50.000$  og  $< 100.000/\text{mm}^3$ .

COMFORT-I var tvíblind, slembuð, samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 309 sjúklingum sem svöruðu ekki eða hentaði ekki fáanleg meðferð. Aðalendapunktur verkunar var hlutfall einstaklinga sem hafði náð  $\geq 35\%$  minnkun, miðað við upphafsgildi, á rúmmáli milta í 24. viku, samkvæmt segulómun (MRI) eða tölvusneiðmynd (CT).

Auka endapunktur voru hversu lengi  $\geq 35\%$  minnkun, miðað við upphafsgildi, á rúmmáli milta varði, hlutfall sjúklinga sem náðu  $\geq 50\%$  lækkun á heildareinkennaskori, breytingar á heildareinkennaskori frá upphafi meðferðar til 24. viku, metið samkvæmt breyttri dagbók yfir einkenni mergnetjuherslis (Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF)), útgáfu 2.0, og heildarlífur.

COMFORT-II var opin, slembuð rannsókn hjá 219 sjúklingum. Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 2:1 til að fá annars vegar ruxolitinib og hins vegar bestu fáanlegu meðferð. Í hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð fengu 47% sjúklinga hydroxyurea og 16% sjúklinga fengu sykurstera. Aðalendapunktur verkunar var hlutfall sjúklinga sem náði  $\geq 35\%$  minnkun, miðað við upphafsgildi, á rúmmáli milta í 48. viku, samkvæmt segulómun eða tölvusneiðmynd.

Aukaendapunktur voru hlutfall sjúklinga sem náði  $\geq 35\%$  minnkun á rúmmáli milta frá upphafi meðferðar til 24. viku og hversu lengi  $\geq 35\%$  minnkun á rúmmáli milta, miðað við upphafsgildi, varði.

Í COMFORT-I og COMFORT-II voru lýðfræðilegar breytur og sjúkdómseinkenni sjúklinga í upphafi sambærileg milli meðferðarhópanna.

**Tafla 4 Hlutfall sjúklinga með  $\geq 35\%$  minnkun, miðað við upphafsgildi, á rúmmáli milta í 24. viku í COMFORT-I og 48. viku í COMFORT-II (ITT)**

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Jakavi (N=155)	Lyfleysa (N=153)	Jakavi (N=144)	Besta fáanleg meðferð (N=72)
Tímapunktur	24. vika		48. vika	
Fjöldi (%) einstaklinga sem rúmmál milta minnkaði um $\geq 35\%$ hjá	65 (41,9)	1 (0,7)	41 (28,5)	0
95% öryggisbil	34,1; 50,1	0; 3,6	21,3; 36,6	0,0; 5,0
p-gildi	<0,0001		<0,0001	

Marktækt hærra hlutfall sjúklinga í hópnum sem fékk Jakavi náði  $\geq 35\%$  minnkun, miðað við upphafsgildi, á rúmmáli milta (tafla 4) óháð því hvort JAK2V617F stökkbreytingin eða undirtegund sjúkdómsins (frumkomið mergnetjuhersli, mergnetjuhersli í kjölfar frumkomins rauðkornablæðis (post polycythaemia vera myelofibrosis) eða mergnetjuhersli í kjölfar sjálfvakinnar blóðflagnafjölgunar (post essential thrombocythaemia myelofibrosis)) var til staðar eða ekki.

**Tafla 5 Hlutfall sjúklinga með  $\geq 35\%$  minnkun á rúmmáli milta, miðað við upphafsgildi eftir stöðu JAK stökkbreytinga (öryggishópur)**

	COMFORT-I				COMFORT-II			
	Jakavi		Lyfleysa		Jakavi		Besta fáanleg meðferð	
Staða JAK stökkbreytinga	Jákvæðir (N=113) n (%)	Neikvæðir (N=40) n (%)	Jákvæðir (N=121) n (%)	Neikvæðir (N=27) n (%)	Jákvæðir (N=110) n (%)	Neikvæðir (N=35) n (%)	Jákvæðir (N=49) n (%)	Neikvæðir (N=20) n (%)
Fjöldi (%) einstaklinga sem rúmmál milta minnkaði um $\geq 35\%$ hjá	54 (47,8)	11 (27,5)	1 (0,8)	0	36 (32,7)	5 (14,3)	0	0
Tímapunktur	Eftir 24 vikur				Eftir 48 vikur			

Líkurnar á því að viðhalda svörun í milta ( $\geq 35\%$  minnkun) á Jakavi í að minnsta kosti 24 vikur voru 89% í COMFORT-I og 87% í COMFORT-II. Í COMFORT-II viðhéldu 52% svörun í milta í að minnsta kosti 48 vikur.

Í COMFORT-I náðu 45,9% einstaklinga í Jakavi hópnum  $\geq 50\%$  bætingu miðað við upphafsgildi á einkennaskori í 24. viku (metið samkvæmt MFSAF dagbók, útgáfu 2.0) samanborið við 5,3% í hópnum sem fékk lyfleysu ( $p < 0,0001$  samkvæmt kí-kvaðrat prófi). Meðalbreytingin á heildarheilbrigði (global health status) eftir 24 vikur, metin samkvæmt EORTC QLQ-C30 var +12,3 fyrir Jakavi og -3,4 fyrir lyfleysu ( $p < 0,0001$ ).

Í COMFORT-I eftir eftirfylgni í að miðgildi 34,3 mánuði var dánartíðni hjá sjúklingum sem var slembraðað á ruxolitinib 27,1% samanborið við 35,1% hjá sjúklingum sem var slembraðað á lyfleysu; áhættuhlutfall 0,687; 95% öryggisbil 0,459-1,029;  $p = 0,0668$ .

Í COMFORT-1 eftir eftirfylgni í að miðgildi 61,7 mánuði var dánartíðni hjá sjúklingum sem var slembiraðað á ruxolitinib 44,5% (69 af 155 sjúklingum) samanborið við 53,2% (82 af 154) hjá sjúklingum sem var slembiraðað á lyfleysu. Hætta á dauðsfalli minnkaði um 31% hjá þeim sem fengu ruxolitinib miðað við lyfleysu (áhættuhlutfall 0,69; 95% öryggisbil 0,50-0,96;  $p=0,025$ ).

Í COMFORT-II eftir eftirfylgni í að miðgildi 34,7 mánuði var dánartíðni hjá sjúklingum sem var slembiraðað á ruxolitinib 19,9% samanborið við 30,1% hjá sjúklingum sem var slembiraðað á bestu fáanlegu meðferð; áhættuhlutfall 0,48; 95% öryggisbil 0,28-0,85;  $p=0,009$ . Í báðum rannsóknunum var lægri dánartíðnin sem fram kom í ruxolitinib hópnum fyrst og fremst vegna niðurstaðna sem fengust í frumkomna rauðkornablæðis og sjálfvakinnar blóðflagnafjölgunar undirhópnum.

Í COMFORT-II eftir eftirfylgni í að miðgildi 55,9 mánuði var dánartíðni hjá sjúklingum sem var slembiraðað á ruxolitinib 40,4% (59 af 146 sjúklingum) samanborið við 47,9% (35 af 73 sjúklingum) hjá sjúklingum sem var slembiraðað á bestu fáanlegu meðferð. Hætta á dauðsfalli minnkaði um 33% hjá þeim sem fengu ruxolitinib miðað við þá sem fengu bestu fáanlegu meðferð (áhættuhlutfall 0,67; 95% öryggisbil 0,44-1,02;  $p=0,062$ ).

### Frumkomið rauðkornablæði

Gerð var slembuð, opin 3. stigs samanburðarrannsókn með virkum samanburði (RESPONSE) hjá 222 sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði sem voru ónæmir fyrir eða þöldu ekki hydroxyurea skilgreint samkvæmt birtri skilgreiningu alþjóðlega vinnuhópsins ELN (European LeukemiaNet). 110 sjúklingum var slembiraðað í ruxolitinib hópinn og 112 sjúklingum í hópinn sem fékk bestu fáanlegu meðferð. Upphafsskammtur Jakavi var 10 mg tvisvar á sólarhring. Skammtar voru síðan aðlagðir að hverjum sjúklingi fyrir sig samkvæmt þoli og verkun en hámarksskammturinn var 25 mg tvisvar á sólarhring. Besta fáanlega meðferð var valin af rannsakandanum fyrir hvern sjúkling fyrir sig og fól í sér hydroxyurea (59,5%), interferón/pegyltengt interferón (11,7%), anagrelid (7,2%), pipobroman (1,8%) og eftirlit (15,3%).

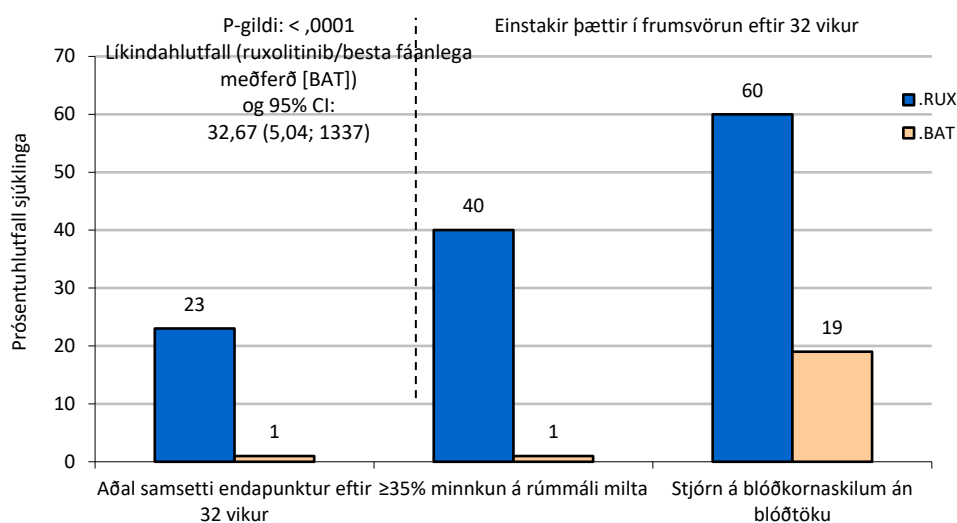
Lýðfræðilegar breytur og sjúkdómseinkenni í upphafi voru sambærileg milli meðferðarhópanna tveggja. Miðgildi aldurs var 60 ár (á bilinu 33 til 90 ár). Sjúklingar í ruxolitinib hópnum höfðu verið með greiningu á frumkomnu rauðkornablæði í að miðgildi 8,2 ár og höfðu áður fengið meðferð með hydroxyurea í að miðgildi um það bil 3 ár. Tekið hafði verið blóð (phlebotomy) úr flestum sjúklinganna (>80%) að minnsta kosti tvisvar á síðustu 24 vikum fyrir skimun. Samanburðarniðurstöður varðandi langtímalifun og tíðni sjúkdómsfylgikvilla vantar.

Aðal samsetti endapunkturinn var hlutfall sjúklinga sem náði bæði að þurfa ekki á blóðtöku að halda (absence of phlebotomy eligibility) (stjórn á blóðkornaskilum) og  $\geq 35\%$  minnkun á rúmmáli milta miðað við upphafsgildi eftir 32 vikur. Þörf á blóðtöku var skilgreind sem staðfest blóðkornaskil >45%, þ.e. að minnsta kosti 3 prósentustigum meira en blóðkornaskil í upphafi eða staðfest blóðkornaskil >48%, eftir því hvort er lægra. Lykil aukaendapunktur voru hlutfall sjúklinga sem náði aðalendapunkti og voru án sjúkdómsversnunar eftir 48 vikur sem og hlutfall sjúklinga sem náði algjöru sjúkdómshléi í blóði eftir 32 vikur.

Meginmarkmið rannsóknarinnar náðist og herra hlutfall sjúklinga í Jakavi hópnum náði aðal samsetta endapunktinum og sérhverjum af þáttum hans. Marktækt fleiri sjúklingar á meðferð með Jakavi (23%) náðu frumsvörun (primary response) ( $p<0,0001$ ) samanborið við bestu fáanlegu meðferð (0,9%). Stjórn á blóðkornaskilum náðist hjá 60% sjúklinga í Jakavi hópnum samanborið við 18,8% í hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð og  $\geq 35\%$  minnkun á rúmmáli milta náðist hjá 40% sjúklinga í Jakavi hópnum samanborið við 0,9% í hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð (mynd 1).

Báðir lykil aukaendapunktarnir náðust einnig. Hlutfall sjúklinga sem náði algjöru sjúkdómshléi í blóði var 23,6% hjá þeim sem fengu Jakavi samanborið við 8,0% hjá þeim sem fengu bestu fáanlegu meðferð ( $p=0,0013$ ) og hlutfall sjúklinga sem náðu varanlegri frumsvörun eftir 48 vikur var 20% hjá þeim sem fengu Jakavi og 0,9% hjá þeim sem fengu bestu fáanlegu meðferð ( $p<0,0001$ ).

## Mynd 1 Sjúklingar sem náðu aðalendapunkti og þáttum í aðalendapunkti eftir 32 vikur



Einkennabyrði var metin með MPN-SAF rafrænni sjúklingadagbók yfir heildareinkennaskor (TSS), sem samanstóð af 14 spurningum. Eftir 32 vikur náðu 49% sjúklinga á meðferð með ruxolitinibi  $\geq 50\%$  minnkun á TSS-14 og 64% á TSS-5, samanborið við einungis 5% og 11% hjá sjúklingum á bestu fánlegu meðferð.

Skynjun á meðferðarárangri var mæld með PGIC (Patient Global Impression of Change) spurningalistanum. 66% sjúklinga á meðferð með ruxolitinibi samanborið við 19% á bestu fánlegu meðferð greindu frá bætingu strax fjórum vikum eftir að meðferð hófst. Bæting á skynjun á meðferðarárangri var einnig betri hjá sjúklingum á meðferð með ruxolitinibi eftir 32 vikur (78% samanborið við 33%).

Gerð var viðbótargreining á RESPONSE rannsókninni til að meta lengd svörunar 80 vikum og 256 vikum eftir slembiröðun. Af 25 sjúklingum sem höfðu náð frumsvörun eftir 32 vikur, hafði 3 sjúklingum versnað eftir 80 vikur og 6 sjúklingum eftir 256 vikur. Líkindi þess að viðhalda svörun frá viku 32 fram til viku 80 voru 93% og fram til viku 256 74% (sjá töflu 6).

**Tafla 6 Varanleiki frumsvörunar í RESPONSE rannsókninni**

	Vika 32	Vika 80	Vika 256
Frumsvörun náð eftir 32 vikur* n/N (%)	25/110 (23%)	n.a.	n.a.
Sjúklingar sem viðhalda frumsvörun	n.a.	22/25	19/25
Líkindi þess að viðhalda frumsvörun	n.a.	92%	74%

\* Samkvæmt skilmerkjum samsetta endapunktsins fyrir frumsvörun: Þurfa ekki á blóðtöku að halda (absence of phlebotomy eligibility) (stjórn á blóðkornaskilum) og  $\geq 35\%$  minnkun á rúmmáli milta miðað við upphafsgildi.  
n.a.: Á ekki við

Gerð var önnur slembuð, opin samanburðarrannsókn af stigi 3b með virkum samanburði (RESPONSE 2) hjá 149 sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði sem voru ónæmir fyrir eða þöldu ekki hydroxyurea en voru ekki með þreifanlega miltisstækkun. Aðalendapunkturinn, skilgreindur sem hlutfall sjúklinga sem nær stjórn á blóðkornaskilum (þurfa ekki á blóðtöku að halda) eftir 28 vikur, náðist (62,2% hjá þeim sem fengu Jakavi samanborið við 18,7% hjá þeim sem fengu bestu fáanlegu meðferð). Lykil aukaendapunkturinn, skilgreindur sem hlutfall sjúklinga sem náði algjöru sjúkdómshléi í blóði eftir 28 vikur náðist einnig (23,0% hjá þeim sem fengu Jakavi samanborið við 5,3% hjá þeim sem fengu bestu fáanlegu meðferð).

## Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Jakavi hjá öllum undirhópum barna við meðferð við mergnetjuhersli og frumkomnu rauðkornablæði (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Frásog

Ruxolitinib er efnasamband af flokki I, samkvæmt „Biopharmaceutical Classification System (BCS)“ flokkunarkerfinu, sem hefur þá eiginleika að berast auðveldlega gegnum himnur, vera mjög leysanlegt og dreifast hratt. Í klínískum rannsóknum frásogast ruxolitinib hratt eftir inntöku og hámarksplasmaþéttni ( $C_{max}$ ) næst um það bil 1 klst. eftir að skammtur er tekinn inn. Samkvæmt massajafnvægisrannsókn hjá mönnum er frásog ruxolitinibs, sem ruxolitinibs eða umbrotsefna sem myndast við fyrstu umferð í lifur, 95% eða meira. Meðaltal  $C_{max}$  fyrir ruxolitinib og heildarútsætning (AUC) jókst hlutfallslega við staka skammta á bilinu 5-200 mg. Engin klínískt mikilvæg breyting varð á lyfjahvörfum ruxolitinibs þegar það var tekið með fituríkri máltíð. Meðaltal  $C_{max}$  lækkaði í meðallagi mikið (24%) á meðan meðaltal AUC var því sem næst óbreytt (4% aukning) þegar lyfið var tekið með fituríkri máltíð.

### Dreifing

Meðaldreifingarrúmmál við jafnvægi er um það bil 75 lítrar hjá sjúklingum með mergnetjuhersli og sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði. Við klínískt mikilvæga þéttni ruxolitinibs er binding við plasmaprótein *in vitro* um það bil 97%, aðallega við albúmín. Rannsókn með geislamyndatöku af öllum líkamanum hjá rottum sýndi að ruxolitinib fer ekki yfir blóð-heila þröskuld.

### Umbrot

Ruxolitinib umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 (>50%) og að auki fyrir tilstilli CYP2C9. Upphaflega efnið er stærsti hlutinn í plasma hjá mönnum, samsvarandi um það bil 60% af efnum tengdum lyfinu í blóðrásinni. Tvö virk meginumbrotsefni eru til staðar í plasma og svara til 25% og 11% af AUC upphaflega efnisins. Þessi umbrotsefni hafa helming til einn fimmta af JAK-tengdri lyfjafraðilegri verkun upphaflega efnisins. Samtals leggja öll virku umbrotsefnin til 18% af heildarlyfhrifum ruxolitinibs. Við klínískt mikilvæga þéttni hamlar ruxolitinib ekki CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eða CYP3A4 og er ekki öflugur hvati CYP1A2, CYP2B6 eða CYP3A4, samkvæmt *in vitro* rannsóknum. *In vitro* upplýsingar benda til þess að ruxolitinib geti hamlað P-gp og BCRP.

### Brotthvarf

Brotthvarf ruxolitinibs verður einkum með umbroti. Meðalhelmingunartími brotthvarfs ruxolitinibs er um það bil 3 klst. Eftir inntöku staks skammts af [ $^{14}$ C]-merktu ruxolitinibi, hjá heilbrigðum einstaklingum, varð brotthvarf fyrst og fremst vegna umbrota, þar sem 74% af geislavirkni skildist út í þvagi og 22% með hægðum. Innan við 1% af heildargeislavirkni sem skildist út var vegna óbreytts upprunalegs lyfs.

## Línulegt/ólínulegt samband

Í rannsóknum á stökum og endurteknum skömmtum var sýnt fram á tengsl milli hlutfalla skammta.

## Sérstakir sjúklingahópar

### Áhrif aldurs, kyns eða kynþáttar

Samkvæmt rannsóknum hjá heilbrigðum einstaklingum kom enginn munur sem skiptir máli fram á lyfjahvörfum ruxolitinibs, með tilliti til kyns og kynþáttar. Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með mergnetjuhersli, kom ekki fram augljóst sambandi milli úthreinsunar eftir inntöku og aldurs eða kyns sjúklinga. Áætluð úthreinsun eftir inntöku var 17,7 l/klst. hjá konum og 22,1 l/klst. hjá körlum þar sem breytileiki milli einstaklinga var 39% hjá sjúklingum með mergnetjuhersli. Úthreinsun var 12,7 l/klst. hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði, þar sem breytileiki milli einstaklinga var 42% og ekkert augljóst samband var milli úthreinsunar eftir inntöku og kyns, aldurs sjúklinga eða kynþáttar, samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði.

### Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Jakavi hjá börnum (sjá kafla 5.1 „Börn“).

### Skert nýrnastarfsemi

Nýrnastarfsemi var ákvörðuð með því að nota bæði MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) og kreatínín í þvagi. Eftir stakan 25 mg skammt af ruxolitinibi var útsetning fyrir ruxolitinibi svipuð hjá sjúklingum með skerðingu á nýrnastarfsemi á misháu stigi og hjá þeim sem voru með eðlilega nýrnastarfsemi. Hins vegar var tilhneiging til hækkunar AUC gilda fyrir umbrotsefni ruxolitinibs í plasma eftir því sem skerðing á nýrnastarfseminni var meiri, og hækkunin var marktækt mest hjá einstaklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi. Ekki er þekkt hvort aukin útsetning fyrir umbrotsefnum hefur áhrif á öryggi. Ráðlagt er að breyta skömmtum hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi og nýrnasjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 4.2). Með því að gefa skammta einungis þá daga sem skilun fer fram, dregur úr útsetningu fyrir umbrotsefnum en einnig lyfhrifum, sérstaklega dagana milli skilunarmeðferða.

### Skert lifrastarfsemi

Eftir stakan 25 mg skammt af ruxolitinibi hjá sjúklingum með skerðingu á lifrastarfsemi á misháu stigi hækkaði meðaltal AUC fyrir ruxolitinib hjá sjúklingum með vægt, í meðallagi mikið og verulega skerta lifrastarfsemi um 87%, 28% og 65%, tilgreint í sömu röð, samanborið við sjúklinga með eðlilega lifrastarfsemi. Ekkert augljóst samband var milli AUC og skerðingarstigs lifrastarfsemi samkvæmt Child-Pugh mælikvarða. Endanlegur helmingunartími brotthvarfs lengdist hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi, samanborið við heilbrigða einstaklinga (4,1-5,0 klst. samanborið við 2,8 klst.). Ráðlagt er að minnka skammta um u.þ.b. 50% hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.2).

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Lagt hefur verið mat á ruxolitinib í rannsóknum á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeftni og eiturverkunum á æxlun og krabbameinsvaldandi áhrifum. Marklíffæri sem tengjast lyfjafræðilegri verkun ruxolitinibs í rannsóknum á endurteknum skömmtum voru beinmergur, blóð í útlægum æðum (peripheral blood) og eitilvefur. Sýkingar sem yfirleitt tengjast ónæmisbælingu komu fram hjá hundum. Óhagstæð lækun á blóðþrýstingi samfara aukinni hjartsláttartíðni kom fram í rannsókn með fjarmælingum (telemetry study) hjá hundum og óhagstæð lækun á mínúturúmmáli kom fram í öndunarrannsókn hjá rottum. Mörk (samkvæmt óbundnu  $C_{max}$ ) þéttni sem hefur engin óæskileg áhrif (non-adverse level) í rannsóknum hjá hundum voru 15,7 falt hærri og 10,4 falt hærri hjá rottum en ráðlagður hámarksskammtur hjá mönnum sem er 25 mg tvisvar á sólarhring. Engin áhrif komu fram í mati á lyfjafræðilegum áhrifum ruxolitinibs á taugakerfið.

Í rannsóknum hjá ungum rottum hafði gjöf ruxolitinibs áhrif á vöxt og beinmagn. Minnkaður beinvöxtur kom fram við skammta  $\geq 5$  mg/kg/sólarhring þegar meðferð hófst á 7. degi eftir fæðingu (sambærilegt við nýfætt barn) og við  $\geq 15$  mg/kg/sólarhring þegar meðferð hófst á 14. eða 21. degi eftir fæðingu (sambærilegt við ungbarn, 1-3 ára). Beinbrot og snemmkomin dauði hjá rottum kom fram við skammta  $\geq 30$  mg/kg/sólarhring þegar meðferð hófst á 7. degi eftir fæðingu. Samkvæmt óbundnu AUC var útsetning við mörk um engin skaðleg áhrif (NOAEL) hjá ungum rottum sem fengu meðferð strax á 7. degi eftir fæðingu 0,3 föld útsetning hjá fullorðnum sjúklingum við 25 mg tvisvar á sólarhring, en minnkaður beinvöxtur og beinbrot komu fram við útsetningu sem var 1,5 föld og 13 föld útsetning hjá fullorðnum sjúklingum við 25 mg tvisvar á sólarhring, tilgreint í sömu röð. Áhrifin voru yfirleitt alvarlegri eftir því sem gjöf hófst fyrir eftir fæðingu. Fyrir utan beinþroska voru áhrif ruxolitinibs hjá ungum rottum svipuð og hjá fullorðnum rottum. Ungar rottur eru næmari fyrir eitruverkunum af völdum ruxolitinibs en fullorðnar rottur.

Ruxolitinib dró úr fósturþyngd og jók tíðni fósturvísamissis eftir hreiðrun (post-implantation) í dýraránskum. Engin merki voru um vansköpunarvaldandi áhrif á fósturstigi hjá rottum og kanínum. Hins vegar var útsetningarhlutfall samanborið við stærsta klíníska skammt lítið og niðurstöðurnar hafa því takmarkað gildi hjá mönnum. Engin áhrif á frjósemi komu fram. Í rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu kom fram lítillenging á meðgöngutíma, færri bólfestustaðir og færri afkvæmi fæddust. Hjá afkvæmunum sást minnkuð meðalupphafsþyngd og skammtíma minnkun meðaltalsþyngdaraukningar. Hjá mjólkandi rottum skildust ruxolitinib og/eða umbrotsefni þess út í mjólk í þéttni sem var 13 falt hærri en þéttni í plásma hjá móðurinni. Ruxolitinib olli hvorki stökkbreytingum né litningabrenglun. Ruxolitinib var ekki krabbameinsvaldandi í Tg.rasH2 erfðabreyttum músalíkönunum.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Örkristallaður sellulósi  
Magnesíumsterat  
Vatnsfrí kísilkvoða  
Natríumsterkju glycolat (tegund A)  
Povidon K30  
Hýdroxýprópýlsellulósi 300 til 600 cps  
Mjólkursykurseinhýdrat

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið við lægri hita en 30°C.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

PVC/PCTFE/ál þynnupakkningar sem innihalda 14 eða 56 töflur eða fjölpakkningar sem innihalda 168 (3 pakkningar sem hver inniheldur 56) töflur

Ekki er víst að allar pakkningastærðir og gerðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

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

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

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

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23. ágúst 2012  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 24. apríl 2017

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>



## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

### Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Novartis Farmacéutica S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Spánn

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nuremberg  
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

### **• Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### ASKJA STAKPAKKNINGA

#### 1. HEITI LYFS

Jakavi 5 mg töflur  
ruxolitinib

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 5 mg af ruxolitinibi (sem fosfat).

#### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykur.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Töflur

14 töflur

56 töflur

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/12/773/004

14 töflur

EU/1/12/773/005

56 töflur

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Jakavi 5 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA

#### 1. HEITI LYFS

Jakavi 5 mg töflur  
ruxolitinib

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 5 mg af ruxolitinibi (sem fosfat).

#### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykur.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Töflur

Fjölpaðning: 168 (3 paðningar sem hver inniheldur 56) töflur

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Jakavi 5 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN



**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA**

**1. HEITI LYFS**

Jakavi 5 mg töflur  
ruxolitinib

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur 5 mg af ruxolitinibi (sem fosfat).

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur mjólkursykur.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Töflur

56 töflur. Hluti af fjölpakkingu. Má ekki selja stakan.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið við lægri hita en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Jakavi 5 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUR**

**1. HEITI LYFS**

Jakavi 5 mg töflur  
ruxolitinib

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAÐ**

Mánudagur  
Þriðjudagur  
Miðvikudagur  
Fimmtudagur  
Föstudagur  
Laugardagur  
Sunnudagur



## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### ASKJA STAKPAKKNINGA

#### 1. HEITI LYFS

Jakavi 10 mg töflur  
ruxolitinib

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 10 mg af ruxolitinibi (sem fosfat).

#### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykur.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Töflur

14 töflur

56 töflur

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/12/773/014

14 töflur

EU/1/12/773/015

56 töflur

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Jakavi 10 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA**

**1. HEITI LYFS**

Jakavi 10 mg töflur  
ruxolitinib

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur 10 mg af ruxolitinibi (sem fosfat).

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur mjólkursykur.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Töflur

Fjölpaekning: 168 (3 paekningar sem hver inniheldur 56) töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið við lægri hita en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/12/773/016 168 töflur (3x56)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Jakavi 10 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA**

**1. HEITI LYFS**

Jakavi 10 mg töflur  
ruxolitinib

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur 10 mg af ruxolitinibi (sem fosfat).

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur mjólkursykur.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Töflur

56 töflur. Hluti af fjölpakkingu. Má ekki selja stakan.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið við lægri hita en 30°C.



**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Jakavi 10 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUR**

**1. HEITI LYFS**

Jakavi 10 mg töflur  
ruxolitinib

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAÐ**

Mánudagur  
Þriðjudagur  
Miðvikudagur  
Fimmtudagur  
Föstudagur  
Laugardagur  
Sunnudagur



**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA STAKPAKKNINGA**

**1. HEITI LYFS**

Jakavi 15 mg töflur  
ruxolitinib

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur 15 mg af ruxolitinibi (sem fosfat).

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur mjólkursykur.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Töflur

14 töflur

56 töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið við lægri hita en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/12/773/007

14 töflur

EU/1/12/773/008

56 töflur

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Jakavi 15 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA**

**1. HEITI LYFS**

Jakavi 15 mg töflur  
ruxolitinib

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur 15 mg af ruxolitinibi (sem fosfat).

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur mjólkursykur.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Töflur

Fjölpaekning: 168 (3 paekningar sem hver inniheldur 56) töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið við lægri hita en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Jakavi 15 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA

#### 1. HEITI LYFS

Jakavi 15 mg töflur  
ruxolitinib

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 15 mg af ruxolitinibi (sem fosfat).

#### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykur.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Töflur

56 töflur. Hluti af fjölpakkingu. Má ekki selja stakan.

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Jakavi 15 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**



**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUR**

**1. HEITI LYFS**

Jakavi 15 mg töflur  
ruxolitinib

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAÐ**

Mánudagur  
Þriðjudagur  
Miðvikudagur  
Fimmtudagur  
Föstudagur  
Laugardagur  
Sunnudagur



**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA STAKPAKKNINGA**

**1. HEITI LYFS**

Jakavi 20 mg töflur  
ruxolitinib

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur 20 mg af ruxolitinibi (sem fosfat).

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur mjólkursykur.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Töflur

14 töflur

56 töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið við lægri hita en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Jakavi 20 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA

#### 1. HEITI LYFS

Jakavi 20 mg töflur  
ruxolitinib

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 20 mg af ruxolitinibi (sem fosfat).

#### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykur.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Töflur

Fjölpaekning: 168 (3 paekningar sem hver inniheldur 56) töflur

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Jakavi 20 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**  
**INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA**

**1. HEITI LYFS**

Jakavi 20 mg töflur  
ruxolitinib

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur 20 mg af ruxolitinibi (sem fosfat).

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur mjólkursykur.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Töflur

56 töflur. Hluti af fjölpakksningu. Má ekki selja stakan.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið við lægri hita en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Jakavi 20 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUR**

**1. HEITI LYFS**

Jakavi 20 mg töflur  
ruxolitinib

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

Mánudagur  
Þriðjudagur  
Miðvikudagur  
Fimmtudagur  
Föstudagur  
Laugardagur  
Sunnudagur





## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

**Jakavi 5 mg töflur**  
**Jakavi 10 mg töflur**  
**Jakavi 15 mg töflur**  
**Jakavi 20 mg töflur**  
ruxolitínib

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Jakavi og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Jakavi
3. Hvernig nota á Jakavi
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Jakavi
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Jakavi og við hverju það er notað

Jakavi inniheldur virka efnið ruxolitínib.

Jakavi er notað til meðferðar hjá fullorðnum með miltisstækkun eða einkenni sem tengjast mergnetjuhersli, sem er mjög sjaldgæft krabbamein í blóði.

Jakavi er einnig notað til meðferðar hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði sem eru ónæmir fyrir eða þola ekki hydroxyurea.

#### Hvernig Jakavi verkar

Miltisstækkun er eitt af einkennum mergnetjuherslis. Mergnetjuhersli er sjúkdómur í beinmerg þar sem örvefur kemur í staðinn fyrir merginn. Óeðlilegi mergurinn getur ekki lengur myndað nóg af eðlilegum blóðkornum og það veldur því að miltað stækkar töluvert. Með því að hindra verkun ákveðinna ensíma (kallast Janus tengdir kínasar), getur Jakavi minnkað miltað hjá sjúklingum með mergnetjuhersli og dregið úr einkennum svo sem hita, nætursvita, beinverkjum og þyngdartapi hjá sjúklingum með mergnetjuhersli. Jakavi getur hjálpað til við að minnka hættu á alvarlegum fylgikvillum í blóði eða æðum.

Frumkomið rauðkornablæði er sjúkdómur í beinmerg, þar sem of mikið af rauðum blóðkornum myndast í beinmergnunum. Blóðið verður þykkara vegna fjölgunar rauðu blóðkornanna. Jakavi getur dregið úr einkennum, minnkað miltað og dregið úr magni rauðu blóðkornanna sem myndast hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði með því að hindra sértækt ensím sem kallast Janus tengdir kínasar (JAK1 og JAK2) og þar með hugsanlega dregið úr hættu á alvarlegum fylgikvillum í blóði eða æðum.

Ef þú hefur einhverjar spurningar um hvernig Jakavi verkar eða af hverju þér var ávísað þessu lyfi skaltu spyrja lækninn.

## 2. Áður en byrjað er að nota Jakavi

Fylgdu nákvæmlega öllum leiðbeiningum læknisins. Þær geta verið aðrar en þær almennu upplýsingar sem eru í þessum fylgiseðli.

### Ekki má nota Jakavi

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir ruxolitiníbi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig skaltu láta lækninn vita, sem ákveður síðan hvort þú átt að hefja meðferð með Jakavi.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en Jakavi er notað

- ef þú ert með sýkingu. Nauðsynlegt getur verið að meðhöndla sýkinguna áður en meðferð með Jakavi hefst. Mikilvægt er að þú látir lækninn vita ef þú hefur einhvern tímann fengið berkla eða ef þú hefur verið í náinni snertingu við einhvern sem er með eða hefur verið með berkla. Verið getur að læknirinn framkvæmi prófanir til að sjá hvort þú ert með berkla eða einhverja aðra sýkingu. Mikilvægt er að þú segir lækninum frá því ef þú hefur verið með lifrabólgu B.
- ef þú ert með nýrnasjúkdóm. Læknirinn gæti þurft að ávísa annarri stærð af Jakavi skammti.
- ef þú ert með eða hefur verið með lifrarsjúkdóm. Læknirinn gæti þurft að ávísa annarri stærð af Jakavi skammti.
- ef þú notar önnur lyf (sjá kaflann „Notkun annarra lyfja samhliða Jakavi“).
- ef þú hefur verið með berkla.
- ef þú hefur verið með húðkrabbamein.

Ráðfærðu þig við lækninn eða lyfjafræðing meðan á meðferð með Jakavi stendur

- ef þú færð óvænta marbletti og/eða blæðingu, finnur fyrir óvenjulegri þreytu, mæði við líkamlegt álag eða í hvíld, húðin verður óvenjulega fól eða þú færð tíðar sýkingar (þetta eru einkenni blóðsjúkdóma).
- ef þú færð hita, kuldaþroll eða önnur einkenni sýkingar.
- ef þú færð langvarandi hósta með blóðlituðum uppgangi, hita, nætursvita og þyngdartapi (þetta geta verið einkenni berkla).
- ef þú hefur einhver eftirfarandi einkenna eða ef einhver nákominn þér tekur eftir því að þú hefur einhver þessara einkenna: Ringlun eða erfiðleika með hugsun, truflanir á jafnvægi eða erfiðleika með gang, klaufsku, erfiðleika með tal, minnkaðan styrk eða máttleysi í annarri hlið líkamans, þokusýn og/eða sjónmissi. Þetta geta verið einkenni alvarlegrar sýkingar í heila og læknirinn getur lagt til frekari rannsóknir og eftirfylgni.
- ef þú færð sársaukafull útbrot í húð ásamt blöðrum (þetta eru einkenni ristils).
- ef þú tekur eftir breytingum í húð. Þetta getur þurft að skoða nánar því greint hefur verið frá ákveðnum tegundum húðkrabbameins (ekki sortuæxlum).

### Blóðrannsóknir

Áður en meðferð með Jakavi hefst mun læknirinn láta framkvæma blóðrannsókn til að ákvarða hvaða upphafsskammtur hentar þér best. Þú þarft á frekari blóðrannsóknnum að halda meðan á meðferð stendur, til þess að læknirinn geti fylgst með fjölda blóðfrumna (hvít blóðkorn, rauð blóðkorn og blóðflögur) í líkama þínum og metið hvernig þú svarar meðferðinni og hvort Jakavi hafi óæskileg áhrif á þessar frumur. Læknirinn gæti þurft að breyta skammtinum eða stöðva meðferðina. Læknirinn mun athuga vandlega hvort þú sért með einhver einkenni sýkingar áður en meðferð er hafin og meðan á meðferðinni með Jakavi stendur. Læknirinn mun einnig fylgjast reglulega með magni lípíða (fitu) í blóðinu.

### Meðferð með Jakavi hætt

Þegar þú hættir að taka Jakavi geta einkenni mergnetjuherslisins komið aftur. Læknirinn gæti viljað að þú minnkaðir smám saman Jakavi skammtinn sem þú tekur daglega áður en meðferðinni er alveg hætt.

## **Börn og unglingar**

Þetta lyf er ekki ætlað handa börnum og unglungum yngri en 18 ára því notkun þess hefur ekki verið rannsökuð hjá þessum aldurshóp.

## **Notkun annarra lyfja samhliða Jakavi**

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Það er sérstaklega mikilvægt að þú látir vita ef þú notar eitthvert eftirtalinna lyfja sem innihalda eitthvert eftirtalinna virkra efna, því lækinn gæti þurft að breyta skammtinum af Jakavi sem þú tekur.

Eftirfarandi getur aukið hættu á aukaverkunum af Jakavi:

- Sum lyf sem notuð eru við sýkingum. Þar með talið lyf sem notuð eru við sveppasýkingum (svo sem ketoconazol, itraconazol, posaconazol, fluconazol og voriconazol), lyf sem notuð eru við ákveðnum bakteríusýkingum (sýklalyf eins og clarithromycin, telithromycin, ciprofloxacin, eða erythromycin), lyf við veirusýkingum, þar með talið HIV sýkingu/alnæmi (svo sem amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), lyf við lifrabólgu C (boceprevir, telaprevir).
- Nefazodon, lyf við þunglyndi.
- Mibefradil eða diltiazem, lyf við háþrýstingi og langvinnri hjartaöng.
- Cimetidin, lyf við brjóstsviða.

Eftirfarandi getur dregið úr verkun Jakavi:

- Avasimib, lyf við hjartasjúkdómi.
- Fenytoin, carbamazepin eða fenobarbital og önnur flogaveikilyf sem notuð eru við flogum eða krampaköstum.
- Rifabutin eða rifampicin, lyf við berklum.
- Jóhannesarjurt (jónsmessurunni, St. John's wort, *Hypericum perforatum*), náttúruleyfið þunglyndi.

**Meðan á meðferð með Jakavi stendur** skaltu aldrei byrja að nota nýtt lyf án þess að ráðfæra þig fyrst við lækinn sem ávísaði Jakavi. Þetta á við um lyfseðilsskyld lyf, lyf sem fengin eru án lyfseðils og náttúruleyfi eða óhefðbundin lyf.

## **Meðganga og brjóstgjöf**

Ekki má nota Jakavi á meðgöngu. Ráðfærðu þig við lækinn um viðeigandi ráðstafanir til að koma í veg fyrir þungun meðan á meðferð með Jakavi stendur.

Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Jakavi stendur. Láttu lækinn vita ef þú ert með barn á brjósti.

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

## **Akstur og notkun véla**

Ef þig sundlar eftir notkun Jakavi máttu ekki aka eða nota vélar.

## **Jakavi inniheldur laktósa og natríum**

Jakavi inniheldur laktósa (mjólkursykur). Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### 3. Hvernig nota á Jakavi

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Skammtur Jakavi fer eftir fjölda blóðkorna hjá sjúklingnum. Læknirinn lætur mæla blóðkornamagn í líkamanum og finnur út hvaða skammtur hentar þér best, sérstaklega ef þú ert með lifrar- eða nýrnasjúkdóm.

- Ráðlagður upphafsskammtur við mergnetjuhersli er 5 mg tvisvar á sólarhring, 10 mg tvisvar á sólarhring, 15 mg tvisvar á sólarhring eða 20 mg tvisvar á sólarhring, háð blóðflagnafjölda hvers og eins.
- Ráðlagður upphafsskammtur við frumkomnu rauðkornablæði er 10 mg tvisvar á sólarhring.
- Hámarksskammtur er 25 mg tvisvar á sólarhring.

Læknirinn mun alltaf segja þér nákvæmlega hversu margar Jakavi töflur þú átt að taka.

Meðan á meðferðinni stendur getur verið að læknirinn ráðleggi þér að taka stærri eða minni skammt ef niðurstöður úr blóðrannsóknum sýna að það sé nauðsynlegt, ef þú ert með lifrar- eða nýrnasjúkdóm eða ef þú þarft einnig að nota önnur tiltekin lyf.

Ef þú ert á skilunarmeðferð skaltu annaðhvort taka einn stakan skammt eða tvo aðskilda skammta af Jakavi, einungis daginn sem skilunin fer fram, eftir að skiluninni lýkur. Læknirinn mun segja þér hvort þú átt að taka einn eða tvo skammta og hversu margar töflur þú átt að taka í hverjum skammti.

Þú átt að taka Jakavi á hverjum degi, á sama tíma dagsins, annaðhvort með mat eða ekki með mat.

Þú átt að halda áfram að taka Jakavi eins lengi og læknirinn segir til um. Þetta er langtímameðferð.

Læknirinn mun fylgjast reglulega með ástandi þínu til þess að ganga úr skugga um að meðferðin hafi tilætluð áhrif.

Ráðfærðu þig við læknum eða lyfjafræðing ef þú ert með spurningar um hversu lengi á að nota Jakavi.

Ef þú færð ákveðnar aukaverkanir (t.d. raskanir á blóði), gæti læknirinn þurft að breyta Jakavi skammtinum sem þú tekur eða sagt þér að hætta tímabundið að nota Jakavi.

#### **Ef notaður er stærri skammtur af Jakavi en mælt er fyrir um**

Ef þú tekur fyrir slysi stærri skammt af Jakavi en læknirinn ávísaði skaltu tafarlaust hafa samband við læknum eða lyfjafræðing.

#### **Ef gleymist að nota Jakavi**

Ef þú gleymir að taka Jakavi skaltu einfaldlega taka næsta skammt á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

#### **Ef hætt er að nota Jakavi**

Ef þú gerir hlé á meðferðinni með Jakavi geta einkennin sem tengjast mergnetjuherslinu komið aftur. Þess vegna skaltu ekki hætta að nota Jakavi nema ráðfæra þig við læknum fyrst.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Flestar aukaverkanir Jakavi eru vægar eða í meðallagi slæmar og hverfa yfirleitt eftir nokkurra daga eða nokkurra vikna meðferð.

Segðu læknum strax frá því ef einhver eftirtalinna aukaverkana kemur fram. Sumar eru mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum), sumar eru algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- sérhver merki um blæðingu í heila, svo sem skyndileg breyting á meðvitundarstigi, þrálátur höfuðverkur, dofi, náladofi, máttleysi eða lömun (algengar)
- sérhver merki um blæðingu í maga eða þörmum, svo sem svartar eða blóðlitaðar hægðir, eða blóðug uppköst (mjög algengar)
- óvænt marblettamyndun og/eða blæðing, óvenjuleg þreyta, mæði við áreynslu eða í hvíld, óvenjulega fól húð eða tíðar sýkingar (hugsanleg einkenni blóðsjúkdóma) (mjög algengar)
- sársaukafull útbrot með blöðrum (hugsanleg einkenni ristils (*herpes zoster*)) (mjög algengar)
- hiti, kuldahrollur eða önnur einkenni sýkinga (mjög algengar)
- fá rauð blóðkorn (*blóðleysi*), fá hvít blóðkorn (*hvítfrumnafeð*) eða fáar blóðflögur (*blóðflagnafeð*) (mjög algengar)

Aðrar aukaverkanir Jakavi

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- mikið magn kólesteróls eða fitu í blóði (*þríglýseríðahækkun í blóði*)
- óeðlilegar niðurstöður úr rannsóknum á lifrarstarfsemi
- sundl
- höfuðverkur
- þvagfærasýking
- þyngdaraukning
- hiti, hósti, erfíðleikar eða verkir við öndun, mäs, brjóstverkur við öndun (geta verið einkenni lungnabólgu)
- hár blóðþrýstingur (*háþrýstingur*), sem getur einnig verið örsök sundls og höfuðverks
- hægðatregða
- hátt gildi lípasa í blóði

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- fækkun allra þriggja tegunda blóðfrumna – rauðra blóðfrumna, hvítra blóðfrumna og blóðflagna (*blóðfrumnafeð*)
- mikill vindgangur

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- berklar
- endurkoma lifrabólgu B sýkingar (sem getur valdið gulnun húðar og augna, dökkbrúnleitu þvagi, verk hægra megin í kvið, hita og ógleði eða uppköstum)

#### Tilkynning aukaverkana

Látið læknum eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Jakavi

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni eða þynnunni á eftir „EXP“.

Geymið við lægri hita en 30°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Jakavi inniheldur

- Virka innihaldsefnið í Jakavi er ruxolitinib.
- Hver 5 mg Jakavi tafla inniheldur 5 mg af ruxolitinibi.
- Hver 10 mg Jakavi tafla inniheldur 10 mg af ruxolitinibi.
- Hver 15 mg Jakavi tafla inniheldur 15 mg af ruxolitinibi.
- Hver 20 mg Jakavi tafla inniheldur 20 mg af ruxolitinibi.
- Önnur innihaldsefni eru: örkristölluð sellulósa, magnesíumsterat, vatnsfrí kísilkvoða, natríumsterkju glycolat, povidon, hýdroxýprópýlsellulósa, mjólkursykureinhýdrat.

### Lýsing á útliti Jakavi og pakkningastærðir

Jakavi 5 mg töflur eru hvítar eða því sem næst hvítar, kringlóttar töflur með „NVR“ þrykkt í aðra hliðina og „L5“ þrykkt í hina hliðina.

Jakavi 10 mg töflur eru hvítar eða því sem næst hvítar, kringlóttar töflur með „NVR“ þrykkt í aðra hliðina og „L10“ þrykkt í hina hliðina.

Jakavi 15 mg töflur eru hvítar eða því sem næst hvítar, sporöskjulaga töflur með „NVR“ þrykkt í aðra hliðina og „L15“ þrykkt í hina hliðina.

Jakavi 20 mg töflur eru hvítar eða því sem næst hvítar, ílangar töflur með „NVR“ þrykkt í aðra hliðina og „L20“ þrykkt í hina hliðina.

Jakavi töflur eru í þynnupakkningum sem innihalda 14 eða 56 töflur eða fjölpakkningum sem innihalda 168 (3 pakkningar sem hver inniheldur 56) töflur.

Ekki er víst að allar pakkningar séu markaðssettar hér á landi.

### Markaðsleyfishafi

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

### Framleiðandi

Novartis Farmacéutica S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Spánn

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nuremberg  
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
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

**Lietuva**

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 111

**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



**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>