

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Jakavi 5 mg tabletter

Hver tablett inneholder 5 mg ruksolitinib (som fosfat).

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver tablett inneholder 71,45 mg laktosemonohydrat.

Jakavi 10 mg tabletter

Hver tablett inneholder 10 mg ruksolitinib (som fosfat).

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver tablett inneholder 142,90 mg laktosemonohydrat.

Jakavi 15 mg tabletter

Hver tablett inneholder 15 mg ruksolitinib (som fosfat).

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver tablett inneholder 214,35 mg laktosemonohydrat.

Jakavi 20 mg tabletter

Hver tablett inneholder 20 mg ruksolitinib (som fosfat).

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver tablett inneholder 285,80 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Jakavi 5 mg tabletter

Runde, buede hvite til nesten hvite tabletter med diameter på omtrent 7,5 mm preget med "NVR" på den ene siden og "L5" på den andre siden.

Jakavi 10 mg tabletter

Runde, buede hvite til nesten hvite tabletter med diameter på omtrent 9,3 mm preget med "NVR" på den ene siden og "L10" på den andre siden.

Jakavi 15 mg tabletter

Ovale, buede hvite til nesten hvite tabletter på omtrent 15,0 x 7,0 mm preget med "NVR" på den ene siden og "L15" på den andre siden.

Jakavi 20 mg tabletter

Avlange, buede hvite til nesten hvite tabletter på omtrent 16,5 x 7,4 mm preget med "NVR" på den ene siden og "L20" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Myelofibrose (MF)

Jakavi er indisert til behandling av sykdomsrelatert splenomegali eller symptomer hos voksne pasienter med primær myelofibrose (også kjent som kronisk idiopatisk myelofibrose), post polycytemi vera myelofibrose eller post essensiell trombocytomi myelofibrose.

Polycytemia vera (PV)

Jakavi er indisert til behandling av voksne pasienter med polycytemia vera som er resistente mot eller intolerante overfor hydroksyurea.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Jakavi skal kun startes opp av lege som har erfaring med administrering av legemidler mot kreft.

Fullstendig blodcelletelling, inkludert differensialtelling av hvite blodceller, må utføres før behandling med Jakavi startes opp.

Fullstendig blodcelletelling, inkludert differensialtelling av hvite blodceller, bør kontrolleres hver 2.-4. uke til dosering av Jakavi er stabilisert, og deretter etter klinisk behov (se pkt. 4.4).

Dosering

Startdose

Den anbefalte startdosen med ruxsolutinib ved MF er 15 mg to ganger daglig til pasienter med et blodplatetall på mellom 100 000/mm³ og 200 000/mm³ og 20 mg to ganger daglig til pasienter med et blodplatetall på > 200 000/mm³. Den anbefalte startdosen med ruxsolutinib ved PV er 10 mg gitt oralt to ganger daglig.

Det foreligger for lite informasjon til å anbefale en startdose for pasienter med et blodplatetall på mellom 50 000 og < 100 000/mm³. Den høyeste anbefalte startdosen for disse pasientene er 5 mg to ganger daglig og pasientene bør titreres med forsiktighet.

Endring i dosering

Dosene kan titreres på bakgrunn av sikkerhet og effekt. Behandlingen bør avbrytes dersom blodplatetallet er under 50 000/mm³ eller absolutt nøytrofilitall er under 500/mm³. Ved PV bør behandlingen avbrytes ved hemoglobin under 8 g/dl. Etter at blodverdiene er gjenopprettet til over disse nivåene kan dosering startes opp igjen med 5 mg to ganger daglig, og økes gradvis basert på nøye monitorering av fullstendig blodcelletelling, inkludert differensialtelling av hvite blodceller.

Dosereduksjon bør vurderes dersom antallet blodplater synker til under 100 000/mm³, med det mål å unngå doseringsavbrudd på grunn av trombocytopeni. Ved PV bør dosereduksjon også vurderes dersom hemoglobinverdien reduseres til under 12 g/dl, og anbefales dersom det reduseres til under 10 g/dl.

Dersom effekten vurderes å være utilstrekkelig og blodverdiene er adekvate, kan dosene økes med maksimalt 5 mg to ganger daglig, opp til den maksimale dosen på 25 mg to ganger daglig.

Startdosen bør ikke økes i løpet av de fire første ukene med behandling, og deretter ikke oftere enn hver 2. uke.

Maksimaldosen med ruxsolutinib er 25 mg to ganger daglig.

Endring i dosering ved samtidig bruk av sterke CYP3A4-hemmere eller flukonazol

Når ruksolitinib gis samtidig med en sterk CYP3A4-hemmer eller kombinerte hemmere av CYP2C9- og CYP3A4-enzymene (f.eks. flukonazol), bør deldosene av ruksolitinib reduseres med ca. 50 %, gitt to ganger daglig (se pkt. 4.5). Unngå samtidig bruk av ruksolitinib med flukonazoldoser høyere enn 200 mg daglig.

Hyppigere kontroll (f.eks. to ganger i uka) av hematologiparametre og kliniske tegn og symptomer på ruksolitinib-relaterte bivirkninger anbefales mens man behandles med en sterk CYP3A4-hemmer eller kombinerte hemmere av CYP2C9- og CYP3A4-enzymene.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen spesifikk dosejustering trengs hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon.

Anbefalt startdose basert på antallet blodplater hos pasienter med MF med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance på under 30 ml/min) bør reduseres med omtrent 50 % og administreres to ganger daglig. Anbefalt startdose for pasienter med PV med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er 5 mg to ganger daglig. Pasientene bør overvåkes nøye med tanke på sikkerhet og effekt mens de behandles med ruksolitinib.

Det finnes for lite data til å kunne bestemme beste doseringsalternativ til pasienter med nyresykdom i sluttfasen (end-stage renal disease, ESRD) som får hemodialyse. Farmakokinetisk/farmakodynamisk simulering basert på tilgjengelige data for denne populasjonen antyder at startdosen for pasienter med MF med ESRD som får hemodialyse er en enkeltdose på 15-20 mg eller to doser med 10 mg gitt med 12 timers mellomrom, som administreres etter dialysen og kun på samme dag som hemodialysen. En enkeltdose på 15 mg er anbefalt for pasienter med MF med et blodplattetall mellom 100 000/mm³ og 200 000/mm³. En enkeltdose på 20 mg eller to doser på 10 mg gitt med 12 timers mellomrom er anbefalt for pasienter med MF med et blodplattetall > 200 000/mm³. Påfølgende doser (enkeltadministrasjon eller to doser på 10 mg gitt med 12 timers mellomrom) bør kun gis den dagen hemodialysen utføres, etter dialysen.

Anbefalt startdose for pasienter med PV med ESRD på hemodialyse er en enkeltdose på 10 mg eller to doser på 5 mg gitt med 12 timers mellomrom, som bør gis etter dialyse og kun samme dag som hemodialysen. Disse doseringsanbefalingene er basert på simuleringer og enhver endring i dosering ved ESRD bør følges opp ved nøye overvåkning av sikkerhet og effekt hos hver enkelt pasient. Ingen data er tilgjengelig for dosering til pasienter som får peritoneal dialyse eller kontinuerlig venovenøs hemofiltrasjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Anbefalt startdose basert på antallet blodplater hos pasienter med enhver form for nedsatt leverfunksjon bør reduseres med omtrent 50 % og administrering bør skje to ganger daglig. Videre endringer i dosering bør gjøres under nøye overvåkning av sikkerhet og effekt. Pasienter som diagnostiseres med nedsatt leverfunksjon mens de går på ruksolitinib bør få utført en fullstendig blodcelletelling, inkludert differensialtelling av hvite blodceller, kontrollert minst hver uke til annenhver uke i løpet av de 6 første ukene etter oppstart av behandling med ruksolitinib, og deretter etter klinisk behov etter at leverfunksjonen og antallet blodceller er stabilisert. Dosen av ruksolitinib kan titreres for å redusere risikoen for cytopeni.

Eldre pasienter (≥ 65 år)

Ingen tilleggsjusteringer i dose er anbefalt for eldre pasienter.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Jakavi hos barn og ungdom i alderen opp til 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data (se pkt. 5.1).

Seponering av behandling

Behandling kan fortsette så lenge nytte/risiko-forholdet er positivt. Behandlingen skal imidlertid avbrytes etter 6 måneder dersom det ikke er noen reduksjon i miltstørrelse eller noen bedring av symptomer siden start av behandlingen.

Det er anbefalt at behandling med ruksolitinib seponeres hos pasienter som har vist en viss grad av klinisk forbedring, dersom de opprettholder en 40 % økning av miltlengden sammenlignet med størrelsen ved baseline (tilsvarende omtrent 25 % økning i miltvolumet) og ikke lenger har en konkret forbedring av sykdomsrelaterte symptomer.

Administrasjonsmåte

Jakavi tas oralt, med eller uten mat.

Dersom en dose glemmes, så skal ikke pasienten ta en ekstra dose, men ta den neste dosen til vanlig tid som forskrevet.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Graviditet og amming.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Myelosuppresjon

Behandling med Jakavi kan føre til hematologiske bivirkninger, inkludert trombocytopeni, anemi og nøytropeni. En fullstendig blodcelletelling, inkludert differensialtelling av hvite blodceller, må utføres før behandling med Jakavi startes. Behandlingen bør seponeres dersom antallet blodplater kommer under 50 000/mm³ eller absolutt antall nøytrofiler kommer under 500/mm³ (se pkt. 4.2).

Det er sett at pasienter med et lavt antall blodplater (< 200 000/mm³) ved oppstart av behandling er mer utsatt for å utvikle trombocytopeni under behandling.

Trombocytopeni er generelt reversibelt og kan vanligvis kontrolleres ved å redusere dosen eller midlertidig seponere Jakavi (se pkt. 4.2 og 4.8). Transfusjon av blodplater kan være nødvendig dersom det er klinisk indisert.

Pasienter som utvikler anemi kan ha behov for blodoverføringer. Endring i dosering eller doseavbrudd hos pasienter som utvikler anemi kan også vurderes.

Pasienter med hemoglobinnivå under 10,0 g/dl ved start av behandlingen har en høyere risiko for å utvikle et hemoglobinnivå under 8,0 g/dl i løpet av behandlingen sammenlignet med pasienter med et høyere hemoglobinnivå ved baseline (79,3 % versus 30,1 %). Hyppigere overvåking av hematologiparametre og av kliniske symptomer og symptomer på Jakavi-relaterte bivirkninger er anbefalt for pasienter med hemoglobin under 10,0 g/dl ved baseline.

Nøytropeni (absolutt antall nøytrofiler < 500) var generelt reversibelt og ble kontrollert ved å seponere Jakavi for en periode (se pkt. 4.2 og 4.8).

Fullstendig blodcelletelling bør utføres som klinisk indisert og dosejustering gjøres ved behov (se pkt. 4.2 og 4.8).

Infeksjoner

Alvorlige bakterielle og mykobakterielle infeksjoner, sopp-, virus- og andre opportunistiske infeksjoner har forekommet hos pasienter behandlet med Jakavi. Pasienter bør vurderes med tanke på risiko for å utvikle alvorlige infeksjoner. Leger bør følge nøye opp pasienter som får Jakavi for tegn og symptomer på infeksjoner og starte opp egnet behandling straks. Behandling med Jakavi bør ikke startes før aktive, alvorlige infeksjoner er behandlet.

Tuberkulose har blitt rapportert hos pasienter som fikk Jakavi. Pasienter bør utredes for aktiv og inaktiv ("latent") tuberkulose før behandlingsstart i samsvar med lokale anbefalinger. Dette kan inkludere sykehistorie, mulig tidligere kontakt med tuberkulose og/eller relevant screening, slik som lungerøntgen, tuberkulintest og/eller interferon-gamma frigjøringsstest, hvis aktuelt. Forskrivere påminnes om risikoen for falskt negativt resultat av tuberkulin hudtest, spesielt hos pasienter som er alvorlig syke eller immunsupprimerte.

Økninger i hepatitt B virus (HBV-DNA titer), med og uten assosierte økninger i alaninaminotransferase og aspartataminotransferase, har vært rapportert hos pasienter med kronisk HBV-infeksjon som tar Jakavi. Det er anbefalt å undersøke for HBV før oppstart av behandling med Jakavi. Pasienter med kronisk HBV-infeksjon bør behandles og følges opp i henhold til kliniske retningslinjer.

Herpes zoster

Leger bør lære pasientene om tidlige tegn og symptomer på herpes zoster og råde dem til å oppsøke behandling så tidlig som mulig.

Progressiv multifokal leukoencefalopati

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er rapportert ved behandling med Jakavi. Leger bør være spesielt oppmerksomme på symptomer som antyder PML og som pasienter ikke nødvendigvis merker selv (f.eks. kognitive, nevrologiske eller psykiatriske tegn eller symptomer). Pasienter bør monitoreres for disse tegnene eller symptomene, både nyoppståtte eller forverrede. Dersom slike tegn/symptomer oppstår bør de henvises til en nevrolog og hensiktsmessige diagnostiske tiltak for PML bør vurderes. Dersom PML mistenkes bør videre dosering stoppes inntil PML er utelukket.

Ikke-melanom hudkreft

Ikke-melanom hudkreft, inkludert basalcelle-, plateepitel- og Merkelcellekarsinom, har vært rapportert hos pasienter behandlet med ruxolitinib. De fleste av disse pasientene hadde en sykehistorie med langvarig behandling med hydroksyurea og tidligere ikke-melanom hudkreft eller premaligne hudlesjoner. En årsakssammenheng med ruxolitinib er ikke etablert. Regelmessig hudundersøkelse anbefales hos pasienter med økt risiko for hudkreft.

Unormale/forhøyede lipidverdier

Behandling med Jakavi har blitt assosiert med økninger i lipidparametre herunder total kolesterol, HDL (high density lipoprotein)-kolesterol, LDL (low density lipoprotein)-kolesterol og triglyserider. Monitorering av lipidverdiene og behandling av dyslipidemi i henhold til kliniske retningslinjer er anbefalt.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Startdosen hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon bør være redusert. Startdosen hos pasienter med nyresykdom i sluttfasen som får hemodialyse bør baseres på antallet blodplater hos pasienter med MF (se pkt. 4.2). Påfølgende doser (enkeltdose på 20 mg eller to doser på 10 mg gitt med 12 timers mellomrom for pasienter med MF; enkeltdose på 10 mg eller to doser på 5 mg gitt med 12 timers mellomrom for pasienter med PV) bør kun gis den dagen hemodialysen utføres, etter dialysen. Videre endringer i dosering bør gjøres under nøye overvåkning av sikkerhet og effekt (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Startdosen av Jakavi til pasienter med nedsatt leverfunksjon bør reduseres med omtrent 50 %. Videre endringer i dosering bør gjøres under nøye overvåkning av sikkerhet og effekt (se pkt. 4.2 og 5.2).

Interaksjoner

Dersom Jakavi gis sammen med sterke CYP3A4-hemmere, kombinerte hemmere av CYP3A4- og CYP2C9-enzymene (f.eks. flukonazol), bør deldosen av Jakavi reduseres med omtrent 50 %, administrert to ganger daglig (for hyppighet av kontroller se pkt. 4.2 og 4.5).

Samtidig bruk av cytoreduktive behandlinger og Jakavi er forbundet med cytopenier som kan håndteres (se pkt. 4.2 for dosejusteringer ved cytopeni).

Seponeringssymptomer

Etter et brudd i behandling eller seponering av Jakavi kan symptomer på MF komme tilbake i løpet av en periode på omtrent en uke. Det har vært tilfeller med mer alvorlige hendelser ved seponering av Jakavi, spesielt ved samtidig akutt sykdom. Det er ikke vist om den brå seponeringen av Jakavi bidro til disse hendelsene. Dersom brå seponering av Jakavi ikke er nødvendig, bør gradvis nedtrapping av Jakavi-dosen vurderes, selv om nytten av nedtrappingen ikke er påvist.

Hjelpestoffer

Jakavi inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke bruke dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Ruksolitinib elimineres via metabolisme katalysert av CYP3A4 og CYP2C9. Legemidler som hemmer disse enzymene kan derfor forårsake økt eksponering for ruksolitinib.

Interaksjoner som fører til dosereduksjon av ruksolitinib

CYP3A4-hemmere

Sterke CYP3A4-hemmere (som f.eks., men ikke begrenset til, boceprevir, klaritromycin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, ritonavir, mibefradil, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, saquinavir, telaprevir, telitromycin, vorikonazol)

Hos friske frivillige resulterte samtidig administrasjon av ruksolitinib (10 mg enkeltdose) og en sterk CYP3A4-hemmer, ketokonazol, i henholdsvis 33 % høyere C_{max} og 91 % høyere AUC for ruksolitinib enn for ruksolitinib alene. Halveringstiden ble forlenget fra 3,7 til 6,0 timer ved samtidig administrering av ketokonazol.

Når ruksolitinib gis samtidig med en sterk CYP3A4-hemmer bør deldosene av ruksolitinib reduseres med ca. 50 %, gitt to ganger daglig. Pasientene bør kontrolleres nøye (f.eks. to ganger i uken) for cytopenier og dosetitreres basert på sikkerhet og effekt (se pkt. 4.2).

Kombinerne hemmere av CYP2C9 og CYP3A4

Hos friske frivillige resulterte samtidig administrasjon av ruksolitinib (10 mg enkeltdose) og en kombinert hemmer av CYP2C9 og CYP3A4, flukonazol, i en C_{max} og AUC for ruksolitinib som var henholdsvis 47 % og 232 % høyere enn for ruksolitinib alene.

En dosereduksjon på 50 % bør vurderes ved bruk av legemidler som er kombinerte hemmere av CYP3A4- og CYP2C9-enzymene (f.eks. flukonazol). Unngå samtidig bruk av ruksolitinib med flukonazoldoser høyere enn 200 mg daglig.

Enzyminduktorer

CYP3A4-induktorer (som f.eks., men ikke begrenset til, avasimib, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampin (rifampicin), johannesurt (prikkerikum, Hypericum perforatum))
Pasientene bør følges nøye og dosetitreres basert på sikkerhet og effekt (se pkt. 4.2).

For friske frivillige som fikk ruksolitinib (50 mg enkeltdose) etter å ha fått den potente CYP3A4-induktoren rifampicin (600 mg daglig i 10 dager) var AUC for ruksolitinib 70 % lavere enn ved administrasjon av ruksolitinib alene. Eksponeringen for aktive metabolitter av ruksolitinib var uforandret. Den farmakodynamiske aktiviteten til ruksolitinib var totalt sett den samme, noe som antyder at induksjonen av CYP3A4 resulterte i en minimal farmakodynamisk effekt. Dette kan imidlertid knyttes til en høy ruksolitinibdose som gir farmakodynamisk aktivitet nær E_{max} . Hos den individuelle pasienten er det mulig at en økt ruksolitinibdose er nødvendig ved oppstart av behandling med en sterk enzyminduktor.

Andre interaksjoner som bør vurderes som påvirker ruksolitinib

Svake eller moderate CYP3A4-hemmere (som f.eks., men ikke begrenset til, ciprofloksacin, erytromycin, amprenavir, atazanavir, diltiazem, cimetidin)

Hos friske frivillige resulterte samtidig administrasjon av ruksolitinib (10 mg enkeltdose) med erytromycin 500 mg to ganger daglig i henholdsvis 8 % høyere C_{max} og 27 % høyere AUC for ruksolitinib enn for ruksolitinib alene.

Ingen dosejustering er anbefalt når ruksolitinib gis samtidig med svake eller moderate CYP3A4-hemmere (f.eks. erytromycin). Pasienten bør imidlertid kontrolleres nøye for cytopenier når behandling med en moderat CYP3A4-hemmer startes.

Effekt av ruksolitinib på andre legemidler

Substanser transportert av P-glykoprotein eller andre transportører

Ruksolitinib kan hemme P-glykoprotein og brystkrefresistensprotein (BCRP) i tarmen. Dette kan medføre økt systemisk eksponering for substrater for disse transportørene, slik som dabigatran eteksilat, ciklosporin, rosuvastatin og muligens digoksin. Det anbefales terapeutisk legemiddelovervåking eller klinisk overvåking av berørt substans.

Det er mulig at potensiell hemming av P-gp og BCRP i tarmen kan minimeres dersom tidsintervallet mellom administrasjonene holdes så langt som mulig.

En studie hos friske frivillige viste at ruksolitinib ikke hemmet metabolismen av det orale CYP3A4-substratet midazolam. Det forventes derfor ingen økning i eksponering av CYP3A4-substrater når disse kombineres med ruksolitinib. En annen studie hos friske frivillige viste at ruksolitinib ikke påvirker farmakokinetikken til et oralt antikonseptjonsmiddel som inneholdt etinyløstradiol og levonorgestrel. Det forventes derfor ikke at den preventive effekten av denne kombinasjonen vil nedsettes ved samtidig administrasjon med ruksolitinib.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av Jakavi hos gravide kvinner.

Dyrestudier har vist at ruksolitinib er embryotoksisk og føtotoksisk. Det er ikke sett teratogenitet hos rotter eller kaniner. Imidlertid var eksponeringsmarginene sammenlignet med den høyeste kliniske dosen lav, og resultatene er derfor av begrenset relevans for mennesker (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent. Som et sikkerhetstiltak er bruk av Jakavi under graviditet kontraindisert (se pkt. 4.3).

Fertile kvinner / prevensjon hos kvinner

Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon under behandlingen med Jakavi. Ved en eventuell graviditet under behandling med Jakavi må en evaluering av nytte/risiko utføres på individuell basis med en grundig rådgivning med tanke på potensiell risiko for fosteret (se pkt. 5.3).

Amming

Jakavi skal ikke brukes ved amming (se pkt. 4.3), og amming bør derfor avbrytes når behandling med Jakavi startes. Det er ukjent om ruksolitinib og/eller dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av ruksolitinib og dets metabolitter i melk (se pkt. 5.3).

Fertilitet

Det er ingen data på effekten av ruksolitinib på fertilitet hos mennesker. I dyrestudier ble det ikke sett effekt på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Jakavi har ingen eller ubetydelig sedativ effekt. Pasienter som opplever svimmelhet etter inntak av Jakavi burde likevel unnlate å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Myelofibrose

Bivirkningene som ble rapportert hyppigst var trombocytopeni og anemi.

Hematologiske bivirkninger (alle CTCAE-grader [Common Terminology Criteria for Adverse Events]) inkluderte anemi (83,8 %), trombocytopeni (80,5 %) og nøytropeni (20,8 %).

Anemi, trombocytopeni og nøytropeni er doseavhengige bivirkninger.

De tre ikke-hematologiske bivirkningene som var hyppigst rapportert var blåmerker (33,3 %), annen blødning (inkludert neseblødning, postoperativ blødning og hematuri) (24,3 %) og svimmelhet (21,9 %).

De tre hyppigst rapporterte ikke-hematologiske avvikene sett ved laboratorieprøver var forhøyet alaninaminotransferase (40,7 %), forhøyet aspartataminotransferase (31,5 %) og hypertriglyseridemi (25,2 %). I kliniske fase 3-studier av MF ble hverken CTCAE grad 3 eller 4 hypertriglyseridemi eller forhøyning av aspartataminotransferase observert. CTCAE grad 4 forhøyning av alaninaminotransferase eller hyperkolesterolemi ble heller ikke observert.

Seponering på grunn av bivirkninger, uavhengig av årsakssammenheng, ble observert hos 30,0 % av pasientene.

Polycytemia vera

Hematologiske bivirkninger (enhver CTCAE-grad) inkluderte anemi (61,8 %) og trombocytopeni (25,0 %). Anemi og trombocytopeni CTCAE grad 3 eller 4 ble rapportert hos henholdsvis 2,9 % og 2,6 %.

De tre hyppigste ikke-hematologiske bivirkningene var vektøkning (20,3 %), svimmelhet (19,4 %) og hodepine (17,9 %).

De tre hyppigste ikke-hematologiske laboratorieavvikene (enhver CTCAE-grad) identifisert som bivirkninger var forhøyet alaninaminotransferase (45,3 %), forhøyet aspartataminotransferase (42,6 %) og hyperkolesterolemi (34,7 %). Ingen CTCAE grad 4 forhøyning av alaninaminotransferase eller hyperkolesterolemi ble observert. En CTCAE grad 4 forhøyning av aspartataminotransferase ble observert.

Seponering på grunn av bivirkninger, uavhengig av årsakssammenheng, ble observert hos 19,4 % av pasientene.

Bivirkninger fra kliniske studier i tabellform

Sikkerhet hos MF-pasienter ble evaluert ved bruk av data fra langtidsoppfølging fra to fase 3-studier (COMFORT-1, COMFORT-2), inkludert data fra pasienter som initielt ble randomisert til ruksolitinib (n=301) og pasienter som fikk ruksolitinib etter å ha byttet over fra kontrollbehandling (n=156). Median eksponeringstid som frekvenskategoriene for bivirkningene hos MF-pasienter er basert på, var 30,5 måneder (variasjon fra 0,3 til 68,1 måneder).

Sikkerhet hos PV-pasienter ble evaluert ved bruk av data fra langtidsoppfølging fra to fase 3-studier (RESPONSE, RESPONSE 2), inkludert data fra pasienter som initielt ble randomisert til ruksolitinib (n=184) og pasienter som fikk ruksolitinib etter å ha byttet over fra kontrollbehandling (n=156). Median eksponeringstid som frekvenskategoriene for bivirkningene hos PV-pasienter er basert på, var 41,7 måneder (variasjon fra 0,03 til 59,7 måneder).

I det kliniske studieprogrammet ble alvorligheten av bivirkningene evaluert på bakgrunn av CTCAE, definert som grad 1=mild, grad 2=moderat, grad 3=alvorlig og grad 4=livstruende.

Bivirkninger rapportert i kliniske studier (tabell 1) er organisert i følge MedDRA organklassesystem. Bivirkningene er rangert etter frekvens innenfor hvert organklassesystem, med de hyppigste bivirkningene først. I tillegg er den tilsvarende frekvenskategorien for hver bivirkning basert på den følgende konvensjonen: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1 Frekvenskategorier for bivirkninger rapportert i fase 3-studiene (COMFORT-I, COMFORT-II, RESPONSE, RESPONSE 2)

Bivirkning	Frekvenskategori for pasienter med MF	Frekvenskategori for pasienter med PV
Infeksiøse og parasittære sykdommer		
Urinveisinfeksjoner ^{a,e}	Svært vanlige	Svært vanlige
Herpes zoster ^{a,c}	Svært vanlige	Svært vanlige
Pneumoni	Svært vanlige	Vanlige
Sepsis	Vanlige	Mindre vanlige
Tuberkulose ^f	Mindre vanlige	Ikke kjent ^g
HBV-reaktivering	Ikke kjent ^g	Mindre vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer^{b,e}		
Anemi ^b	-	-
CTCAE ^d grad 4 (< 6,5 g/dl)	Svært vanlige	Mindre vanlige
CTCAE ^d grad 3 (< 8,0 – 6.5 g/dl)	Svært vanlige	Vanlige
Enhver CTCAE ^d -grad	Svært vanlige	Svært vanlige
Trombocytopeni ^b		
CTCAE ^d grad 4 (< 25 000/mm ³)	Vanlige	Mindre vanlige
CTCAE ^d grad 3 (50 000 – 25 000/mm ³)	Svært vanlige	Vanlige
Enhver CTCAE ^d -grad	Svært vanlige	Svært vanlige
Nøytropeni ^b		
CTCAE ^d grad 4 (< 500/mm ³)	Vanlige	Mindre vanlige
CTCAE ^d grad 3 (< 1000 – 500/mm ³)	Vanlige	Mindre vanlige
Enhver CTCAE ^d grad	Svært vanlige	Vanlige
Pancytopeni ^{b,c}	Vanlige	Vanlige
Blødning (enhver blødning inkludert intrakraniell og gastrointestinal blødning, blåmerker og annen blødning)	Svært vanlige	Svært vanlige
Blåmerker	Svært vanlige	Svært vanlige
Gastrointestinal blødning	Svært vanlige	Vanlige
Intrakraniell blødning	Vanlige	Mindre vanlige
Annen blødning (inkludert neseblødning, postoperativ blødning og hematuri)	Svært vanlige	Svært vanlige

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		
Hyperkolesterolemi ^b Enhver CTCAE ^d -grad	Svært vanlige	Svært vanlige
Hypertriglyseridemi ^b Enhver CTCAE ^d -grad	Svært vanlige	Svært vanlige
Vektøkning ^a	Svært vanlige	Svært vanlige
Nevrologiske sykdommer		
Svimmelhet ^a	Svært vanlige	Svært vanlige
Hodepine ^a	Svært vanlige	Svært vanlige
Gastrointestinale sykdommer		
Økt lipase Enhver CTCAE ^d -grad	Svært vanlige	Svært vanlige
Forstoppelse ^a	Svært vanlige	Svært vanlige
Flatulens ^a	Vanlige	Vanlige
Sykdommer i lever og galleveier		
Forhøyet alanin-aminotransferase ^b		
CTCAE ^d grad 3 (> 5x – 20 x ULN)	Vanlige	Vanlige
Enhver CTCAE ^d -grad	Svært vanlige	Svært vanlige
Forhøyet aspartat-aminotransferase ^b		
Enhver CTCAE ^d -grad	Svært vanlige	Svært vanlige
Karsykdommer		
Hypertensjon ^a	Svært vanlige	Svært vanlige
^a Frekvens er basert på data om bivirkninger. - En pasient med flere tilfeller av en bivirkning er kun tatt med én gang i den bivirkningskategorien. - De rapporterte bivirkningene forekom under behandling eller opptil 28 dager etter avsluttet behandling.		
^b Frekvens er basert på laboratorieresultater. - En pasient med flere tilfeller av en bivirkning er kun tatt med én gang i den bivirkningskategorien. - Bivirkninger som er rapportert forekom under behandling eller opptil 28 dager etter avsluttet behandling.		
^c Pancytopeni er definert som hemoglobinnivå < 100 g/l, blodplattetall < 100 x 10 ⁹ /l og nøytrofiltall < 1,5 x 10 ⁹ /l (eller redusert antall hvite blodceller av grad 2 hvis nøytrofiltall mangler) samtidig ved samme laboratoriemåling.		
^d Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versjon 3.0; grad 1=mild, grad 2=moderat, grad 3=alvorlig, grad 4=livstruende		
^e Disse bivirkningene er diskutert i teksten.		
^f Frekvens er basert på alle pasienter eksponert for ruksolitinib i kliniske studier (n=4755)		
^g Bivirkning fra erfaring etter markedsføring		

Etter seponering kan pasienter med MF oppleve at symptomer på MF kommer tilbake som f.eks. fatigue (tretthet), skjelettsmerter, feber, pruritus, svetting om natten, symptomatisk splenomegali og vekttap. I kliniske studier av MF vendte den totale symptomscore på MF gradvis tilbake til utgangspunktet i løpet av 7 dager etter seponering (se pkt. 4.4).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Anemi

I kliniske fase 3-studier av MF var median tid til begynnende anemi CTCAE grad 2 eller høyere 1,5 måneder. Én pasient (0,3 %) seponerte behandlingen på grunn av anemi.

Gjennomsnittlig reduksjon av hemoglobin nådde en nadir på ca. 10 g/liter under baseline etter 8 til 12 uker med behandling hos pasienter som fikk ruxsolutinib. Deretter ble den gradvis gjenopprettet til en ny steady-state som var ca. 5 g/liter under baseline. Dette mønsteret ble sett hos pasienter uavhengig av om de hadde fått blodoverføring under behandlingen.

I den randomiserte, placebo-kontrollerte studien COMFORT-I fikk 60,6 % av pasientene med MF som ble behandlet med Jakavi og 37,7 % av pasientene med MF som fikk placebo blodoverføring med røde blodceller mens de gikk på randomisert behandling. I studien COMFORT-II var andelen som fikk blodoverføring med røde blodceller 53,4 % i Jakavi-armen og 41,1 % i armen med beste tilgjengelige behandling.

I den randomiserte delen av de pivotale studiene, var anemi mindre hyppig hos pasienter med PV enn hos pasienter med MF (40,8 % mot 82,4 %). I PV-populasjonen ble hendelser av CTCAE grad 3 og 4 rapportert hos 2,7 %, mens frekvensen var 42,56 % hos pasienter med MF.

Trombocytopeni

For pasienter som utviklet grad 3 eller 4 trombocytopeni i fase 3-studiene på MF, var median latenstid ca. 8 uker. Trombocytopeni var generelt reversibelt ved dosereduksjon eller seponering. Median tid før antall blodplater var gjenopprettet til over 50 000/mm³ var 14 dager. I løpet av randomiseringsperioden ble blodoverføringer med blodplater gitt til 4,7 % av pasientene som fikk ruxsolutinib og til 4,0 % av pasientene som fikk kontrollbehandling. Seponering av behandling på grunn av trombocytopeni var tilfellet for 0,7 % av pasientene som fikk ruxsolutinib og for 0,9 % av pasientene som fikk kontrollbehandlinger. Pasienter som hadde et blodplattetall som var mellom 100 000/mm³ og 200 000/mm³ før oppstart av behandling med ruxsolutinib hadde en høyere frekvens av grad 3 eller 4 trombocytopeni sammenlignet med pasienter med et blodplattetall > 200 000/mm³ (64,2 % versus 38,5 %).

I den randomiserte delen av de pivotale studiene var andelen pasienter som opplevde trombocytopeni lavere hos pasienter med PV (16,8 %) enn hos pasienter med MF (69,8 %). Hyppigheten av alvorlig (dvs. CTCAE grad 3 og 4) trombocytopeni var lavere hos pasienter med PV (2,7 %) enn hos pasienter med MF (11,6 %).

Nøytropeni

For pasienter som utviklet grad 3 eller 4 nøytropeni i fase 3-studiene på MF, var median latenstid ca. 12 uker. I løpet av randomiseringsperioden ble avventing av dosen eller dosereduksjon på grunn av nøytropeni rapportert hos 1,0 % av pasientene, og 0,3 % av pasientene seponerte behandling på grunn av nøytropeni.

I den randomiserte delen av fase 3-studiene hos pasienter med PV, ble nøytropeni rapportert hos 1,6 % av pasientene eksponert for ruxsolutinib, sammenlignet med 7 % av de som fikk referansebehandling. Én pasient i ruxsolutinib-armen utviklet CTCAE grad 4 nøytropeni. I en utvidet oppfølging av pasienter behandlet med ruxsolutinib, ble CTCAE grad 4 nøytropeni rapportert hos 2 pasienter.

Blødning

I de sentrale fase 3-studiene på MF ble blødningshendelser (inkludert intrakranielle og gastrointestinale blødninger, blåmerker og andre blødningshendelser) rapportert hos 32,6 % av pasientene som hadde fått ruksolitinib og hos 23,2 % av pasientene som hadde fått referansebehandling (placebo eller beste tilgjengelige behandling). Frekvensen av grad 3-4 hendelser var omtrent den samme for pasienter som ble behandlet med ruksolitinib som ved referansebehandling (4,7 % versus 3,1 %). De fleste pasienter med blødningshendelser under behandling rapporterte blåmerker (65,3 %). Blåmerker var hyppigere rapportert hos pasienter som fikk ruksolitinib sammenlignet med de som fikk referansebehandling (21,3 % versus 11,6 %). Intrakraniell blødning ble rapportert hos 1 % av pasientene som fikk ruksolitinib og 0,9 % som fikk referansebehandling. Gastrointestinal blødning ble rapportert hos 5,0 % av pasientene som fikk ruksolitinib sammenlignet med 3,1 % som fikk referansebehandling. Andre blødningshendelser (inkludert hendelser som neseblod, postoperativ blødning, og hematuria) ble rapportert hos 13,3 % av pasientene behandlet med ruksolitinib og 10,3 % behandlet med referansebehandling.

I langtidsoppfølgingsdelen av de kliniske fase 3-studiene på MF, økte den kumulative frekvensen av blødningshendelser proporsjonalt med økning i oppfølgingstid. Blåmerker var de hyppigst rapporterte blødningshendelsene (33,3 %). Intrakranielle og gastrointestinale blødninger ble rapportert hos henholdsvis 1,3 % og 10,1 % av pasientene.

I den komparative perioden av fase 3-studiene hos pasienter med PV, ble blødningshendelser (inkludert intrakranielle og gastrointestinale, blåmerker og andre blødningshendelser) rapportert hos 16,8 % av pasientene behandlet med ruksolitinib, 15,3 % av pasientene som fikk beste tilgjengelige behandling i RESPONSE-studien og 12 % av pasientene som fikk beste tilgjengelige behandling i RESPONSE 2-studien. Blåmerker ble rapportert hos 10,3 % av pasientene behandlet med ruksolitinib, 8,1 % av pasientene som fikk beste tilgjengelige behandling i RESPONSE-studien og 2,7 % av pasientene som fikk beste tilgjengelige behandling i RESPONSE 2-studien. Ingen intrakranielle eller gastrointestinale blødningshendelser ble rapportert hos pasienter som fikk ruksolitinib. Én pasient behandlet med ruksolitinib opplevde en grad 3 blødningshendelse (postoperativ blødning); ingen grad 4 blødninger ble rapportert. Andre blødningshendelser (inkludert hendelser som epistakse, postoperativ blødning, gingivalblødning) ble rapportert hos 8,7 % av pasientene behandlet med ruksolitinib og 6,3 % behandlet med beste tilgjengelige behandling i RESPONSE-studien og 6,7 % av pasientene behandlet med beste tilgjengelige behandling i RESPONSE 2-studien.

I langtidsoppfølgingsdelen av fase 3-studiene på PV, økte den kumulative frekvensen av blødningshendelser proporsjonalt med økning i oppfølgingstid. Blåmerker var de hyppigst rapporterte blødningshendelsene (17,4 %). Intrakranielle og gastrointestinale blødninger ble rapportert hos henholdsvis 0,3 % og 3,5 % av pasientene.

Infeksjoner

I de sentrale fase 3-studiene av MF ble det rapportert grad 3 eller 4 urinveisinfeksjoner hos 1,0 % av pasientene, herpes zoster hos 4,3 % og tuberkulose hos 1,0 %. I kliniske fase 3-studier ble det rapportert sepsis hos 3,0 % av pasientene. En forlenget oppfølging av pasienter behandlet med ruksolitinib viste ingen tendens til økning i hyppighet av sepsis over tid.

I den randomiserte delen av fase 3-studiene hos pasienter med PV, ble én (0,5 %) CTCAE grad 3 og ingen grad 4 urinveisinfeksjoner rapportert. Andelen av herpes zoster var lik hos pasienter med PV (4,3 %) og hos pasienter med MF (4,0 %). Det var én rapport på CTCAE grad 3 postherpetisk nevralgi blant pasientene med PV. Pneumoni ble rapportert hos 0,5 % av pasientene behandlet med ruksolitinib sammenlignet med 1,6 % av pasientene som fikk referansebehandling. Sepsis eller tuberkulose ble ikke rapportert hos noen pasienter i ruksolitinib-armen.

Hyppig rapporterte infeksjoner i langtidsoppfølgingsdelen av fase 3-studiene på PV, var urinveisinfeksjoner (11,8 %), herpes zoster (14,7 %) og pneumoni (7,1 %). Sepsis ble rapportert hos 0,6 % av pasientene. Det ble ikke rapportert tuberkulose hos noen pasienter i langtidsoppfølgingstiden.

Økt lipase

I den randomiserte perioden av RESPONSE-studien, forverret lipaseverdier seg i høyere grad i ruksolitinib-armen sammenlignet med kontrollarmen. Dette var hovedsakelig på grunn av forskjell i grad 1-økninger (18,2 % mot 8,1 %). Liknende andel med økt lipasenivå grad 2 ble observert i behandlingsgruppene. I RESPONSE 2-studien var frekvensene i ruksolitinib-armen og kontrollarmen sammenlignbare (10,8 % mot 8 %). I langtidsoppfølgingsdelen av fase 3-studiene på PV, ble det rapportert om økte lipaseverdier av grad 3 og grad 4 hos 7,4 % og 0,9 % av pasientene. Det ble ikke rapportert noen tegn og symptomer på pankreatitt samtidig med økte lipaseverdier hos disse pasientene.

I fase 3-studiene på MF, COMFORT-I og COMFORT-II, ble høye lipaseverdier rapportert hos henholdsvis 18,7 % og 19,3 % av pasientene i ruksolitinib-armene sammenlignet med 16,6 % og 14,0 % i kontrollarmene. Det ble ikke rapportert noen samtidige tegn og symptomer på pankreatitt hos pasienter med økte lipaseverdier.

Økt systolisk blodtrykk

I de pivotale kliniske fase 3-studiene av MF ble en økning i systolisk blodtrykk på 20 mmHg eller mer fra baseline målt hos 31,5 % av pasientene på minst ett besøk sammenlignet med 19,5 % av de kontrollbehandlede pasientene. I COMFORT-I (pasienter med MF) var gjennomsnittlig økning fra baseline i systolisk blodtrykk 0-2 mmHg for ruksolitinib versus et fall på 2-5 mmHg i placebo-armen. I COMFORT-II viste gjennomsnittsverdiene liten forskjell mellom ruksolitinib-behandlede og kontrollbehandlede pasienter med MF.

I den randomiserte delen av de pivotale studiene hos pasienter med PV, økte gjennomsnittlig systolisk blodtrykk med 0,65 mmHg i ruksolitinib-armen mot en reduksjon på 2 mmHg i BTB-armen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er ingen kjent antidot for overdoser med Jakavi. Enkeltdoser opptil 200 mg har blitt gitt med akseptabel akutt toleranse. Gjentatt dosering med høyere doser enn anbefalt er forbundet med økt myelosuppresjon inkludert leukopeni, anemi og trombocytopeni. Adekvat støttende behandling bør gis.

Hemodialyse antas ikke å øke utskillelsen av ruksolitinib.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, ATC kode: L01X E18

Virkningsmekanisme

Ruksolitinib er en selektiv hemmer av JAK1 og JAK2 (Janus-kinaser, IC₅₀-verdier på 3,3 nM og 2,8 nM for henholdsvis JAK1- og JAK2-enzymene). Disse medierer signaleringen av en rekke cytokiner og vekstfaktorer som er viktig for hematopoiese og immunfunksjon.

MF og PV er myeloproliferative neoplasier kjent for å være assosiert med dysregulering av JAK1- og JAK2-signalering. Grunnlaget for dysreguleringen er antatt å involvere høye nivåer av sirkulerende cytokiner som aktiverer JAK-STAT-signalveien, mutasjoner som JAK2V617F som gir konstitutiv aktivering og "silencing" av negative reguleringsmekanismer. Pasienter med MF viser dysregulert JAK-signalering uavhengig av JAK2V617F mutasjonsstatus. Aktiverende mutasjoner i JAK2 (V617F eller ekson 12) finnes hos > 95 % av pasientene med PV.

Ruksolitinib hemmer JAK-STAT-signalering og celledeling av cytokinavhengige cellulære modeller av hematologiske kreftformer, så vel som av Ba/F3-celler som er cytokinuavhengig ved å uttrykke JAK2V617F mutert protein, med IC₅₀ i intervallet fra 80-320 nM.

Farmakodynamiske effekter

Ruksolitinib hemmer cytokinindusert STAT3-fosforylering i fullblod fra friske frivillige, MF-pasienter og PV-pasienter. Ruksolitinib resulterte i en maksimal hemming av STAT3-fosforylering 2 timer etter dosering, som nesten returnerte til baseline i løpet av 8 timer hos både friske frivillige og MF-pasienter. Dette indikerer ingen akkumulering av verken modersubstans eller aktive metabolitter.

Baseline økning av inflammatoriske markører assosiert med konstitusjonelle symptomer slik som TNF α , IL-6 og CRP hos pasienter med MF ble redusert ved fortsatt behandling med ruksolitinib. Pasienter med MF ble ikke resistente mot de farmakodynamiske effektene av ruksolitinibbehandling over tid. Tilsvarende hadde også pasienter med PV økning i inflammatoriske markører ved baseline og disse markørene ble redusert ved behandling med ruksolitinib.

I en grundig QT-studie med friske frivillige var det ingen tegn til QT/QTc-forlengende effekt av ruksolitinib ved enkelt doser opptil en supratherapeutisk dose på 200 mg, noe som indikerer at ruksolitinib ikke har noen effekt på kardial repolarisering.

Klinisk effekt og sikkerhet

Myelofibrose

To randomiserte fase 3-studier (COMFORT-I og COMFORT-II) ble utført hos pasienter med MF (primær MF, post polycytemi vera MF eller post essensiell trombocytomi MF). I begge studiene hadde pasientene palpabel splenomegali minst 5 cm under costalbuen og en risikokategori på intermediær-2 eller høy risiko i følge "International Working Group (IWG) Consensus Criteria". Startdosen av Jakavi ble basert på blodplatetallet.

COMFORT-I var en dobbeltblindet, randomisert, placebo-kontrollert studie med 309 pasienter som var resistente mot eller ikke egnet for tilgjengelig behandling. Det primære effektendepunktet var andelen pasienter som oppnådde ≥ 35 % reduksjon fra baseline i miltstørrelse ved uke 24 målt ved magnetresonanstomografi (MRI) eller computertomografi (CT).

Sekundærendepunkter inkluderte varighet av opprettholdelse av en ≥ 35 % reduksjon fra baseline i miltstørrelse, andel av pasienter som hadde ≥ 50 % reduksjon i total symptomscore, endringer i total symptomscore fra baseline til uke 24, som ble målt med den modifiserte dagboken ”MF Symptom Assessment Form” (MFSAF) v2.0, og total overlevelse.

COMFORT-II var en åpen, randomisert studie med 219 pasienter. Pasientene ble randomisert 2:1 til ruksolitinib versus beste tilgjengelige behandling. I gruppen som fikk beste tilgjengelige behandling, fikk 47 % av pasientene hydroksyurea og 16 % av pasientene glukokortikoider. Det primære effektendepunktet var andel av pasienter som oppnådde ≥ 35 % reduksjon fra baseline i miltstørrelse ved uke 48 målt ved MRI eller CT.

Sekundærendepunkter inkluderte andelen av pasienter som oppnådde ≥ 35 % reduksjon fra baseline i miltstørrelse ved uke 24 og varighet av opprettholdelse av en ≥ 35 % reduksjon fra baseline i miltstørrelse.

I COMFORT-I og COMFORT-II var pasientdemografi og sykdomskarakteristika ved baseline sammenlignbar mellom behandlingsarmene.

Tabell 2 Prosentandel av pasienter med ≥ 35 % reduksjon fra baseline i miltstørrelse ved uke 24 i COMFORT-I og ved uke 48 i COMFORT-II (ITT)

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Jakavi (n=155)	Placebo (n=153)	Jakavi (n=144)	Beste tilgjengelige behandling (n=72)
Tidspunkt	Uke 24		Uke 48	
Antall (%) pasienter med miltstørrelse redusert med ≥ 35 %	65 (41,9)	1 (0,7)	41 (28,5)	0
95 % konfidensintervall	34,1, 50,1	0, 3,6	21,3, 36,6	0,0, 5,0
p-verdi	< 0,0001		< 0,0001	

En signifikant høyere andel av pasienter i Jakavi-gruppen oppnådde ≥ 35 % reduksjon i miltstørrelse fra baseline (tabell 2) uavhengig av om de hadde eller ikke hadde JAK2V617F-mutasjonen eller sykdomsundergruppen (primær MF, post polycytemi vera MF eller post essensiell trombocytomi MF).

Tabell 3 Prosentandel av pasienter med ≥ 35 % reduksjon fra baseline i miltstørrelse ved JAK mutasjonsstatus (safety set)

	COMFORT-I				COMFORT-II			
	Jakavi		Placebo		Jakavi		Beste tilgjengelige behandling	
JAK mutasjonsstatus	Positiv (n=113) n (%)	Negativ (n=40) n (%)	Positiv (n=121) n (%)	Negativ (n=27) n (%)	Positiv (n=110) n (%)	Negativ (n=35) n (%)	Positiv (n=49) n (%)	Negativ (n=20) n (%)
Antall (%) pasienter med miltstørrelse redusert med ≥ 35 %	54 (47,8)	11 (27,5)	1 (0,8)	0	36 (32,7)	5 (14,3)	0	0
Tidspunkt	Etter 24 uker				Etter 48 uker			

Sannsynligheten for å opprettholde miltresponsen ($\geq 35\%$) med Jakavi i minst 24 uker var 89 % i COMFORT-I og 87 % i COMFORT-II, 52 % opprettholdt miltresponsen i minst 48 uker i COMFORT-II.

I COMFORT-I oppnådde 45,9 % av pasientene i Jakavi-gruppen en $\geq 50\%$ forbedring i totalsymptomscore fra baseline ved uke 24 (målt ved bruk av MFSAF dagbok v2.0), sammenlignet med 5,3 % i placebogruppen ($p < 0,0001$ ved bruk av chi-kvadrat-test). Gjennomsnittlig endring i global helsestatus ved uke 24, målt ved EORTC QLQ C30, var +12,3 for Jakavi og -3,4 for placebo ($p < 0,0001$).

I COMFORT-I, etter en median oppfølgingstid på 34,3 måneder var dødsraten hos pasienter randomisert til ruksolitininib-armen 27,1 % mot 35,1 % hos pasienter randomisert til placebo; HR 0,687; 95 % KI 0,459-1,029; $p=0,0668$.

I COMFORT-I, etter en median oppfølgingstid på 61,7 måneder var dødsraten hos pasienter randomisert til ruksolitininib-armen 44,5 % (69 av 155 pasienter) mot 53,2 % (82 av 154) hos pasienter randomisert til placebo. Det var 31 % reduksjon i risiko for død i ruksolitininib-armen sammenlignet med placebo (HR 0,69; 95 % KI 0,50-0,96; $p=0,025$).

I COMFORT-II, etter en median oppfølgingstid på 34,7 måneder var dødsraten hos pasienter randomisert til ruksolitininib 19,9 % mot 30,1 % hos pasienter randomisert til beste tilgjengelige behandling; HR 0,48; 95 % KI 0,28-0,85; $p=0,009$. I begge studiene var de lavere dødsratene sett i ruksolitininib-armen hovedsakelig drevet av resultatene i post polycytemia vera og post essensiell trombocytomi undergruppene.

I COMFORT-II, etter en median oppfølgingstid på 55,9 måneder var dødsraten hos pasienter randomisert til ruksolitininib-armen 40,4 % (59 av 146 pasienter) mot 47,9 % (35 av 73 pasienter) hos pasienter randomisert til beste tilgjengelige behandling (BTB). Det var 33 % reduksjon i risiko for død i ruksolitininib-armen sammenlignet med BTB-armen (HR 0,67; 95 % KI 0,44-1,02; $p=0,062$).

Polycytemia vera

En randomisert, åpen, aktivkontrollert fase 3-studie (RESPONSE) ble utført hos 222 pasienter med PV som var resistente mot eller intolerante overfor hydroksyurea, som definert basert på publiserte kriterier fra "European LeukemiaNet (ELN)" internasjonale arbeidsgruppe. 110 pasienter ble randomisert til ruksolitininib-armen og 112 pasienter til BTB-armen. Startdosen med Jakavi var 10 mg to ganger daglig. Dosene ble deretter justert hos den enkelte pasienten basert på tolerabilitet og effekt, med en maksimal dose på 25 mg to ganger daglig. BTB ble valgt av utprøver for hver enkelt pasient og inkluderte hydroksyurea (59,5 %), interferon/pegylert interferon (11,7 %), anagrelid (7,2 %), pipobroman (1,8 %) og observasjon (15,3 %).

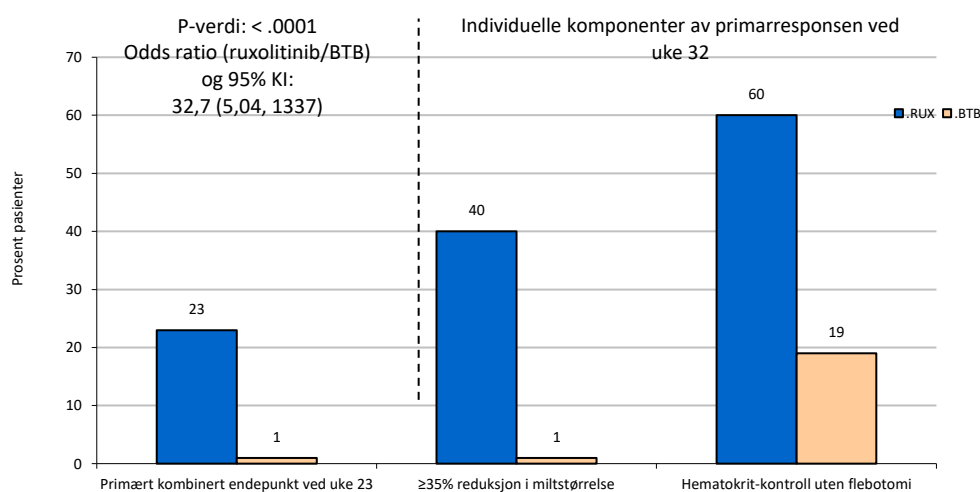
Demografi og sykdomskarakteristika ved baseline var sammenlignbar mellom de to behandlingsarmene. Median alder var 60 år (variasjon 33 til 90 år). Pasienter i ruksolitininib-armen hadde hatt PV-diagnosen i en mediantid på 8,2 år og hadde tidligere fått hydroksyurea i en mediantid på omtrent 3 år. De fleste pasientene ($> 80\%$) hadde fått minst to flebotomier de siste 24 ukene før screening. Sammenlignende data på langtidsoverlevelse og sykdomskomplikasjoner mangler.

Det primære kombinerte endepunktet var andelen av pasienter som ikke hadde behov for flebotomi (HCT-kontroll) og i tillegg oppnådde en $> 35\%$ reduksjon i miltstørrelse fra baseline ved uke 32. Å ikke ha behov for flebotomi var definert som en bekreftet HCT på $> 45\%$, dvs. minst 3 prosentpoeng høyere enn HCT ved baseline eller en bekreftet HCT på $> 48\%$ avhengig av hvilken som var lavest. De viktigste sekundære endepunktene inkluderte andelen av pasienter som oppnådde det primære endepunktet og forble uten progresjon ved uke 48, i tillegg til pasienter som oppnådde fullstendig hematologisk remisjon ved uke 32.

Studien nådde sitt primære mål og en høyere andel pasienter i Jakavi-gruppen oppnådde det primære kombinerte endepunktet og hver av dets individuelle komponenter. Signifikant flere pasienter behandlet med Jakavi (23 %) oppnådde en primærrespons ($p < 0,0001$) sammenlignet med BTB (0,9 %). Hematokrit-kontroll ble oppnådd hos 60 % av pasientene i Jakavi-armen sammenlignet med 18,8 % i BTB-armen, og en > 35 % reduksjon i miltstørrelse ble oppnådd hos 40 % av pasientene i Jakavi-armen sammenlignet med 0,9 % i BTB-armen (figur 1).

Begge de viktigste sekundære endepunktene ble også nådd. Andelen pasienter som oppnådde en fullstendig hematologisk remisjon var 23,6 % med Jakavi sammenlignet med 8,0 % med BTB ($p=0,0013$), og andelen pasienter som oppnådde en varig primærrespons ved uke 48 var 20 % med Jakavi og 0,9 % med BTB ($p < 0,0001$).

Figur 1 Pasienter som oppnådde det primære endepunktet og komponenter av det primære endepunktet ved uke 32



Symptombyrden ble undersøkt ved bruk av MPN-SAF totalsymptomscore (TSS) elektronisk dagbok, som besto av 14 spørsmål. Ved uke 32 hadde 49 % og 64 % av pasientene behandlet med ruxolitinib oppnådd en > 50 % reduksjon i henholdsvis TSS-14 og TSS-5, sammenlignet med bare 5 % og 11 % av pasientene på BTB.

Opplevd nytte av behandlingen ble målt med spørreskjemaet "Patient Global Impression of Change" (PGIC). 66 % av pasientene behandlet med ruxolitinib sammenlignet med 19 % behandlet med BTB rapporterte en bedring så tidlig som fire uker etter behandlingsstart. Bedring i opplevd nytte av behandlingen var også høyere hos pasienter behandlet med ruxolitinib ved uke 32 (78 % mot 33 %).

For å vurdere behandlingsresponsen fra RESPONSE-studien ble tilleggsanalyser gjennomført ved uke 80 og uke 256 etter randomisering. Av 25 pasienter som hadde oppnådd primærrespons ved uke 32, var det 3 pasienter med progresjon ved uke 80 og 6 pasienter med progresjon ved uke 256. Sannsynligheten for at responsen fra uke 32 vedvarte til uke 80 og uke 256 var henholdsvis 92 % og 74 % (se tabell 4).

Tabell 4 Varighet av primærrespons i RESPONSE-studien

	Uke 32	Uke 80	Uke 256
Primærrespons oppnådd ved uke 32* n/N (%)	25/110 (23 %)	n/a	n/a
Pasienter med vedvarende primærrespons	n/a	22/25	19/25
Sannsynlighet for vedvarende primærrespons	n/a	92 %	74 %
* I henhold til primært kombinert responsendepunkt: ikke behov for flebotomi (HCT-kontroll) og en ≥ 35 % reduksjon av miltstørrelse fra baseline. n/a: ikke aktuelt			

En annen randomisert, åpen, aktiv kontrollert fase 3b-studie (RESPONSE 2) ble gjennomført hos 149 PV pasienter som var resistente mot, eller intolerante overfor hydroksyurea men uten palpabel splenomegali. Primærendepunktet, definert som andelen pasienter som oppnår HCT-kontroll (fravær av flebotomi) ved uke 28, ble møtt (62,2 % i Jakavi-armen versus 18,7 % i BTB-armen). Det viktige sekundære endepunktet, definert som andelen pasienter med fullstendig hematologisk remisjon ved uke 28, ble også nådd (23,0 % i Jakavi-armen versus 5,3 % i BTB-armen).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Jakavi i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved MF og PV (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Ruksolitinib tilhører BCS-klasse 1 (Biopharmaceutical Classification System) og har høy permeabilitet, høy løselighet og rask oppløsning. I kliniske studier absorberes ruksolitinib raskt etter oral administrering. Maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) oppnås ca. 1 time etter dosering. Basert på en human massebalansestudie er oral absorpsjon av ruksolitinib, som ruksolitinib eller metabolitter dannet ved førstepassasjemetabolisme, 95 % eller høyere. Gjennomsnittlig ruksolitinib C_{max} og total eksponering (AUC) øker proporsjonalt i et enkeltdose-intervall fra 5-200 mg. Det var ingen klinisk relevant forandring i farmakokinetikken til ruksolitinib ved administrering sammen med et fettrikt måltid. Gjennomsnittlig C_{max} ble moderat redusert (24 %) mens gjennomsnittlig AUC var tilnærmet uforandret (4 % økning) ved dosering sammen med et fettrikt måltid.

Distribusjon

Gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved steady-state er omtrent 75 liter hos pasienter med MF og PV. Ved klinisk relevante konsentrasjoner av ruksolitinib, er binding til plasmaproteiner *in vitro* ca. 97 %, hovedsakelig til albumin. En autoradiografisk studie av hele kroppen hos rotter viste at ruksolitinib ikke penetrerer blod-hjerne-barrieren.

Biotransformasjon

Ruksolitinib metaboliseres hovedsaklig av CYP3A4 (> 50 %), med et tilleggsbidrag fra CYP2C9. Modersubstansen er hovedkomponenten i humant plasma og representerer ca. 60 % av det legemiddelrelaterte materialet i sirkulasjon. To aktive hovedmetabolitter som er tilstede i plasma bidrar til 25 % og 11 % av modersubstansens AUC. Disse metabolittene har halvparten til en femtedel av modersubstansens JAK-relaterte farmakologiske aktivitet. Tilsammen bidrar alle aktive metabolitter til 18 % av den totale farmakodynamikken til ruksolitinib. Ved klinisk relevante konsentrasjoner, hemmer ruksolitinib ikke CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4 og er ikke en potent induktor av CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4 basert på *in vitro*-studier. *In vitro*-data indikerer at ruksolitinib kan hemme P-gp og BCRP.

Eliminasjon

Ruksolitinib elimineres i hovedsak ved metabolisering. Den gjennomsnittlige eliminasjonshalveringstiden for ruksolitinib er ca. 3 timer. Ved en oral enkeltdose av [¹⁴C]-merket ruksolitinib til voksne friske frivillige, var eliminasjonen i hovedsak via metabolisering, med 74 % av radioaktiviteten utskilt i urinen og 22 % i avføring. Uforandret modersubstans utgjorde mindre enn 1 % av den totale utskilte radioaktiviteten.

Linearitet/ikke-linearitet

Doseproporsjonalitet ble demonstrert i enkelt- og flerdosestudiene.

Spesielle populasjoner

Effekter av alder, kjønn eller etnisitet

Basert på studier ble ingen signifikante forskjeller i farmakokinetikken til ruksolitinib hos friske frivillige sett med hensyn til kjønn og etnisitet. Det ble ikke sett noen sammenheng mellom oral clearance og pasientens alder eller rase i en populasjonsfarmakokinetisk vurdering av MF-pasienter. Den beregnede orale clearance var 17,7 l/t hos kvinner og 22,1 l/t hos menn, med 39 % interindividuell variasjon hos pasienter med MF. Clearance var 12,7 l/time hos pasienter med PV, med en 42 % interindividuell variasjon. Det var ingen åpenbar sammenheng mellom oral clearance og kjønn, alder og etnisitet i denne pasientpopulasjonen, basert på en populasjonsfarmakokinetisk undersøkelse hos pasienter med PV.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Jakavi hos pediatriske pasienter har ikke blitt fastslått (se pkt. 5.1 "Pediatrik populasjon").

Nedsatt nyrefunksjon

Nyrefunksjon ble bestemt ved bruk av både MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) og urinkreatinin. Eksponeringen etter en enkeltdose ruksolitinib på 25 mg, var sammenlignbar hos pasienter med ulik grad av nedsatt nyrefunksjon og hos personer med normal nyrefunksjon. AUC-verdier for ruksolitinib-metabolitter i plasma viste imidlertid tendens til å øke med økende alvorlighetsgrad av nedsatt nyrefunksjon, og økte mest markant hos pasientene med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Det er ikke kjent om økt eksponering for metabolitter har betydning for sikkerheten. En dosejustering er anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og nyresykdom i slutfasen (se pkt. 4.2). Dosering kun på dialysedager reduserer eksponering for metabolitter, men også farmakodynamisk effekt, spesielt på dagene mellom dialysen.

Nedsatt leverfunksjon

Etter en enkeltdose på 25 mg ruksolitinib til pasienter med ulik grad av nedsatt leverfunksjon ble gjennomsnittlig AUC for ruksolitinib hos pasienter med lett, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon økt med henholdsvis 87 %, 28 % og 65 %, sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon. Det var ingen klar sammenheng mellom AUC og graden av nedsatt leverfunksjon basert på Child-Pugh scores. Den endelige eliminasjonshalveringstiden ble forlenget hos pasienter med nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske kontroller (4,1-5,0 timer mot 2,8 timer). En dosereduksjon på ca. 50 % er anbefalt for pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ruksolitinib har blitt vurdert i studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet og reproduksjonstoksicitet og i en karsinogenitetsstudie. Målorganer assosiert med den farmakologiske effekten av ruksolitinib i studier av gjentatt dosering inkluderer beinmarg, perifert blod og lymfoid vev. Infeksjoner som generelt er assosiert med immunsuppresjon ble sett hos hunder. Forbigående senking av blodtrykk sammen med økning i hjerterytme ble sett i en telemetristudie med hunder, og en forbigående reduksjon i minuttvolum ble sett i en respirasjonsstudie med rotter. Toleransmarginen (basert på ubundet C_{max}) uten bivirkninger i hunde- og rottestudien var henholdsvis 15,7 ganger og 10,4 ganger høyere enn den maksimale anbefalte humane dosen på 25 mg to ganger daglig. Ingen effekter ble sett i en evaluering av den nevrofarmakologiske effekten av ruksolitinib.

I studier av unge rotter viste ruksolitinib effekt på vekst og beinmålinger. Redusert beinvekst ble observert ved doser ≥ 5 mg/kg/dag når behandlingen startet på dag 7 postnatalt (sammenlignbart med nyfødte menneskebarn) og ved ≥ 15 mg/kg/dag når behandlingen startet på dag 14 eller 21 postnatalt (sammenlignbart med menneskebarn, 1-3 år). Brudd og tidlig død hos rotter ble observert ved doser ≥ 30 mg/kg/dag når behandling ble startet på dag 7 postnatalt. Basert på ensidig AUC var konsentrasjonen hvor ingen bivirkninger observeres (NOAEL) hos unge rotter behandlet så tidlig som dag 7 postnatalt, 0,3 ganger så mye som for voksne pasienter som tar 25 mg to ganger daglig, mens redusert beinvekst og brudd oppsto ved eksponering på henholdsvis 1,5 og 13 ganger så mye som for voksne pasienter som tar 25 mg daglig. Effektene var generelt alvorligere jo tidligere i postnatalperioden administrasjonen startet. Utenom utvikling av bein, var effektene av ruksolitinib hos unge rotter tilsvarende som for voksne rotter. Unge rotter er mer sensitive for toksisitet av ruksolitinib enn voksne rotter.

Ruksolitinib reduserer fødselsvekten og øker antall aborter i dyrestudier. Det var ingen tegn til en teratogen effekt hos rotter eller kaniner. Eksponeringsmarginene sammenlignet med den høyeste kliniske dosen var imidlertid lav, og resultatene er derfor av begrenset relevans for mennesker. Ingen påvirkning på fertilitet ble sett. I en pre- og postnatal utviklingsstudie ble det observert en noe forlenget drektighetsperiode, redusert antall av implantasjonssteder og redusert antall av avkom. Hos avkommet ble lavere gjennomsnittlig initiell kroppsvekt og en kort periode med lavere gjennomsnittlig økning i kroppsvekt observert. Hos diegivende rotter ble ruksolitinib og/eller dets metabolitter utskilt i melken i en konsentrasjon som var 13 ganger høyere enn mordyrets plasmakonsentrasjon. Ruksolitinib var ikke mutagent eller klastogent. Ruksolitinib var ikke karsinogent i den Tg.rasH2-transgene musemodellen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Mikrokrystallinsk cellulose
Magnesiumstearat
Kolloidal vannfri silika
Natriumstivelsesglykolat (type A)
Povidon K 30
Hydroksypropylcellulose 300 til 600 cps
Laktosemonohydrat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PCTFE/aluminium blisterpakninger inneholdende 14 eller 56 tabletter eller multipakninger inneholdende 168 (3 pakninger med 56) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

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

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

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. august 2012
Dato for siste fornyelse: 24. april 2017

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

Novartis Farmacéutica S.A.
Ronda de Santa Maria 158
08210 Barberà del Vallès, Barcelona
Spania

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringer for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG FOR ENKELTPAKNINGER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Jakavi 5 mg tabletter
ruksolitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 5 mg ruksolitinib (som fosfat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tabletter

14 tabletter

56 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Jakavi 5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Jakavi 5 mg tabletter
ruksolitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 5 mg ruksolitinib (som fosfat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tabletter

Multipakning: 168 (3 pakninger med 56) tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Jakavi 5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

DELPÅKNING AV MULTIPÅKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Jakavi 5 mg tabletter
ruksolitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 5 mg ruksolitinib(som fosfat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PÅKNINGSSTØRRELSE)

Tabletter

56 tabletter. Delpåkning av multipåkning. Selges ikke separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk
Les påkningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Jakavi 5 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Jakavi 5 mg tabletter
ruksolitinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag



OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG FOR ENKELTPAKNINGER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Jakavi 10 mg tabletter
ruksolitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 10 mg ruksolitinib (som fosfat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tabletter

14 tabletter

56 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Jakavi 10 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Jakavi 10 mg tabletter
ruksolitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 10 mg ruksolitinib (som fosfat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tabletter

Multipakning: 168 (3 pakninger med 56) tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Jakavi 10 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**DELPÅKNING AV MULTIPÅKNING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Jakavi 10 mg tabletter
ruksolitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 10 mg ruksolitinib (som fosfat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PÅKNINGSSTØRRELSE)

Tabletter

56 tabletter. Delpåkning av multipåkning. Selges ikke separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk
Les påkningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Jakavi 10 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Jakavi 10 mg tablett
ruksolitinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag



OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG FOR ENKELTPAKNINGER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Jakavi 15 mg tabletter
ruksolitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 15 mg ruksolitinib (som fosfat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tabletter

14 tabletter

56 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Jakavi 15 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Jakavi 15 mg tablett
ruksolitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 15 mg ruksolitinib (som fosfat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett

Multipakning: 168 (3 pakninger med 56) tablett.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Jakavi 15 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**DELPÅKNING AV MULTIPÅKNING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Jakavi 15 mg tabletter
ruksolitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 15 mg ruksolitinib (som fosfat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PÅKNINGSSTØRRELSE)

Tabletter

56 tabletter. Delpåkning av multipåkning. Selges ikke separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk
Les påkningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Jakavi 15 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Jakavi 15 mg tablett
ruksolitinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag

Søndag 



OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG FOR ENKELTPAKNINGER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Jakavi 20 mg tabletter
ruksolitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 20 mg ruksolitinib (som fosfat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tabletter

14 tabletter

56 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Jakavi 20 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Jakavi 20 mg tabletter
ruksolitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 20 mg ruksolitinib (som fosfat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tabletter

Multipakning: 168 (3 pakninger med 56) tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Jakavi 20 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**DELPÅKNING AV MULTIPÅKNING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Jakavi 20 mg tabletter
ruksolitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 20 mg ruksolitinib (som fosfat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PÅKNINGSSTØRRELSE)

Tabletter

56 tabletter. Delpåkning av multipåkning. Selges ikke separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk
Les påkningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLEREN VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Jakavi 20 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Jakavi 20 mg tablett
ruksolitinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag



B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

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

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Jakavi er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Jakavi
3. Hvordan du bruker Jakavi
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Jakavi
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Jakavi er og hva det brukes mot

Jakavi inneholder virkestoffet ruksolitinib.

Jakavi brukes til å behandle voksne pasienter med forstørret milt eller med symptomer relatert til myelofibrose, en sjelden type blodkreft.

Jakavi brukes også til å behandle pasienter med polycytemia vera som ikke har effekt av eller ikke tåler hydroksyurea.

Hvordan Jakavi virker

Forstørrelse av milten er et av kjennetegnene på myelofibrose. Myelofibrose er en beinmargssykdom der beinmargen er erstattet med arrvev. Den endrede beinmargen kan ikke lenger produsere nok normale blodceller og som et resultat av dette blir milten betydelig forstørret. Ved å hindre virkningen til enkelte enzymer (kalt Janus-kinaser) kan Jakavi redusere størrelsen på milten hos pasienter med myelofibrose og lindre symptomer som feber, svetting om natten, skjelettsmerter og vekttap hos pasienter med myelofibrose. Jakavi kan bidra til å redusere risikoen for alvorlige komplikasjoner i blod og kar.

Polycytemia vera er en beinmargssykdom der beinmargen produserer for mange røde blodceller. Blodet blir tykkere på grunn av økt mengde røde blodceller. Ved å hindre virkningen til enkelte enzymer kalt Janus-kinaser (JAK1 og JAK2) kan Jakavi lindre symptomer, og redusere størrelsen på milten og antall røde blodceller som dannes hos pasienter med polycytemia vera. Dette kan muligens redusere risikoen for alvorlige komplikasjoner i blod og kar.

Rådfør deg med lege dersom du har noen spørsmål om hvordan Jakavi virker eller hvorfor dette legemidlet er skrevet ut til deg.

2. Hva du må vite før du bruker Jakavi

Følg alle instruksjoner du har fått av legen din nøye. De kan være annerledes enn den generelle informasjonen i dette pakningsvedlegget.

Bruk ikke Jakavi

- dersom du er allergisk overfor ruksolitinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er gravid eller ammer.

Dersom noen av punktene over gjelder deg, fortell det til legen din som vil avgjøre om du bør starte behandling med Jakavi.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Jakavi

- dersom du har en infeksjon. Det kan være nødvendig å behandle infeksjonen din før du begynner med Jakavi. Det er viktig å fortelle legen din om du noen gang har hatt tuberkulose eller hvis du har vært i nær kontakt med noen som har eller har hatt tuberkulose. Legen din kan utføre tester for å se om du har tuberkulose eller en annen infeksjon. Dersom du har eller noen gang har hatt hepatitt B er det viktig at du forteller det til legen din.
- dersom du har problemer med nyrene. Legen din kan være nødt til å forskrive en annen dose av Jakavi.
- dersom du har eller har hatt problemer med leveren. Legen din kan være nødt til å forskrive en annen dose av Jakavi.
- dersom du bruker andre legemidler (se avsnittet "Andre legemidler og Jakavi").
- dersom du har hatt tuberkulose.
- dersom du har hatt hudkreft.

Under behandling med Jakavi bør du informere legen din eller apotek:

- dersom du opplever uventede blåmerker og/eller blødning, uvanlig trøtthet, kortpustethet under trening eller ved hvile, uvanlig blek hud eller hyppige infeksjoner (dette er tegn på blodsykdommer).
- dersom du opplever feber, frysninger eller andre symptomer på infeksjoner.
- dersom du opplever kronisk hoste med blodfarget slim, feber, nattesvette og vekttap (dette kan være symptomer på tuberkulose).
- dersom du opplever en av følgende symptomer eller dersom noen i din omgangskrets merker at du har noen av disse symptomene: forvirring eller problemer med å tenke, tap av balanse eller problemer med å gå, klossethet, problemer med å snakke, redusert styrke eller svakhet på den ene siden av kroppen, uklart og/eller tap av syn. Dette kan være tegn på en alvorlig infeksjon i hjernen og legen din kan foreslå flere tester og oppfølging.
- dersom du utvikler smertefullt hudutslett med blemmer (dette er tegn på helvetesild).
- dersom du oppdager forandringer i huden. Dette kan kreve videre observasjon fordi visse typer hudkreft (ikke-melanom) har vært rapportert.

Blodprøver

Før du begynner behandling med Jakavi, vil legen din ta blodprøver for å avgjøre hvilken startdose som er best for deg. Du må ta flere blodprøver mens du behandles med Jakavi slik at legen din kan følge med på antallet blodceller (hvite celler, røde celler og blodplater) i kroppen din og vurdere hvordan du reagerer på behandlingen, og hvorvidt Jakavi har en uønsket effekt på disse cellene. Legen din kan være nødt til å justere dosen eller avslutte behandlingen. Legen vil sjekke om du har noen tegn eller symptomer på infeksjoner før du begynner med behandlingen og mens du behandles med Jakavi. Legen vil også jevnlig ta blodprøver for å sjekke lipidnivåene (fett) i blodet ditt.

Avbryte behandlingen med Jakavi

Dersom du slutter å ta Jakavi kan symptomene på myelofibrose komme tilbake. Legen din kan ønske å gradvis redusere mengden Jakavi før behandlingen stoppes fullstendig.

Barn og ungdom

Dette legemidlet er ikke beregnet til bruk hos barn og ungdom som er under 18 år, siden det ikke er gjort studier i denne aldersgruppen..

Andre legemidler og Jakavi

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Det er spesielt viktig at du forteller om legemidler som inneholder virkestoffene som er nevnt nedenfor, siden det kan hende at legen din må endre Jakavi-dosen din.

Følgende kan øke risikoen for bivirkninger av Jakavi:

- enkelte legemidler som brukes til å behandle infeksjoner. Dette inkluderer legemidler som brukes til å behandle soppinfeksjoner (som f.eks. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, flukonazol og vorikonazol), legemidler som brukes til å behandle enkelte typer bakterielle infeksjoner (antibiotika som f.eks. klaritromycin, telitromycin, ciprofloksacin eller erytromycin), legemidler til behandling av virusinfeksjoner, inkludert hiv-infeksjon/aids (som f.eks. amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, sakinavir), legemidler til behandling av hepatitt C (boceprevir, telaprevir).
- nefazodon, et legemiddel som brukes til å behandle depresjon.
- mibefradil eller diltiazem, legemidler som brukes til å behandle høyt blodtrykk og kronisk angina pectoris.
- cimetidin, et legemiddel som brukes for å behandle halsbrann.

Følgende kan redusere virkningen av Jakavi:

- avasimib, et legemiddel som brukes til å behandle hjertesykdom.
- fenytoin, karbamazepin eller fenobarbital og andre anti-epileptika som brukes til å forhindre kramper eller anfall.
- rifabutin eller rifampicin, legemidler som brukes til å behandle tuberkulose (TB).
- johannesurt (prykkperikum, *Hypericum perforatum*), et naturlegemiddel som brukes mot depresjon.

Mens du tar Jakavi, bør du aldri begynne med et nytt legemiddel uten først å sjekke med legen som skrev ut Jakavi. Dette inkluderer reseptpliktige legemidler, reseptfrie legemidler og naturlegemidler eller alternativ medisin.

Graviditet og amming

Ikke bruk Jakavi dersom du er gravid. Snakk med legen din om hvordan du skal ta hensiktsmessige forholdsregler for å unngå å bli gravid mens du bruker Jakavi.

Du må ikke amme mens du bruker Jakavi. Informer legen din dersom du ammer.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

Du bør ikke kjøre bil eller bruke maskiner dersom du opplever svimmelhet etter å ha tatt Jakavi.

Jakavi inneholder laktose

Jakavi inneholder laktose (melkesukker). Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du bruker dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Jakavi

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Dosen med Jakavi avhenger av antallet blodceller hos pasienten. Legen din vil sjekke hvor mange blodceller du har i kroppen og finne ut hva som er den beste dosen for deg, spesielt hvis du har problemer med leveren eller nyrene.

- Den anbefalte startdosen ved myelofibrose er 15 mg to ganger daglig eller 20 mg to ganger daglig, avhengig av hvor mange blodceller du har.
- Den anbefalte startdosen ved polycytemia vera er 10 mg to ganger daglig.
- Den maksimale dosen er 25 mg to ganger daglig.

Legen din vil alltid fortelle deg nøyaktig hvor mange tabletter med Jakavi du skal ta.

Under behandling kan det hende at legen din anbefaler en lavere eller høyere dose for deg dersom resultatene av blodprøvene viser at dette er nødvendig, hvis du har problemer med leveren eller nyrene, eller hvis du også trenger behandling med enkelte andre legemidler.

Dersom du går til dialyse, skal du ta enten én enkelt dose eller to separate doser med Jakavi kun på dager med dialyse, etter at dialysen er gjennomført. Legen din vil fortelle deg om du skal ta én eller to doser og hvor mange tabletter du skal ta for hver dose.

Du bør ta Jakavi på samme tid hver dag, med eller uten mat.

Du bør fortsette å ta Jakavi så lenge legen din sier at du skal ta det. Dette er langtidsbehandling.

Legen din vil undersøke tilstanden din regelmessig for å forsikre seg om at behandlingen har den ønskede effekten.

Dersom du har spørsmål om hvor lenge du skal ta Jakavi, snakk med legen din eller apoteket.

Dersom du opplever enkelte bivirkninger (f.eks. blodsykdommer), kan det hende at legen din må endre mengden Jakavi du tar eller sier at du må slutte å ta Jakavi for en stund.

Dersom du tar for mye av Jakavi

Dersom du ved et uhell tar mer Jakavi enn det legen din har sagt, ta øyeblikkelig kontakt med lege eller apotek.

Dersom du har glemt å ta Jakavi

Dersom du glemmer å ta Jakavi, kan du ta neste dose til planlagt tid. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Jakavi

Dersom du avbryter behandlingen med Jakavi kan de myelofibrose-relaterte symptomene komme tilbake. Du bør derfor ikke slutte å ta Jakavi uten å ha diskutert det med legen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

De fleste bivirkningene av Jakavi er milde til moderate og vil vanligvis forsvinne etter et par dager til et par uker med behandling.

Fortell legen din det umiddelbart dersom du opplever noen av de følgende bivirkningene. Noen er svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer), noen er vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- symptomer på blødninger i hjernen, slik som plutselig nedsatt bevissthet, vedvarende hodepine, nummenhet, prikking, svakhet eller lammelse (vanlige)
- symptomer på blødninger i mage eller tarm, slik som svart eller blodig avføring, eller blodig oppkast (svært vanlige)
- uventede blåmerker og/eller blødninger, unormal trøtthet, kortpustethet under trening eller ved hvile, unormalt blek hud eller hyppige infeksjoner (mulige tegn på blodsykdommer) (svært vanlige)
- smertefullt hudutslett med blemmer (mulige symptomer på helvetesild (*herpes zoster*)) (svært vanlige)
- feber, frysninger eller andre symptomer på infeksjoner (svært vanlige)
- lavt antall røde blodceller (*anemi/blodmangel*), lavt antall hvite blodceller (*nøytropeni*) eller lavt antall blodplater (*trombocytopeni*) (svært vanlige)

Andre bivirkninger av Jakavi

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- høyt nivå av kolesterol eller fett i blodet (*hypertriglyseridemi*)
- unormale resultater på leverfunksjonstester
- svimmelhet
- hodepine
- urinveisinfeksjoner
- vektøkning
- feber, hoste, tung eller smertefull pust, pipende pust, brystmerter ved pusting (mulige symptomer på lungebetennelse)
- høyt blodtrykk (*hypertensjon*), som også kan gi svimmelhet og hodepine
- forstoppelse
- høyt nivå av lipase i blodet

Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer):

- redusert antall av alle tre blodcelletyper - røde blodceller, hvite blodceller og blodplater (*pancytopeni*)
- mye luft i magen (*flatulens*)

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- tuberkulose
- tilbakevendende hepatitt B-infeksjon (som kan gi gulfarging av hud og øyne, mørk brunfarget urin, magesmerte på høyre side, feber og kvalme eller oppkast).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Jakavi

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken eller blisteret etter ”Utløpsdato” eller ”EXP”.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Jakavi

- Virkestoffet er ruksolitinib.
- Hver 5 mg Jakavi tablett inneholder 5 mg ruksolitinib.
- Hver 10 mg Jakavi tablett inneholder 10 mg ruksolitinib.
- Hver 15 mg Jakavi tablett inneholder 15 mg ruksolitinib.
- Hver 20 mg Jakavi tablett inneholder 20 mg ruksolitinib.
- Andre innholdsstoffer er: mikrokrySTALLinsk cellulose, magnesiumstearat, kolloidal vannfri silika, natriumstivelsesglykolat, povidon, hydroksypropylcellulose, laktosemonohydrat.

Hvordan Jakavi ser ut og innholdet i pakningen

Jakavi 5 mg tabletter er hvite til nesten hvite, runde tabletter preget med ”NVR” på den ene siden og ”L5” på den andre siden.

Jakavi 10 mg tabletter er hvite til nesten hvite, runde tabletter preget med ”NVR” på den ene siden og ”L10” på den andre siden.

Jakavi 15 mg tabletter er hvite til nesten hvite, ovale tabletter preget med ”NVR” på den ene siden og ”L15” på den andre siden.

Jakavi 20 mg tabletter er hvite til nesten hvite, avlange tabletter preget med ”NVR” på den ene siden og ”L20” på den andre siden.

Jakavi tabletter er tilgjengelig i blisterpakninger inneholdende 14 eller 56 tabletter eller multipakninger inneholdende 168 (3 pakninger med 56) tabletter.

Ikke alle pakninger vil nødvendigvis bli markedsført i ditt land.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

Novartis Farmacéutica S.A.
Ronda de Santa Maria 158
08210 Barberà del Vallès, Barcelona
Spania

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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

Italia

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

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for ruksolitinib har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

I lys av tilgjengelige data vedrørende risiko(er) fra kliniske studie(r) og fra etter markedsføring, inkludert noen tilfeller med positiv seponering (de-challenge), og i lys av en plausibel virkningsmekanisme, vurderer PRAC det slik at en årsakssammenheng mellom ruksolitinib og pancytopeni i det minste er en sannsynlig mulighet.

I lys av tilgjengelige data vedrørende risiko(er) fra etter markedsføring og/eller tilfeller fra litteraturen hvor en årsakssammenheng er en mulighet og biologisk plausibelt, vurderer PRAC det slik at frekvensen for en årsakssammenheng mellom ruksolitinib og HBV-reakivering i det minste er en sannsynlig mulighet.

CHMP støtter PRACs vitenskapelig konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for ruksolitinib mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder ruksolitinib er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).