Dette dokumentet er den godkjente produktinformasjonen for Jakavi. Endringer siden forrige prosedyre som påvirker produktinformasjonen (EMA/VR/0000252914) er uthevet.

Mer informasjon finnes på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jakavi>

**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‑polycytemia vera myelofibrose eller post‑essensiell trombocytemi myelofibrose.

Polycytemia vera (PV)

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

Transplantat-mot-vert-sykdom (graft versus host disease, GvHD)

*Akutt transplantat-mot-vert-sykdom*

Jakavi er indisert til behandling av voksne og pediatriske pasienter i alderen 28 dager og eldre med akutt transplantat-mot-vert-sykdom som har respondert utilstrekkelig på kortikosteroider eller andre systemiske behandlinger (se pkt. 5.1).

*Kronisk transplantat-mot-vert-sykdom*

Jakavi er indisert til behandling av voksne og pediatriske pasienter i alderen 6 måneder og eldre med kronisk transplantat-mot-vert-sykdom som har respondert utilstrekkelig på kortikosteroider eller andre systemiske behandlinger (se pkt. 5.1).

**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. til 4. uke til dosering av Jakavi er stabilisert, og deretter etter klinisk behov (se pkt. 4.4).

Dosering

*Startdose*

*Myelofibrose (MF)*

Den anbefalte startdosen med Jakavi ved MF er basert på blodplatetall (se tabell 1):

**Tabell 1 Startdoser ved myelofibrose**

|  |  |
| --- | --- |
| **Blodplatetall** | **Startdose** |
| Høyere enn 200 000/mm3 (200 x 109/liter) | 20 mg to ganger daglig |
| 100 000 til 200 000/mm3  (100 x 109/liter til 200 x 109/liter) | 15 mg to ganger daglig |
| 75 000 til under 100 000/mm3  (75 x 109/liter til under 100 x 109/liter) | 10 mg to ganger daglig |
| 50 000 til under 75 000/mm3  (50 x 109/liter til under 75 x 109/liter) | 5 mg to ganger daglig |

*Polycytemia vera (PV)*

Den anbefalte startdosen med Jakavi ved PV er 10 mg gitt to ganger daglig.

*Transplantat-mot-vert-sykdom (graft versus host disease, GvHD)*

Den anbefalte startdosen med Jakavi ved akutt og kronisk GvHD er avhengig av alder (se tabell 2 og 3):

**Tabell 2** **Startdoser ved akutt transplantat-mot-vert-sykdom**

|  |  |
| --- | --- |
| **Aldersgruppe** | **Startdose** |
| 12 år og eldre | 10 mg to ganger daglig |
| Fra 6 år til under 12 år | 5 mg to ganger daglig |
| Fra 28 dager til under 6 år | 8 mg/m2 to ganger daglig |

**Tabell 3** **Startdoser ved kronisk transplantat-mot-vert-sykdom**

|  |  |
| --- | --- |
| **Aldersgruppe** | **Startdose** |
| 12 år og eldre | 10 mg to ganger daglig |
| Fra 6 år til under 12 år | 5 mg to ganger daglig |
| Fra 6 måneder til under 6 år | 8 mg/m2 to daglig |

Disse startdosene ved GvHD kan administreres enten med tabletter for pasienter som kan svelge hele tabletter eller mikstur.

Jakavi kan gis samtidig med kortikosteroider og/eller kalsineurinhemmere.

*Endring i dosering*

Dosene kan titreres på bakgrunn av effekt og sikkerhet.

*Myelofibrose og polycytemia vera*

Hvis effekten ikke anses som tilstrekkelig og blodcelletall er adekvat, kan dosene økes med maksimum 5 mg to ganger daglig, opptil en maksimumsdose på 25 mg to ganger daglig.

Startdosen skal ikke økes i løpet av de første fire ukene av behandlingen, og deretter ikke hyppigere enn med 2-ukers intervaller.

Behandlingen bør avbrytes dersom blodplatetallet er under 50 000/mm3 (50 x 109/liter) eller absolutt nøytrofiltall er under 500/mm3 (0,5 x 109/liter). 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 under behandlingen som angitt i tabell 4, med det mål å unngå doseringsavbrudd på grunn av trombocytopeni.

**Tabell 4 Doseanbefalinger for pasienter med MF ved trombocytopeni**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Dose når blodplatetallet avtar** | | | | |
|  | 25 mg  to ganger daglig | 20 mg to ganger daglig | 15 mg to ganger daglig | 10 mg to ganger daglig | 5 mg to ganger daglig |
| **Blodplatetall** | **Ny dose** | | | | |
| 100 000 til < 125 000/mm3  (100 x 109/litertil < 125 x 109/liter) | 20 mg to ganger daglig | 15 mg to ganger daglig | Ingen endring | Ingen endring | Ingen endring |
| 75 000 til < 100 000/mm3  (75 x 109/litertil < 100 x 109/liter) | 10 mg to ganger daglig | 10 mg to ganger daglig | 10 mg to ganger daglig | Ingen endring | Ingen endring |
| 50 000 til < 75 000/mm3  (50 x 109/litertil < 75 x 109/liter) | 5 mg to ganger daglig | 5 mg to ganger daglig | 5 mg to ganger daglig | 5 mg to ganger daglig | Ingen endring |
| Mindre enn 50 000/mm3  (< 50 x 109/liter) | Utsett | Utsett | Utsett | Utsett | Utsett |

Ved PV bør dosereduksjon også vurderes dersom hemoglobinverdien reduseres til under 12 g/dl, og anbefales dersom det reduseres til under 10 g/dl.

*Transplantat-mot-vert-sykdom*

Det kan være nødvendig med dosereduksjoner og midlertidige behandlingsavbrudd hos pasienter med GvHD som har trombocytopeni, nøytropeni eller forhøyede nivåer av total bilirubin etter standard støttebehandling med vekstfaktorer, anti-infektive behandlinger og transfusjoner. Det anbefales å redusere med ett dosenivå (10 mg to ganger daglig til 5 mg to ganger daglig eller 5 mg to ganger daglig til 5 mg én gang daglig). Behandlingen skal avbrytes hos pasienter som ikke tolererer Jakavi med dosen på 5 mg én gang daglig. Detaljerte doseringsanbefalinger er angitt i tabell 5.

**Tabell 5 Doseanbefalinger ved ruksolitinibbehandling for pasienter med GvHD med trombocytopeni, nøytropeni eller forhøyede nivåer av total bilirubin**

|  |  |
| --- | --- |
| **Laboratorieparameter** | **Doseanbefaling** |
| Blodplatetall < 20 000/mm3 | Reduser Jakavi med ett dosenivå. Dersom blodplatetallet ≥ 20 000/mm3 i løpet av syv dager, kan dosen økes til initielt dosenivå, ellers behold redusert dose. |
| Blodplatetall < 15 000/mm3 | Utsett Jakavi til blodplatetallet ≥ 20 000/mm3, fortsett deretter på ett lavere dosenivå. |
| Absolutt nøytrofiltall (ANC) ≥ 500/mm3 til < 750/mm3 | Reduser Jakavi med ett dosenivå. Gjenoppta initielt dosenivå dersom ANC > 1 000/mm3. |
| Absolutt nøytrofiltall < 500/mm3 | Utsett Jakavi til ANC > 500/mm3, fortsett deretter på ett lavere dosenivå. Dersom ANC > 1 000/mm3, kan initielt dosenivå gjenopptas. |
| Forhøyede nivåer av total bilirubin ikke forårsaket av GvHD (ingen lever-GvHD) | > 3,0 til 5,0 x øvre normalgrense (ULN): Fortsett med Jakavi på ett lavere dosenivå til ≤ 3,0 x ULN. |
| > 5,0 til 10,0 x ULN: Utsett Jakavi inntil 14 dager til total bilirubin ≤ 3,0 x ULN. Dersom total bilirubin ≤ 3,0 x ULN, kan nåværende dose gjenopptas. Dersom ≤ 3,0 x ULN ikke oppnås etter 14 dager, fortsett på ett lavere dosenivå. |
| > 10,0 x ULN: Utsett Jakavi til total bilirubin ≤ 3,0 x ULN, fortsett deretter på ett lavere dosenivå. |
| Forhøyede nivåer av total bilirubin forårsaket av GvHD (lever-GvHD) | > 3,0 x ULN: Fortsett Jakavi på ett lavere dosenivå til total bilirubin ≤ 3,0 x ULN. |

*Endring i dosering ved samtidig bruk av sterke CYP3A4-hemmere eller kombinerte CYP2C9/3A4-hemmere*

Når ruksolitinib gis samtidig med en sterk CYP3A4-hemmer eller kombinerte hemmere av CYP2C9- og CYP3A4-enzymer (f.eks. flukonazol) bør deldosene av ruksolitinib reduseres med ca. 50 %, gitt to ganger daglig (se pkt. 4.4 og 4.5). Samtidig bruk av ruksolitinib med flukonazoldoser høyere enn 200 mg daglig skal unngås.

*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, PV og GvHD med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance på under 30 ml/min) bør reduseres med omtrent 50 % og administreres to ganger daglig. Pasientene bør overvåkes nøye med tanke på sikkerhet og effekt mens de behandles med ruksolitinib (se pkt. 4.4).

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 til 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 blodplatetall mellom 100 000/mm3 (100 x 109/liter) og 200 000/mm3 (200 x 109/liter). En enkeltdose på 20 mg eller to doser på 10 mg gitt med 12 timers mellomrom er anbefalt for pasienter med MF med et blodplatetall > 200 000/mm3 (> 200 x 109/liter). 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).

Det finnes ingen tilgjengelige data for pasienter med GvHD med ESRD.

*Nedsatt leverfunksjon*

Anbefalt startdose basert på antallet blodplater hos pasienter med MF 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. Den anbefalte startdosen er 5 mg to ganger daglig for pasienter med PV. Dosen av ruksolitinib kan titreres for å redusere risikoen for cytopeni (se pkt. 4.4).

Hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon som ikke er relatert til GvHD, bør startdosen av ruksolitinib reduseres med 50 % (se pkt. 5.2).

Hos pasienter som har leverrelatert GvHD og en økning av total bilirubin til > 3 x ULN, bør blodtellinger overvåkes oftere for toksisitet, og en dosereduksjon med ett dosenivå er anbefalt.

*Eldre pasienter(≥ 65 år)*

Ingen tilleggsjusteringer i dose er anbefalt for eldre pasienter.

*Pediatrisk populasjon*

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

*Seponering av behandling*

Behandling av MF og PV 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.

Ved GvHD kan nedtrapping av Jakavi vurderes hos pasienter med respons på behandling og etter seponering av kortikosteroider. Det anbefales å redusere dosen med Jakavi med 50 % annenhver måned. Hvis tegn eller symptomer på GvHD oppstår igjen under eller etter nedtrappingen av Jakavi, bør det vurderes å trappe opp igjen med behandlingen.

Administrasjonsmåte

Jakavi tas oralt, med eller uten mat.

Dersom en dose glemmes, skal pasienten ikke 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 hos pasienter med MF dersom antallet blodplater kommer under 50 000/mm3 (50 x 109/liter) eller absolutt antall nøytrofiler kommer under 500/mm3 (0,5 x 109/liter) (se pkt. 4.2).

Det er sett at pasienter med MF med et lavt antall blodplater (< 200 000/mm3 = < 200 x 109/liter) 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 være nødvendig å vurdere.

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 frigjøringstest, 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.

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.

Alvorlige kardiovaskulære hendelser (major adverse cardiac events; MACE)

I en stor randomisert aktivt kontrollert studie av tofacitinib (en annen JAK-hemmer) sammenlignet med en tumornekrosefaktor (TNF)-hemmere hos pasienter med revmatoid artritt 50 år og eldre med minst én ekstra kardiovaskulær risikofaktor, ble det observert en høyere forekomst av MACE, definert som kardiovaskulær død, ikke-dødelig hjerteinfarkt og ikke-dødelig hjerneslag.

MACE er rapportert hos pasienter som får Jakavi. Før behandling med Jakavi startes eller fortsettes, skal fordelene og risikoene for den enkelte pasient vurderes, spesielt hos pasienter 65 år og eldre, pasienter som røyker eller som har vært langtidsrøykere og pasienter med en historie med aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom eller andre kardiovaskulære risikofaktorer.

Trombose

I en stor randomisert aktivt kontrollert studie av tofacitinib (en annen JAK-hemmer) sammenlignet med en TNF‑hemmere hos pasienter med revmatoid artritt 50 år og eldre med minst én ekstra kardiovaskulær risikofaktor, ble det observert en doseavhengig høyere rate av venøse tromboemboliske hendelser (VTH) inkludert dyp venøs trombose (DVT) og lungeemboli.

Hendelser med dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli er rapportert hos pasienter som får Jakavi. Hos pasienter med MF og PV behandlet med Jakavi i kliniske studier, var frekvensen av tromboemboliske hendelser lik hos Jakavi- og kontrollbehandlede pasienter.

Før behandling med Jakavi startes eller fortsettes, skal fordelene og risikoene for den enkelte pasient vurderes, spesielt hos pasienter med kardiovaskulære risikofaktorer (se også pkt. 4.4 "Alvorlige kardiovaskulære hendelser (MACE)").

Pasienter med symptomer på trombose bør umiddelbart utredes og behandles hensiktsmessig.

Andre primære maligniteter

I en stor randomisert aktivt kontrollert studie av tofacitinib (en annen JAK-hemmer) sammenlignet med TNF-hemmere hos pasienter med revmatoid artritt 50 år og eldre med minst én ekstra kardiovaskulær risikofaktor, ble det observert en høyere forekomst av maligniteter, spesielt lungekreft, lymfom og ikke-melanom hudkreft (NMSC).

Lymfom og andre maligniteter er rapportert hos pasienter som får JAK-hemmere, inkludert Jakavi.

Ikke-melanom hudkreft (NMSC), inkludert basalcelle-, plateepitel- og Merkelcellekarsinom, er rapportert hos pasienter behandlet med ruksolitinib. De fleste av MF- og PV-pasientene hadde historie med utvidet behandling med hydroksyurea og tidligere NMSC eller pre-maligne hudlesjoner. Periodisk hudundersøkelse anbefales for pasienter som har økt risiko for hudkreft.

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, mens den anbefalte startdosen for pasienter med PV er en enkeltdose på 10 mg (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. Hos pasienter med GvHD og alvorlig nedsatt nyrefunksjon bør startdosen reduseres med ca. 50 % (se pkt. 4.2 og 5.2).

*Nedsatt leverfunksjon*

Startdosen av Jakavi til pasienter med MF og PV med nedsatt leverfunksjon bør reduseres med omtrent 50 %. Videre endringer i dosering bør gjøres under nøye overvåkning av sikkerhet og effekt. Hos pasienter med GvHD med nedsatt leverfunksjon som ikke er relatert til GvHD, bør startdosen reduseres med omtrent 50 % (se pkt. 4.2 og 5.2).

Pasienter som diagnostiseres med nedsatt leverfunksjon under behandling med ruksolitinib bør få utført en fullstendig blodcelletelling, inkludert differensialtelling av hvite blodceller, 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.

Interaksjoner

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

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-enzymer.

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 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 med kjent effekt

Jakavi inneholder laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

**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, itrakonazol, 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 Cmax 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).

*Kombinerte 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 Cmax 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-enzymer (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 (prikkperikum, 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 administrering av ruksolitinib alene. Eksponeringen for aktive metabolitter av ruksolitinib var uforandret. Den farmakodynamisk 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 Emax. Hos den individuelle pasienten er det mulig at en økt ruksolitinibdose er nødvendig ved oppstart av behandling med en sterk ezyminduktor.

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 Cmax 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-gykoprotein og brystkreftresistensproteinet (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 antikonsepsjonsmiddel som inneholdt etinyløstradiol og levonorgestrel. Det forventes derfor ikke at den preventive effekten av denne kombinasjonen vil nedsettes ved samtidig administrering 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 skal opphøre ved behandling med Jakavi. Det er ukjent om ruksolitinib dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn 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 identifisert som bivirkninger var økt alaninaminotransferase (40,7 %), økt aspartataminotransferase (31,5 %) og hypertriglyseridemi (25,2 %). I kliniske fase 3-studier av MF ble hverken CTCAE grad 3 eller 4 hypertriglyseridemi eller økt aspartataminotransferase observert. CTCAE grad 4 økning 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*

De hyppigst rapporterte bivirkningene var anemi og økt alaninaminotransferase.

Hematologiske bivirkninger (enhver CTCAE-grad) inkluderte anemi (61,8 %), trombocytopeni (25,0 %) og nøytropeni (5,3 %). Anemi og trombocytopeni av CTCAE grad 3 eller 4 ble rapportert hos henholdsvis 2,9 % og 2,6 % av pasientene.

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 økt alaninaminotransferase (45,3 %), økt aspartataminotransferase (42,6 %) og hyperkolesterolemi (34,7 %). Ingen CTCAE grad 4‑økning av alaninaminotransferase eller hyperkolesterolemi ble observert. Én CTCAE grad 4‑økning av aspartataminotransferase ble observert.

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

*Akutt GvHD*

De hyppigst rapporterte bivirkningene i REACH2 (voksne pasienter og ungdomspasienter) var trombocytopeni, anemi, nøytropeni, økt alaninaminotransferase og økt aspartataminotransferase. De hyppigst rapporterte bivirkningene i gruppen av pediatriske pasienter (ungdom fra REACH2 og pediatriske pasienter fra REACH4) var anemi, nøytropeni, økt alaninaminotransferase, hyperkolesterolemi og trombocytopeni.

Hematologiske laboratorieavvik identifisert som bivirkninger i REACH2 (voksne pasienter og ungdomspasienter) og i gruppen av pediatriske pasienter (REACH2 og REACH4) inkluderte henholdsvis trombocytopeni (85,2 % og 55,1 %), anemi (75,0 % og 70,8 %) og nøytropeni (65,1 % og 70,0 %). Grad 3 anemi ble rapportert hos 47,7 % av pasientene i REACH2 og hos 45,8 % pasientene i den pediatriske gruppen. Grad 3 og 4 trombocytopeni ble rapportert hos henholdsvis 31,3 % og 47,7 % av pasientene i REACH2 og i 14,6 % og 22,4 % av pasientene i den pediatriske gruppen. Grad 3 og 4 nøytropeni ble rapportert for henholdsvis 17,9 % og 20,6 % av pasientene i REACH2 og for 32,0 % og 22,0 % i gruppen av pediatriske pasienter.

De hyppigste ikke-hematologiske bivirkningene i REACH2 (voksne pasienter og ungdomspasienter) og i gruppen av pediatriske pasienter (REACH2 og REACH4) var cytomegalovirus (CMV)‑infeksjon (32,3 % og 31,4 %), sepsis (25,4 % og 9,8 %), urinveisinfeksjoner (17,9 % og 9,8 %), hypertensjon (13,4 % og 17,6 %) og kvalme (16,4 % og 3,9 %).

De hyppigste ikke-hematologiske laboratorieavvikene identifisert som bivirkninger i REACH2 (voksne pasienter og ungdomspasienter) og i gruppen av pediatriske pasienter (REACH2 og REACH4) var henholdsvis økt alaninaminotransferase (54,9 % og 63,3 %), økt aspartataminotransferase (52,3 % og 50,0 %) og hyperkolesterolemi (49,2 % og 62,1 %). De fleste var av grad 1 og 2, men grad 3 økt alaninaminotransferase ble rapportert hos 17,6 % av pasientene i REACH2 og 27,3 % av pasientene i den pediatriske gruppen.

Seponering på grunn av bivirkninger, uavhengig av årsakssammenheng, ble observert hos 29,4 % av pasientene i REACH2 og 21,6 % av pasientene i den pediatriske gruppen.

*Kronisk GvHD*

De hyppigst rapporterte bivirkningene i REACH3 (voksne pasienter og ungdomspasienter) var anemi, hyperkolesterolemi og økt aspartataminotransferase. De hyppigst rapporterte bivirkningene i gruppen av pediatriske pasienter (ungdom fra REACH3 og pediatriske pasienter fra REACH5) var nøytropeni, hyperkolesterolemi og økt alaninaminotransferase.

Hematologiske laboratorieavvik identifisert som bivirkninger i REACH3 (voksne pasienter og ungdomspasienter) og i gruppen av pediatriske pasienter (REACH3 og REACH5) inkluderte anemi (68,6 % og 49,1 %), nøytropeni (36,2 % og 59,3 %) og trombocytopeni (34,4 % og 35,2 %). Grad 3 anemi ble rapportert hos 14,8 % av pasientene i REACH3 og hos 17 % i gruppen av pediatriske pasienter. Grad 3 og 4 nøytropeni ble rapportert hos henholdsvis 9,5 % og 6,7 % av pasientene i REACH3 og i henholdsvis 17,3 % og 11,1 % i gruppen av pediatriske pasienter. Grad 3 og 4 av trombocytopeni ble rapporter hos 5,9 % og 10,7 % av voksne pasienter og ungdomspasienter i REACH3 og i henholdsvis 7,7 % og 11,1 % i gruppen av pediatriske pasienter.

De hyppigste ikke-hematologiske bivirkningene i REACH3 (voksne pasienter og ungdomspasienter) og i gruppen av pediatriske pasienter (REACH3 og REACH5) var henholdsvis hypertensjon (15,0 % og 14,5 %) og hodepine (10,2 % og 18,2 %).

De hyppigste ikke-hematologiske laboratorieavvikene identifisert som bivirkninger i REACH3 (voksne pasienter og ungdomspasienter) og i gruppen av pediatriske pasienter (REACH3 og REACH5) var hyperkolesterolemi (52,3 % og 54,9 %), økt aspartataminotransferase (52,2 % og 45,5 %) og økt alaninaminotransferase (43,1 % og 50,9 %). De fleste var av grad 1 og 2, men grad 3 laboratorieavvik rapportert i gruppen av pediatriske pasienter inkluderte imidlertid økt alaninaminotransferase (14,9 %) og økt aspartataminotransferase (11,5 %).

Seponering på grunn av bivirkninger, uavhengig av årsakssammenheng, ble observert hos 18,1 % av pasientene i REACH3 og 14,5 % i gruppen av pediatriske pasienter.

Bivirkninger i tabellform

Sikkerheten av Jakavi hos MF-pasienter ble evaluert ved bruk av data fra langtidsoppfølging fra to fase 3-studier (COMFORT-1 og COMFORT-2), som inkluderte 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).

Sikkerheten av Jakavi hos PV-pasienter ble evaluert ved bruk av data fra langtidsoppfølging fra to fase 3-studier (RESPONSE, RESPONSE 2), som inkluderte 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).

Sikkerheten av Jakavi hos pasienter med akutt GvHD ble evaluert i fase 3-studien REACH2 og i fase 2-studien REACH4. REACH2 inkluderte data fra 201 pasienter ≥ 12 år som initielt ble randomisert til Jakavi (n=152) og pasienter som fikk Jakavi etter å ha byttet over fra beste tilgjengelig behandling (BTB) (n=49). Median eksponeringstid som frekvenskategoriene for bivirkninger var basert på, var 8,9 uker (variasjon fra 0,3 til 66,1 uker). I gruppen av pediatriske pasienter ≥2 år (6 pasienter i REACH2 og 45 pasienter i REACH4), var median eksponeringstid 16,7 uker (intervall 1,1 til 48,9 uker).

Sikkerheten av Jakavi hos kroniske GvHD-pasienter ble evaluert i fase 3-studien REACH3 og i fase 2-studien REACH5. REACH3 inkluderte data fra 226 pasienter ≥ 12 år som initielt ble randomisert til Jakavi (n=165) og pasienter som fikk Jakavi etter å ha byttet over fra BTB (n=61). Median eksponeringstid som frekvenskategoriene for bivirkninger var basert på, var 41,4 uker (variasjon fra 0,7 til 127,3 uker). I gruppen av pediatriske pasienter ≥ 2 år (10 pasienter i REACH3 og 45 pasienter i REACH5), var median eksponeringstid 57,1 uker (fra 2,1 til 155,4 uker).

I det kliniske studieprogrammet ble alvorligheten av bivirkningene evaluert på bakgrunn av CTCAE, definert som grad 1=mild, grad 2=moderat, grad 3=alvorlig, grad 4=livstruende eller funksjonshemming, grad 5=død.

Bivirkninger rapportert i kliniske studier ved MF og PV (tabell 6) og ved akutt og kronisk GvHD (tabell 7) er organisert i henhold til MedDRAs 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 (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000), svært sjeldne (< 1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

**Tabell 6 Frekvenskategorier for bivirkninger rapportert i fase 3-studiene ved MF og PV**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Bivirkning** | **Frekvenskategori for pasienter med MF** | **Frekvenskategori for pasienter med PV** |
| **Infeksiøse og parasittære sykdommer** | | |
| Urinveisinfeksjonerd | Svært vanlige | Svært vanlige |
| Herpes zosterd | Svært vanlige | Svært vanlige |
| Pneumoni | Svært vanlige | Vanlige |
| Sepsis | Vanlige | Mindre vanlige |
| Tuberkulose | Mindre vanlige | Ikke kjente |
| HBV‑reaktivering | Ikke kjente | Mindre vanlige |
| **Sykdommer i blod og lymfatiske organera,d** | | |
| Anemia | - | - |
| CTCAEc grad 4  (< 6,5 g/dl) | Svært vanlige | Mindre vanlige |
| CTCAEc grad 3  (< 8,0 – 6,5 g/dl) | Svært vanlige | Vanlige |
| Enhver CTCAEc-grad | Svært vanlige | Svært vanlige |
| Trombocytopenia |  |  |
| CTCAEc grad 4  (< 25 000/mm3)  (< 25 x 109/liter) | Vanlige | Mindre vanlige |
| CTCAEc grad 3  (50 000 – 25 000/mm3)  (50 – 25 x 109/liter) | Svært vanlige | Vanlige |
| Enhver CTCAEc-grad | Svært vanlige | Svært vanlige |
| Nøytropenia |  |  |
| CTCAEc grad 4  (< 500/mm3)  (< 0,5 x 109/liter) | Vanlige | Mindre vanlige |
| CTCAEc grad 3  (< 1 000 – 500/mm3)  (< 1 – 0,5 x 109/liter) | Vanlige | Mindre vanlige |
| Enhver CTCAEc grad | Svært vanlige | Vanlige |
| Pancytopenia,b | 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** | | |
| Hyperkolesterolemia  Enhver CTCAEc-grad | Svært vanlige | Svært vanlige |
| Hypertriglyseridemia  Enhver CTCAEc-grad | Svært vanlige | Svært vanlige |
| Vektøkning | Svært vanlige | Svært vanlige |
| **Nevrologiske sykdommer** | | |
| Svimmelhet | Svært vanlige | Svært vanlige |
| Hodepine | Svært vanlige | Svært vanlige |
| **Gastrointestinale sykdommer** | | |
| Økt lipase  Enhver CTCAEc-grad | Svært vanlige | Svært vanlige |
| Forstoppelse | Svært vanlige | Svært vanlige |
| Flatulens | Vanlige | Vanlige |
| **Sykdommer i lever og galleveier** | | |
| Økt alaninaminotransferasea |  |  |
| CTCAEc grad 3  (> 5 x – 20 x ULN) | Vanlige | Vanlige |
| Enhver CTCAEc-grad | Svært vanlige | Svært vanlige |
| Økt aspartat-aminotransferasea |  |  |
| Enhver CTCAEc-grad | Svært vanlige | Svært vanlige |
| **Karsykdommer** | | |
| Hypertensjon | Svært vanlige | Svært vanlige |
| a Frekvens er basert på nye eller forverrede laboratorieavvik sammenlignet med baseline. | | |
| b Pancytopeni er definert som hemoglobinnivå < 100 g/l, blodplatetall < 100 x 109/l og nøytrofiltall < 1,5 x 109/l (eller redusert antall hvite blodceller av grad 2 hvis nøytrofiltall mangler) samtidig ved samme laboratoriemåling. | | |
| c Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versjon 3.0; grad 1=mild, grad 2=moderat, grad 3=alvorlig, grad 4=livstruende | | |
| d Disse bivirkningene er diskutert i teksten. | | |
| e 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).

**Tabell 7 Frekvenskategori for bivirkninger rapportert i de kliniske studiene ved GvHD**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Akutt GvHD (REACH2)** | **Akutt GvHD (Pediatrisk gruppe)** | **Kronisk GvHD (REACH3)** | **Kronisk GvHD (Pediatrisk gruppe)** |
| **Bivirkning** | **Frekvenskategori** | **Frekvenskategori** | **Frekvenskategori** | **Frekvenskategori** |
| **Infeksiøse og parasittære sykdommer** | | | | |
| CMV‑infeksjoner | Svært vanlige | Svært vanlige | Vanlige | Vanlige |
| CTCAE3 grad ≥ 3 | Svært vanlige | Vanlige | Vanlige | N/A5 |
| Sepsis | Svært vanlige | Vanlige | -6 | -6 |
| CTCAE grad ≥ 34 | Svært vanlige | Vanlige | -6 | -6 |
| Urinveisinfeksjoner | Svært vanlige | Vanlige | Vanlige | Vanlige |
| CTCAE grad ≥ 3 | Vanlige | Vanlige | Vanlige | Vanlige |
| BK‑virusinfeksjoner | -6 | -6 | Vanlige | Vanlige |
| CTCAE grad ≥ 3 | -6 | -6 | Mindre vanlige | N/A5 |
| **Sykdommer i blod og lymfatiske organer** | | | | |
| Trombocytopeni1 | Svært vanlige | Svært vanlige | Svært vanlige | Svært vanlige |
| CTCAE grad 3 | Svært vanlige | Svært vanlige | Vanlige | Vanlige |
| CTCAE grad 4 | Svært vanlige | Svært vanlige | Svært vanlige | Svært vanlige |
| Anemi1 | Svært vanlige | Svært vanlige | Svært vanlige | Svært vanlige |
| CTCAE grad 3 | Svært vanlige | Svært vanlige | Svært vanlige | Svært vanlige |
| Nøytropeni1 | Svært vanlige | Svært vanlige | Svært vanlige | Svært vanlige |
| CTCAE grad 3 | Svært vanlige | Svært vanlige | Vanlige | Svært vanlige |
| CTCAE grad 4 | Svært vanlige | Svært vanlige | Vanlige | Svært vanlige |
| Pancytopeni1,2 | Svært vanlige | Svært vanlige | -6 | -6 |
| **Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer** | | | | |
| Hyperkolesterolemi1 | Svært vanlige | Svært vanlige | Svært vanlige | Svært vanlige |
| CTCAE grad 3 | Vanlige | N/A5 | Vanlige | Vanlige |
| CTCAE grad 4 | Vanlige | N/A5 | Mindre vanlige | Vanlige |
| Vektøkning | -6 | -6 | Vanlige | Vanlige |
| CTCAE grad ≥ 3 | -6 | -6 | N/A5 | Vanlige |
| **Nevrologiske sykdommer** | | | | |
| Hodepine | Vanlige | Vanlige | Svært vanlige | Svært vanlige |
| CTCAE grad ≥ 3 | Mindre vanlige | N/A5 | Vanlige | Vanlige |
| **Karsykdommer** | | | | |
| Hypertensjon | Svært vanlige | Svært vanlige | Svært vanlige | Svært vanlige |
| CTCAE grad ≥ 3 | Vanlige | Svært vanlige | Vanlige | Vanlige |
| **Gastrointestinale sykdommer** | | | | |
| Økt lipase1 | -6 | -6 | Svært vanlige | Svært vanlige |
| CTCAE grad 3 | -6 | -6 | Vanlige | Vanlige |
| CTCAE grad 4 | -6 | -6 | Mindre vanlige | Vanlige |
| Økt amylase1 | -6 | -6 | Svært vanlige | Svært vanlige |
| CTCAE grad 3 | -6 | -6 | Vanlige | Vanlige |
| CTCAE grad 4 | -6 | -6 | Vanlige | N/A5 |
| Kvalme | Svært vanlige | Vanlige | -6 | -6 |
| CTCAE grad ≥ 3 | Mindre vanlige | N/A5 | -6 | -6 |
| Forstoppelse | -6 | -6 | Vanlige | Vanlige |
| CTCAE grad ≥ 3 | -6 | -6 | N/A5 | N/A5 |
| **Sykdommer i lever og galleveier** | | | | |
| Økt alaninaminotransferase1 | Svært vanlige | Svært vanlige | Svært vanlige | Svært vanlige |
| CTCAE grad 3 | Svært vanlige | Svært vanlige | Vanlige | Svært vanlige |
| CTCAE grad 4 | Vanlige | N/A5 | Mindre vanlige | Vanlige |
| Økt aspartataminotransferase1 | Svært vanlige | Svært vanlige | Svært vanlige | Svært vanlige |
| CTCAE grad 3 | Vanlige | Vanlige | Vanlige | Svært vanlige |
| CTCAE grad 4 | N/A5 | N/A5 | Mindre vanlige | N/A5 |
| **Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett** | | | | |
| Økt kreatinfosfokinase i blod1 | -6 | -6 | Svært vanlige | Svært vanlige |
| CTCAE grad 3 | -6 | -6 | Vanlige | N/A5 |
| CTCAE grad 4 | -6 | -6 | Vanlige | N/A5 |
| **Sykdommer i nyre og urinveier** | | | | |
| Økt kreatinin i blod1 | -6 | -6 | Svært vanlige | Vanlige |
| CTCAE grad 3 | -6 | -6 | Vanlige | N/A5 |
| CTCAE grad 4 | -6 | -6 | N/A5 | N/A5 |
| 1 Frekvens er basert på nye eller forverrede laboratorieavvik sammenlignet med baseline.  2 Pancytopeni er definert som hemoglobinnivå < 100 g/l, blodplatetall < 100 x 109/l og nøytrofiltall < 1,5 x 109/l (eller redusert antall hvite blodceller av grad 2 hvis nøytrofiltall mangler) samtidig ved samme laboratoriemåling.  3 CTCAE versjon 4.03.  4 Grad ≥ 3 sepsis inkluderer 20 (10 %) grad 5‑hendelser i REACH2. Det var ingen grad 5-hendelser i den pediatriske gruppen.  5 N/A (ikke aktuelt): ingen tilfeller rapportert  6 “-”: ikke en identifisert bivirkning i denne indikasjonen | | | | |

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 lavpunkt på ca. 10 g/liter under baseline etter 8 til 12 uker med behandling hos pasienter som fikk ruksolitinib. 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.

I fase 3‑studiene ved akutt (REACH2) og kronisk (REACH3) GvHD ble anemi (alle grader) rapportert hos 75,0 % og 68,6 % av pasientene, CTCAE grad 3 ble rapportert hos henholdsvis 47,7 % og 14,8 % av pasientene. Hos pediatriske pasienter med akutt og kronisk GvHD ble anemi (alle grader) rapportert hos 70,8 % og 49,1 % av pasientene, CTCAE grad 3 ble rapportert hos henholdsvis 45,8 % og 17,0 % av pasientene.

*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 (50 x 109/liter) var 14 dager. I løpet av randomiseringsperioden ble blodoverføringer med blodplater gitt til 4,7 % av pasientene som fikk ruksolitinib 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 ruksolitinib og for 0,9 % av pasientene som fikk kontrollbehandlinger. Pasienter som hadde et blodplatetall som var mellom 100 000/mm3 (100 x 109/liter) og 200 000/mm3 (200 x 109/liter) før oppstart av behandling med ruksolitinib hadde en høyere frekvens av grad 3 eller 4 trombocytopeni sammenlignet med pasienter med et blodplatetall > 200 000/mm3 (> 200 x 109/liter) (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 %).

I fase 3‑studien ved akutt GvHD (REACH2) ble grad 3 og 4 trombocytopeni observert hos henholdsvis 31,3 % og 47,7 % av pasientene. I fase 3‑studien ved kronisk GvHD (REACH3) var grad 3 og 4 trombocytopeni lavere (5,9 % og 10,7 %) enn ved akutt GvHD. Frekvensen av grad 3 (14,6 %) og 4 (22,4 %) trombocytopeni hos pediatriske pasienter med akutt GvHD var lavere enn i REACH2. Hos pediatriske pasienter med kronisk GvHD var trombocytopeni grad 3 og 4 lavere (7,7 % og 11,1 %) enn hos pediatriske pasienter med akutt GvHD.

*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 ruksolitinib, sammenlignet med 7 % av de som fikk referansebehandling. Én pasient i ruksolitinib-armen utviklet CTCAE grad 4 nøytropeni. I en utvidet oppfølging av pasienter behandlet med ruksolitinib, ble CTCAE grad 4 nøytropeni rapportert hos 2 pasienter.

I fase 3‑studien ved akutt GvHD (REACH2) ble grad 3 og 4 nøytropeni observert hos henholdsvis 17,9 % og 20,6 % av pasientene. I fase 3‑studien ved kronisk GvHD (REACH3) var grad 3 og 4 nøytropeni lavere (9,5 % og 6,7 %) enn ved akutt GvHD. Hos pediatriske pasienter var frekvensen av grad 3 og 4 nøytropeni henholdsvis 32,0 % og 22,0 % ved akutt GvHD og henholdsvis 17,3 % og 11,1 % ved kronisk GvHD.

*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 til 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 ruksolitnib. 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.

I den komparative perioden av fase 3-studien ved akutt GvHD (REACH2) ble blødningshendelser rapportert hos 25,0 % og 22,0 % av pasientene i henholdsvis ruksolitinib- og BTB-armene. Undergruppene av blødningshendelser var generelt like mellom behandlingsarmene: blåmerker (5,9 % i ruksolitinib‑ vs. 6,7 % i BTB-armen), gastrointestinale hendelser (9,2 % vs. 6,7 %) og andre blødningshendelser (13,2 % vs. 10,7 %). Intrakranielle blødningshendelser ble rapportert hos 0,7 % av pasientene i BTB-armen og hos ingen pasienter i ruksolitinib-armen. Hos pediatriske pasienter var frekvensen av blødningshendelser 23,5 %. Hendelser rapportert hos ≥ 5 % av pasientene var blærebetennelse og neseblødning (5,9 % hver). Ingen intrakranielle blødningshendelser ble rapportert hos pediatriske pasienter.

I den komparative perioden av fase 3-studien ved kronisk GvHD (REACH3) ble blødningshendelser rapportert hos 11,5 % og 14,6 % av pasientene i henholdsvis ruksolitinib- og BTB-armene. Undergruppene av blødningshendelser var generelt like mellom behandlingsarmene: blåmerker (4,2 % i ruksolitinib‑ vs. 2,5 % i BTB-armen), gastrointestinale hendelser (1,2 % vs. 3,2 %) og andre blødningshendelser (6,7 % vs. 10,1 %). Hos pediatriske pasienter var frekvensen av blødningshendelser 9,1 %. De rapporterte hendelsene var neseblødning, hematochezi, hematom, post-prosessuelle blødninger og hudblødninger (1,8 % hver). Ingen intrakranielle blødningshendelser ble rapportert hos pasienter med kronisk GvHD.

*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 oppfølgning 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 langtids-oppfølgingstiden.

Under den *komparative perioden* i fase 3-studien ved akutt GvHD (REACH2) ble urinveisinfeksjoner rapportert hos 9,9 % (grad ≥ 3, 3,3 %) av pasientene i ruksolitinib-armen sammenlignet med 10,7 % (grad ≥ 3, 6,0 %) i BTB-armen. CMV‑infeksjoner ble rapportert hos 28,3 % (grad ≥ 3, 9,3 %) av pasientene i ruksolitinib-armen sammenlignet med 24,0 % (grad ≥ 3, 10,0 %) i BTB-armen. Sepsishendelser ble rapportert hos 12,5 % (grad ≥ 3, 11,1 %) av pasientene i ruksolitinib-armen sammenlignet med 8,7 % (grad ≥ 3, 6,0 %) i BTB-armen. BK‑virusinfeksjon ble kun rapportert i ruksolitinib-armen hos 3 pasienter med én grad 3 hendelse. Under *forlenget oppfølging* av pasienter behandlet med ruksolitinib, ble urinveisinfeksjoner rapportert hos 17,9 % (grad ≥ 3, 6,5 %) av pasientene og CMV‑infeksjoner ble rapportert hos 32,3 % (grad ≥ 3, 11,4 %) av pasientene. CMV‑infeksjon med organpåvirkning ble sett hos svært få pasienter; CMV‑kolitt, CMV‑enteritt og CMV‑gastrointestinal infeksjon av enhver grad ble rapportert hos henholdsvis fire, to og én pasient. Sepsishendelser, inkludert septisk sjokk, av enhver grad ble rapportert hos 25,4 % (grad ≥ 3, 21,9 %) av pasientene. Urinveisinfeksjoner og sepsis ble rapportert med lavere frekvens hos pediatriske pasienter med akutt GvHD (9,8 % hver) sammenlignet med voksne- og ungdomspasienter. CMV-infeksjoner ble rapportert hos 31,4 % av pediatriske pasienter (grad 3, 5,9 %).

Under den *komparative perioden* i fase 3-studien ved kronisk GvHD (REACH3) ble urinveisinfeksjoner rapportert hos 8,5 % (grad ≥ 3, 1,2 %) av pasientene i ruksolitinib-armen sammenlignet med 6,3 % (grad ≥ 3, 1,3 %) i BTB-armen. BK-virusinfeksjon ble rapportert hos 5,5 % (grad ≥ 3, 0,6 %) av pasientene i ruksolitinib-armen sammenlignet med 1,3 % i BTB-armen. CMV-infeksjoner ble rapportert hos 9,1 % (grad ≥ 3, 1,8 %) av pasientene i ruksolitinib-armen sammenlignet med 10,8 % (grad ≥ 3, 1,9 %) i BTB-armen. Sepsishendelser ble rapportert hos 2,4 % (grad ≥ 3, 2,4 %) av pasientene i ruksolitinib-armen sammenlignet med 6,3 % (grad ≥ 3, 5,7%) i BTB-armen. Under *forlenget oppfølging* av pasienter behandlet med ruksolitinib, ble urinveisinfeksjoner og BK-virusinfeksjoner rapportert hos henholdsvis 9,3 % (grad ≥ 3, 1,3 %) og 4,9 % (grad ≥ 3, 0,4 %) av pasientene. CMV‑infeksjoner og sepsishendelser ble rapportert hos henholdsvis 8,8 % (grad ≥ 3, 1,3 %) og 3,5 % (grad ≥ 3, 3,5 %) av pasientene. Hos pediatriske pasienter med kronisk GvHD ble urinveisinfeksjoner rapportert hos 5,5 % (grad 3, 1,8 %) av pasientene og BK-virusinfeksjon ble rapportert hos 1,8 % (ingen grad ≥ 3) av pasientene. CMV-infeksjoner forekom hos 7,3 % (ingen grad ≥ 3) av pasientene.

*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.

I den *komparative perioden* i fase 3-studien ved akutt GvHD (REACH2) ble nye eller forverrede lipaseverdier rapportert hos 19,7 % av pasientene i ruksolitinib-armen sammenlignet med 12,5 % i BTB-armen. Tilsvarende økninger av grad 3 (3,1 % vs. 5,1 %) og grad 4 (0 % vs. 0,8 %) var like. Under *forlenget oppfølging* av pasienter behandlet med ruksolitinib ble økte lipaseverdier rapportert hos 32,2 % av pasientene. Grad 3 og 4 ble rapportert hos henholdsvis 8,7 % og 2,2 % av pasientene. Forhøyet lipase ble rapportert hos 20,4 % av pediatriske pasienter (grad 3 og 4: henholdsvis 8,5 % og 4,1 %).

I den *komparative perioden* i fase 3-studien ved kronisk GvHD (REACH3) ble nye eller forverrede lipaseverdier rapportert hos 32,1 % av pasientene i ruksolitinib-armen sammenlignet med 23,5 % i BTB-armen. Tilsvarende økninger av grad 3 (10,6 % vs. 6,2 %) og grad 4 (0,6 % vs. 0 %) var like. Under *forlenget oppfølging* av pasienter behandlet med ruksolitinib ble økte lipaseverdier rapportert hos 35,9 % av pasientene; grad 3 og 4 ble observert hos henholdsvis 9,5 % og 0,4 % av pasientene. Forhøyet lipase ble rapportert med lavere frekvens (20,4 %, grad 3 og 4: henholdsvis 3,8 % og 1,9 %) hos pediatriske pasienter.

*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 til 2 mmHg for ruksolitinib versus et fall på 2 til 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.

Spesielle populasjoner

*Pediatriske pasienter*

Totalt 106 pasienter i alderen 2 til < 18 år med GvHD ble analysert for sikkerhet: 51 pasienter (45 pasienter i REACH4 og 6 pasienter i REACH2) i akutte GvHD-studier og 55 pasienter (45 pasienter i REACH5 og 10 pasienter i REACH3) i de kroniske GvHD-studiene. Sikkerhetsprofilen observert hos pediatriske pasienter som fikk behandling med ruksolitinib, var lik den som ble observert hos voksne pasienter.

*Eldre*

Totalt ble 29 pasienter i studien REACH2 og 25 pasienter i REACH3 i alderen > 65 år behandlet med ruksolitinib og analysert for sikkerhet. Samlet sett ble ingen nye sikkerhetsproblemer identifisert, og sikkerhetsprofilen hos pasienter > 65 år var generelt konsistent med den for pasienter i alderen 18 til 65 år.

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](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**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: L01EJ01

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 til 320 nM.

JAK-STAT‑signalveier er med på å regulere utviklingen, proliferasjon og aktiveringen av flere immuncelletyper som er viktige for GvHD‑patogenesen.

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 TNFα, 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 ruksolitinib-behandling 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 enkeltdoser opptil en supraterapeutisk 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 polycytemia vera MF eller post essensiell trombocytemi 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. Pasienter med blodplatetall ≤ 100 000/mm3 (≤ 100 x 109/liter) kvalifiserte ikke for inklusjon i COMFORT-studiene, men 69 pasienter ble inkludert i EXPAND-studien, en fase‑Ib, åpen, dosefinnende studie med MF‑pasienter (primær MF, post‑polycytemia vera MF eller post‑essensiell trombocytemi MF) og baseline blodplatetall på ≥ 50 000/mm3 (≥ 50 x 109/liter) og < 100 000/mm3 (< 100 x 109/liter).

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 8 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 8) uavhengig av om de hadde eller ikke hadde JAK2V617F-mutasjonen (tabell 9) eller sykdomsundergruppen (primær MF, post‑polycytemia vera MF eller post‑essensiell trombocytemi MF).

**Tabell 9** **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 (≥ 35 %) til 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 ≥ 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 ruksolitinib-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 ruksolitinib-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 ruksolitinib-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 ruksolitinib 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 ruksolitinib‑armen hovedsakelig drevet av resultatene i post polycytemia vera og post essensiell trombocytemi undergruppene.

I COMFORT-II, etter en median oppfølgingstid på 55,9 måneder var dødsraten hos pasienter randomisert til ruksolitinib-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 ruksolitinib-armen sammenlignet med BTB-armen (HR 0,67; 95 % KI 0,44, 1,02; p=0,062).

*Polycytemia vera*

En randomisert, åpen, aktivt kontrollert 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 ruksolitinib‑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 ruksolitinib‑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 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 ruksolitinib 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 ruksolitinib 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 ruksolitinib 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 10).

**Tabell 10 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, aktivt 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).

*Transplantat-mot-vert-sykdom*

To randomiserte åpne multisenterstudier i fase 3 undersøkte Jakavi hos pasienter i alderen 12 år og eldre med akutt GvHD (REACH2) og kronisk GvHD (REACH3) etter allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon (alloSCT) og utilstrekkelig respons på kortikosteroider og/eller andre systemiske behandlinger. Startdosen av Jakavi var 10 mg to ganger daglig.

*Akutt transplantat-mot-vert-sykdom*

I REACH2 ble 309 kortikosteroidrefraktære pasienter med grad II til IV av akutt GvHD randomisert 1:1 til Jakavi eller BTB. Pasientene ble stratifisert etter alvorlighetsgraden av akutt GvHD ved randomiseringstidspunktet. Graderingen av kortikosteroidrefraktæritet ble gjort når pasienter hadde progresjon etter minst 3 dager, ikke oppnådde respons etter 7 dager eller når nedtrapping av kortikosteroid hadde vært mislykket.

BTB ble valgt av utprøver for hver enkelt pasient og inkluderte antitymocyttglobulin (ATG), ekstrakorporal fotoferese (ECP), mesenkymale stromale celler (MSC), lavdose metotreksat (MTX), mykofenolatmofetil (MMF), mTOR-hemmere (everolimus eller sirolimus), etanercept eller infliksimab.

I tillegg til Jakavi eller BTB kunne pasienter ha fått standard støttebehandling for allogen stamcelletransplantasjon, inkludert antiinfektive legemidler og transfusjonsstøtte. Ruksolitinib ble lagt til ved fortsatt bruk av kortikosteroider og/eller kalsineurinhemmere som ciklosporin eller takrolimus og/eller topikal eller inhalert kortikosteroidbehandling i henhold til institusjonelle retningslinjer.

Pasienter som hadde fått én tidligere systemisk behandling bortsett fra kortikosteroider og kalsineurinhemmere mot akutt GvHD var kvalifisert for inkludering i studien. I tillegg til kortikosteroider og kalsineurinhemmere ble det kun tillatt å fortsette med tidligere systemiske legemidler mot akutt GvHD hvis det ble brukt som profylakse mot akutt GvHD (dvs. startet før diagnosen akutt GvHD) i henhold til vanlig medisinsk praksis.

Pasienter som fikk BTB, kunne krysse over til ruksolitinib etter dag 28 hvis de oppfylte følgende kriterier:

* Definisjon av primær endepunktsrespons ikke møtt (fullstendig respons [CR] eller delvis respons [PR]) på dag 28; ELLER
* Mistet responsen i ettertid og oppfylte kriteriene for progresjon, blandet respons eller ingen respons, noe som nødvendiggjorde ny ytterligere systemisk immunsuppressiv behandling for akutt GvHD, OG
* Ingen tegn eller symptomer på kronisk GvHD.

Nedtrapping av Jakavi ble tillatt etter dag 56 for pasienter med behandlingsrespons.

Demografi og sykdomskarakteristika ved baseline var balansert mellom de to behandlingsarmene. Medianalderen var 54 år (variasjon 12 til 73 år). Studien inkluderte 2,9 % ungdom, 59,2 % menn og 68,9 % hvite pasienter. Flertallet av de inkluderte pasientene hadde ondartet underliggende sykdom.

Alvorlighetsgraden av akutt GvHD var grad II hos 34 % og 34 %, grad III hos 46 % og 47 % og grad IV hos 20 % og 19 % i henholdsvis Jakavi- og BTB-armen.

Årsakene til pasientenes utilstrekkelige respons på kortikosteroider i Jakavi- og BTB-armene var: i) svikt i å oppnå respons etter 7 dagers kortikosteroidbehandling (henholdsvis 46,8 % og 40,6 %), ii) svikt i nedtrapping av kortikosteroid (henholdsvis 30,5 % og 31,6 %) eller iii) sykdomsprogresjon etter 3 dagers behandling (henholdsvis 22,7 % og 27,7 %).

De vanligste organene affisert av akutt GvHD blant alle pasienter, var hud (54,0 %) og nedre mage-tarmkanal (68,3 %). Flere pasienter i Jakavi-armen hadde akutt GvHD som affiserte hud (60,4 %) og lever (23,4 %) sammenlignet med BTB-armen (hud: 47,7 % og lever: 16,1 %).

De hyppigst tidligere brukte systemiske akutte GvHD‑behandlingene var kortikosteroider sammen med kalsineurinhemmere (49,4 % i Jakavi-armen og 49,0 % i BTB-armen).

Det primære endepunktet var den totale responsraten (ORR) på dag 28, definert som andelen pasienter i hver arm med en fullstendig respons (CR) eller en delvis respons (PR) uten behov for ytterligere systemiske behandlinger for en tidligere progresjon, blandet respons eller ikke respons basert på utprøvers vurdering etter kriteriene til Harris et al. (2016).

Det viktigste sekundære endepunktet var andelen pasienter som oppnådde en CR eller PR på dag 28 og opprettholdt en CR eller PR på dag 56.

REACH2 nådde sitt primære mål. ORR på dag 28 av behandlingen var høyere i Jakavi-armen (62,3 %) sammenlignet med BTB-armen (39,4 %). Det var en statistisk signifikant forskjell mellom behandlingsarmene (stratifisert Cochrane-Mantel-Haenszel‑test p < 0,0001, tosidig, OR: 2,64; 95 % KI: 1,65, 4,22).

Det var også en høyere andel fullstendige respondere i Jakavi-armen (34,4 %) sammenlignet med BTB-armen (19,4 %).

ORR ved dag 28 var 76 % for grad II GvHD, 56 % for grad III GvHD og 53 % for grad IV GvHD i Jakavi-armen, og 51 % for grad II GvHD, 38 % for grad III GvHD og 23 % for grad IV GvHD i BTB-armen.

Blant de som ikke hadde respondert ved dag 28 i Jakavi- og BTB-armene, hadde henholdsvis 2,6 % og 8,4 % sykdomsprogresjon.

De samlede resultatene er presentert i tabell 11.

**Tabell 11 Total responsrate ved dag 28 i REACH2**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Jakavi**  **N = 154** | | **BTB**  **N = 155** | |
|  | **n (%)** | **95 % KI** | **n (%)** | **95 % KI** |
| Total respons | 96 (62,3) | 54,2, 70,0 | 61 (39,4) | 31,6, 47,5 |
| OR (95 % KI) | 2,64 (1,65, 4,22) | | | |
| p-verdi (tosidig) | p < 0,0001 | | | |
| Fullstendig respons | 53 (34,4) | | 30 (19,4) | |
| Delvis respons | 43 (27,9) | | 31 (20,0) | |

Studien møtte det viktigste sekundære endepunktet basert på primærdataanalysen. Vedvarende ORR på dag 56 var 39,6 % (95 % KI: 31,8, 47,8) i Jakavi-armen og 21,9 % (95 % KI: 15,7, 29,3) i BTB-armen. Det var en statistisk signifikant forskjell mellom de to behandlingsarmene (OR: 2,38; 95 % KI: 1,43, 3,94; p = 0,0007). Andelen pasienter med CR var 26,6 % i Jakavi-armen mot 16,1 % i BTB-armen. Totalt sett krysset 49 pasienter (31,6 %) opprinnelig randomisert til BTB-armen over til Jakavi-armen.

*Kronisk transplantat-mot-vert-sykdom*

I REACH3 ble 329 moderate eller alvorlige kortikosteroidrefraktære pasienter med kronisk GvHD randomisert 1:1 til Jakavi eller BTB. Pasientene ble stratifisert etter alvorlighetsgraden av kronisk GvHD ved randomiseringstidspunktet. Kortikosteroidrefraktæritet ble bestemt når pasienter hadde manglende respons eller sykdomsprogresjon etter 7 dager, eller hadde vedvarende sykdom i 4 uker eller mislykket nedtrapping av kortikosteroid to ganger.

BTB ble valgt av utprøver for hver enkelt pasient og inkluderte ekstrakorporal fotoferese (ECP), lavdose metotreksat (MTX), mykofenolatmofetil (MMF), mTOR-hemmere (everolimus eller sirolimus), infliksimab, rituksimab, pentostatin, imatinib eller ibrutinib.

I tillegg til Jakavi eller BTB kunne pasienter ha fått standard støttebehandling for allogen stamcelletransplantasjon, inkludert antiinfektive legemidler og transfusjonsstøtte. Det var tillatt med fortsatt bruk av kortikosteroider og kalsineurinhemmere som ciklosporin eller takrolimus og topikal eller inhalert kortikosteroidbehandling i henhold til institusjonelle retningslinjer.

Pasienter som hadde fått én tidligere systemisk behandling bortsett fra kortikosteroider og/eller kalsineurinhemmere mot kronisk GvHD var kvalifisert for inkludering i studien. I tillegg til kortikosteroider og kalsineurinhemmere ble det kun tillatt å fortsette med tidligere systemisk legemiddel mot kronisk GvHD hvis det ble brukt som profylakse mot kronisk GvHD (dvs. startet før diagnosen kronisk GvHD‑diagnosen) i henhold til vanlig medisinsk praksis.

Pasienter som fikk BTB, kunne krysse over til ruksolitinib på dag 169 og senere på grunn av sykdomsprogresjon, blandet respons eller uendret respons, toksisitet i forbindelse med BTB eller på grunn av oppblussing av kronisk GvHD.

Effekten hos pasienter som går fra aktiv akutt GvHD til kronisk GvHD uten nedtrapping av kortikosteroider og eventuell systemisk behandling er ukjent. Effekten ved akutt eller kronisk GvHD etter lymfocyttinfusjon fra donor («donor lymphocyte infusion», DLI) og hos pasienter som ikke tålte steroidbehandling, er ukjent.

Nedtrapping av Jakavi var tillatt etter dag 169.

Demografi og sykdomskarakteristika ved baseline var balansert mellom de to behandlingsarmene. Medianalderen var 49 år (variasjon 12 til 76 år). Studien inkluderte 3,6 % ungdom, 61,1 % menn og 75,4 % hvite pasienter. Flertallet av de inkluderte pasientene hadde ondartet underliggende sykdom.

Alvorlighetsgraden ved diagnosen av kortikosteroidrefraktær kronisk GvHD var balansert mellom Jakavi- og BTB-armene, med henholdsvis 41 % og 45 % moderat og 59 % og 55 % alvorlig.

Pasienters utilstrekkelige respons på kortikosteroider i Jakavi- og BTB-armene var karakterisert av i) manglende respons eller sykdomsprogresjon etter kortikosteroidbehandling i minst 7 dager med 1 mg/kg/dag prednisonekvivalenter (henholdsvis 37,6 % og 44,5 %), ii) vedvarende sykdom etter 4 uker ved 0,5 mg/kg/dag (35,2 % og 25,6 %) eller iii) avhengighet av kortikosteroid (henholdsvis 27,3 % og 29,9 %).

Blant alle pasienter hadde 73 % og 45 % henholdsvis hud‑ og lungeaffeksjon i Jakavi-armen sammenlignet med 69 % og 41 % i BTB-armen.

De hyppigst tidligere brukte systemiske kronisk GvHD-behandlingene var kun kortikosteroider (43 % i Jakavi-armen og 49 % i BTB-armen) og kortikosteroider sammen med kalsineurinhemmere (41 % pasienter i Jakavi-armen og 42 % i BTB-armen).

Det primære endepunktet var ORR på dag 169, definert som andelen pasienter i hver arm med en CR eller en PR uten behov for ytterligere systemiske behandlinger for en tidligere progresjon, blandet respons eller ikke respons basert på utprøvers vurdering i henhold til National Institutes of Health (NIH)‑kriterier.

Et viktig sekundært endepunkt var sviktfri overlevelse (FFS) som er et sammensatt tid‑til‑hendelse-endepunkt som innlemmer den tidligste av følgende hendelser: i) tilbakefall til underliggende sykdom eller død på grunn av underliggende sykdom, ii) dødsfall uten tilbakefall eller iii) tillegg eller oppstart av annen systemisk behandling mot kronisk GvHD.

REACH3 nådde sitt primære mål. På tidspunktet for primæranalysen (data cut-off‑dato: 8. mai 2020) var ORR ved uke 24 høyere i Jakavi-armen (49,7 %) sammenlignet med BTB-armen (25,6 %). Det var en statistisk signifikant forskjell mellom behandlingsarmene (stratifisert Cochrane-Mantel-Haenszel-test p < 0,0001, tosidig, OR: 2,99; 95 % KI: 1,86, 4,80). Resultatene er presentert i tabell 12.

Blant de som ikke hadde respondert ved dag 169 i Jakavi- og BTB-armene, hadde henholdsvis 2,4 % og 12,8 % sykdomsprogresjon.

**Tabell 12 Total responsrate ved dag 169 i REACH3**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Jakavi**  **N = 165** | | **BTB**  **N = 164** | |
|  | **n (%)** | **95 % KI** | **n (%)** | **95 % KI** |
| Total respons | 82 (49,7) | 41,8, 57,6 | 42 (25,6) | 19,1, 33,0 |
| OR (95 % KI) | 2,99 (1,86, 4,80) | | | |
| p-verdi (tosidig) | p < 0,0001 | | | |
| Fullstendig respons | 11 (6,7) | | 5 (3,0) | |
| Delvis respons | 71 (43,0) | | 37 (22,6) | |

Det viktige sekundære endepunktet, FFS, viste en statistisk signifikant risikoreduksjon på 63 % av Jakavi versus BTB (HR: 0,370; 95 % KI: 0,268, 0,510, p < 0,0001). På den 6. måned var flertallet av FFS-hendelsene ”tillegg eller initiering av en annen systemisk behandling for kronisk GvHD” (sannsynligheten for denne hendelsen var 13,4 % vs. 48,5 % for henholdsvis Jakavi- og BTB-armene). Resultatene for ”tilbakefall av underliggende sykdom” og dødsfall uten tilbakefall (non-relapse mortality, NRM) var 2,46 % vs. 2,57 % og 9,19 % vs. 4,46 %, i henholdsvis Jakavi- og BTB-armen. Det ble ikke observert noen forskjell i kumulativ forekomst mellom behandlingsarmene ved fokus på kun NRM.

Pediatrisk 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 pediatriske populasjonen ved MF og PV. Hos pediatriske pasienter over 2 år med GvHD støttes sikkerhet og effekt av Jakavi med resultater fra de randomiserte fase 3‑studiene REACH2 og REACH3 og fra de åpne enarmede fase 2-studiene REACH4 og REACH5 (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk). Studiedesignet til de enarmede studiene isolerer ikke bidraget fra ruksolitinib til den totale effekten.

*Akutt transplantat-mot-vert-sykdom*

I REACH4 ble 45 pediatriske pasienter med grad II til IV akutt GvHD behandlet med Jakavi og kortikosteroider +/- kalsineurinhemmere for å vurdere sikkerheten, effekten og farmakokinetikken til Jakavi. Pasientene ble inkludert i fire grupper basert på alder (gruppe 1 [≥ 12 år til < 18 år, N=18], gruppe 2 [≥ 6 år til < 12 år, N=12], gruppe 3 [≥ 2 år til < 6 år, N=15] og gruppe 4 [≥ 28 dager til < 2 år, N=0]). Dosene som ble testet var 10 mg to ganger daglig i Gruppe 1, 1,5 mg to ganger daglig i Gruppe 2 og 4 mg/m2 to ganger daglig i Gruppe 3 og pasientene ble behandlet i 24 uker eller inntil seponering. Jakavi ble administrert enten som en 5 mg tablett eller en kapsel / mikstur for pediatriske pasienter < 12 år.

Pasientene ble inkludert med enten kortikosteroidrefraktær eller behandlingsnaiv sykdomsstatus. Pasientene ble ansett som kortikosteroidrefraktære i henhold til institusjonelle kriterier eller i henhold til legebeslutning i tilfelle institusjonskriterier ikke var tilgjengelige og fikk ikke ha mer enn én ekstra systemisk behandling for akutt GvHD i tillegg til kortikosteroider. Pasientene ble ansett som behandlingsnaive dersom de ikke hadde fått noen tidligere systemisk behandling for akutt GvHD (bortsett fra maksimalt 72 timer før systemisk kortikosteroidbehandling med metylprednisolon eller tilsvarende etter utbruddet av akutt GvHD). I tillegg til Jakavi ble pasientene behandlet med systemiske kortikosteroider og / eller CNI (ciklosporin eller takrolimus), og topikale kortikosteroidbehandlinger ble også tillatt i henhold til institusjonelle retningslinjer. I REACH4 fikk 40 pasienter (88,9 %) samtidig CNI. Pasientene kunne også ha mottatt standard støttebehandling for allogen stamcelletransplantasjon, inkludert anti-infeksjonsmedisiner og transfusjonsstøtte. Jakavi skulle seponeres i tilfelle manglende respons på akutt GvHD-behandling på dag 28.

Nedtrapping av Jakavi ble tillatt etter dag 56.

Mannlige og kvinnelige pasienter utgjorde henholdsvis 62,2 % (n=28) og 37,8 % (n=17) av pasientene. Totalt hadde 27 pasienter (60,0 %) underliggende malignitet, oftest leukemi (26 pasienter, 57,8 %). Blant de 45 pediatriske pasientene som ble inkludert i REACH4, hadde 13 (28,9 %) behandlingsnaiv akutt GvHD og 32 (71,1 %) hadde kortikosteroidrefraktær akutt GvHD. Ved baseline hadde 64,4 % av pasientene grad II, 26,7 % grad III og 8,9 % grad IV akutt GvHD.

Den totale responsraten (ORR) på dag 28 (viktigste primære endepunkt) i REACH4 var 84,4 % (90 % KI: 72,8, 92,5) hos alle pasienter, med CR hos 48,9 % av pasientene og PR hos 35,6 % av pasientene. Når det gjelder status før behandling, var ORR på dag 28 90,6 % hos kortikosteroidrefraktære (SR)-pasienter.

Frekvensen av varig ORR på dag 56 (viktigste sekundære endepunkt) målt ved andelen pasienter som oppnådde en CR eller PR på dag 28 og opprettholdt en CR eller PR på dag 56) var 66,7 % hos alle REACH4-pasienter, og 68,8 % hos SR-pasienter.

*Kronisk transplantat-mot-vert-sykdom*

I REACH5 ble 45 pediatriske pasienter med moderat eller alvorlig kronisk GvHD behandlet med Jakavi og kortikosteroider +/- kalsineurinhemmere for å vurdere sikkerhet, effekt og farmakokinetikk av Jakavi-behandling. Pasientene ble inkludert i fire grupper basert på alder (gruppe 1 [≥ 12 år til < 18 år, N=22], gruppe 2 [≥ 6 år til < 12 år, N=16], gruppe 3 [≥ 2 år til < 6 år, N=7] og gruppe 4 [≥ 28 dager til < 2 år, N=0]). Dosene som ble testet var 10 mg to ganger daglig for gruppe 1, 5 mg to ganger daglig for gruppe 2 og 4 mg/m2 to ganger daglig for gruppe 3 og pasientene ble behandlet i 39 sykluser/156 uker eller inntil seponering. Jakavi ble administrert enten som en 5 mg tablett eller en mikstur for pediatriske pasienter < 12 år.

Pasienter ble inkludert med enten kortikosteroidrefraktær eller behandlingsnaiv sykdomsstatus. Pasienter ble ansett som kortikosteroidrefraktære i henhold til institusjonelle kriterier eller i henhold til legebeslutning i tilfelle institusjonskriterier ikke var tilgjengelige og kunne ha mottatt ytterligere systemisk behandling for kronisk GvHD i tillegg til kortikosteroider. Pasienter ble ansett som behandlingsnaive dersom de ikke hadde fått noen tidligere systemisk behandling for kronisk GvHD (bortsett fra maksimalt 72 timer før systemisk kortikosteroidbehandling med metylprednisolon eller tilsvarende etter utbruddet av kronisk GvHD). I tillegg til Jakavi kunne pasientene fortsatte få systemiske kortikosteroider og / eller CNI (ciklosporin eller takrolimus) og topikale kortikosteroidbehandlinger i henhold til institusjonelle retningslinjer. I REACH5 fikk 23 pasienter (51,1 %) CNI samtidig. Pasientene kunne også ha mottatt standard støttebehandling for allogen stamcelletransplantasjon, inkludert anti-infeksjonsmedisiner og transfusjonsstøtte. Jakavi skulle seponeres i tilfelle manglende respons på kronisk GvHD-behandling ved dag 169.

Gradvis redusert inntak av Jakavi ble tillatt etter dag 169.

Mannlige og kvinnelige pasienter utgjorde henholdsvis 64,4 % (n=29) og 35,6 % (n=16) av pasientene, med 30 pasienter (66,7 %) med pre-transplantasjonssykdomshistorikk med underliggende malignitet, oftest leukemi (27 pasienter, 60 %).

Blant de 45 pediatriske pasientene som ble inkluderte i REACH5, var 17 (37,8 %) behandlingsnaive kroniske GvHD-pasienter og 28 (62,2 %) SR-kroniske GvHD-pasienter. Sykdommen var alvorlig hos 62,2 % av pasientene og moderat hos 37,8 % av pasientene. 31 (68,9 %) pasienter hadde hudpåvirkning, 18 (40 %) hadde munnpåvirkning og 14 (31,1 %) hadde lungepåvirkning.

ORR ved dag 169 (primært effektendepunkt) var 40 % (90 % KI: 27,7, 53,3) hos alle REACH5 pediatriske pasienter, og 39,3 % hos SR-pasienter.

**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 (Cmax) 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 Cmax og total eksponering (AUC) øker proporsjonalt i et enkeltdose-intervall fra 5 til 200 mg. Det var ingen klinisk relevant forandring i farmakokinetikken til ruksolitinib ved administrering sammen med et fettrikt måltid. Gjennomsnittlig Cmax 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, 67,5 liter hos ungdom og voksne med akutt GvHD og 60,9 liter hos ungdom og voksne med kronisk GvHD. Gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved stabil tilstand er omtrent 30 liter hos pediatriske pasienter med akutt eller kronisk GvHD og med et kroppsoverflateareal (BSA) under 1 m2. 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.

*Populasjonsfarmakokinetikk*

Det ble ikke sett noen sammenheng mellom oral clearance og pasientens alder eller etnisitet 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. Clearance var 10,4 l/t hos voksne og ungdommer med akutt GvHD og 7,8 l/t hos voksne og ungdommermed kronisk GvHD, med 49 % interindividuell variasjon. Hos pediatriske pasienter med akutt eller kronisk GvHD og med en BSA under 1 m2, var clearance mellom 6,5 og 7 l/t. Det var ingen åpenbar sammenheng mellom oral clearance og kjønn, alder og etnisitet, basert på en populasjonsfarmakokinetisk undersøkelse hos GvHD pasienter. Ved en dose på 10 mg to ganger daglig, økte eksponeringen hos GvHD-pasienter med lav kroppsoverflate. Hos frivillige med en kroppsoverflate på 1 m2, 1,25 m2 og 1,5 m2 var den forventede gjennomsnittlige eksponeringen (AUC) henholdsvis 31 %, 22 % og 12 % høyere enn hos en typisk voksen (1,79 m2).

*Pediatrisk populasjon*

Farmakokinetikken til Jakavi hos pediatriske pasienter < 18 år med MF og PV har ikke blitt fastslått.

Som hos voksne pasienter med GvHD, ble ruksolitinib raskt absorbert etter oral administrering hos pediatriske pasienter med GvHD. Dosering til barn mellom 6 og 11 år med 5 mg to ganger daglig oppnådde sammenlignbar eksponering med en dose på 10 mg to ganger daglig hos ungdom og voksne med akutt og kronisk GvHD, noe som bekrefter eksponeringstilnærming implementert som en del av ekstrapoleringsforutsetningen. Hos barn mellom 2 og 5 år med akutt og kronisk GvHD foreslo eksponeringstilnærmingen en dose på 8 mg/m2 to ganger daglig.

Ruksolitinib er ikke undersøkt hos pediatriske pasienter med akutt eller kronisk GvHD under 2 år, derfor har modellering som tar hensyn til aldersrelaterte aspekter hos yngre pasienter blitt brukt for å forutsi eksponeringen hos disse pasientene, basert på data fra voksne pasienter.

Basert på en sammenslått farmakokinetisk analyse hos pediatriske pasienter med akutt eller kronisk GvHD, ble clearance av ruksolitinib redusert med synkende BSA. Etter å ha korrigert for BSA-effekten, hadde ikke andre demografiske faktorer som alder, kroppsvekt og kroppsmasseindeks klinisk signifikante effekter på eksponeringen av ruksolitinib.

*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 sluttfasen (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 til 5,0 timer mot 2,8 timer). En dosereduksjon på ca. 50 % er anbefalt for pasienter med MF og PV med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Startdosen av ruksolitinib skal reduseres med 50 % hos GvHD‑pasienter med nedsatt leverfunksjon som ikke er relatert til GvHD.

**5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Ruksolitinib har blitt vurdert i studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet og reproduksjonstoksisitet 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. Toleransemarginen (basert på ubundet Cmax) 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 resultatetene 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 Hjelpestoffer**

Mikrokrystallinsk cellulose

Magnesiumstearat

Kolloidal vannfri silika

Natriumstivelseglykolat type A

Povidon K30

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/PE/PVDC/aluminium blisterpakninger med 14 eller 56 tabletter eller multipakninger med 168 (3 pakninger med 56) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

**6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

Jakavi 5 mg tabletter

EU/1/12/773/004-006

Jakavi 10 mg tabletter

EU/1/12/773/014‑016

Jakavi 15 mg tabletter

EU/1/12/773/007-009

Jakavi 20 mg tabletter

EU/1/12/773/010-012

**9. 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) <https://www.ema.europa.eu>

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Jakavi 5 mg/ml mikstur, oppløsning

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

1 ml mikstur, oppløsning inneholder 5 mg ruksolitinib (som fosfat) (ruxolitinib).

60 ml mikstur i flaske inneholder 300 mg ruksolitinib (som fosfat).

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver ml mikstur, oppløsning inneholder 150 mg propylenglykol, 1,2 mg metylparahydroksybenzoat og 0,4 mg propylparahydroksybenzoat. (se pkt. 4.4)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

**3. LEGEMIDDELFORM**

Mikstur, oppløsning.

Klar, fargeløs til lys gul løsning, som kan ha små fargeløse partikler eller en liten mengde sediment i løsningen.

**4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

**4.1 Indikasjoner**

Transplantat-mot-vert-sykdom (graft versus host disease, GvHD)

*Akutt transplantat-mot-vert-sykdom*

Jakavi er indisert til behandling av voksne og pediatriske pasienter i alderen 28 dager og eldre med akutt transplantat-mot-vert-sykdom som har respondert utilstrekkelig på kortikosteroider eller andre systemiske behandlinger (se pkt. 5.1).

*Kronisk transplantat-mot-vert-sykdom*

Jakavi er indisert til behandling av voksne og pediatriske pasienter i alderen 6 måneder og eldre med kronisk transplantat-mot-vert-sykdom som har respondert utilstrekkelig på kortikosteroider eller andre systemiske behandlinger (se pkt. 5.1).

**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. til 4. uke til dosering av Jakavi er stabilisert, og deretter etter klinisk behov (se pkt. 4.4).

Dosering

*Startdose*

Den anbefalte startdosen av Jakavi ved akutt og kronisk transplantat-mot-vert-sykdom (GvHD) er avhengig av alder (se tabell 1 og 2):

**Tabell 1 Startdoser ved akutt transplantat-mot-vert-sykdom**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Aldersgruppe** | **Startdose** | |
| 12 år og eldre | 10 mg / 2 ml to ganger daglig |
| Fra 6 år til under 12 år | 5 mg / 1 ml to ganger daglig | |
| Fra 28 dager til under 6 år | 8 mg/m2 to ganger daglig (se tabell 3) | |

**Tabell 2** **Startdoser ved kronisk transplantat-mot-vert-sykdom**

|  |  |
| --- | --- |
| **Aldersgruppe** | **Startdose** |
| 12 år og eldre | 10 mg / 2 ml to ganger daglig |
| Fra 6 år til under 12 år | 5 mg / 1 ml to ganger daglig |
| Fra 6 måneder til under 6 år | 8 mg/m2 to ganger daglig (se tabell 3) |

Disse startdosene med GvHD kan administreres enten med tabletter for pasienter som kan svelge hele tabletter eller med mikstur.

Volumet av Jakavi som skal administreres to ganger daglig ved bruk av en startdose på 8 mg/m2 hos pasienter under 6 år er presentert i tabell 3.

**Tabell 3** **Volum av Jakavi mikstur, oppløsning (5 mg/ml) som skal administreres to ganger daglig ved bruk av en startdose på 8 mg/m2hos pasienter under 6 år**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Kroppsoverflate (BSA) (m2) | | Volum (ml) |
| Min. | Maks. |  |
| 0,16 | 0,21 | 0,3 |
| 0,22 | 0,28 | 0,4 |
| 0,29 | 0,34 | 0,5 |
| 0,35 | 0,40 | 0,6 |
| 0,41 | 0,46 | 0,7 |
| 0,47 | 0,53 | 0,8 |
| 0,54 | 0,59 | 0,9 |
| 0,60 | 0,65 | 1,0 |
| 0,66 | 0,71 | 1,1 |
| 0,72 | 0,78 | 1,2 |
| 0,79 | 0,84 | 1,3 |
| 0,85 | 0,90 | 1,4 |
| 0,91 | 0,96 | 1,5 |
| 0,97 | 1,03 | 1,6 |
| 1,04 | 1,09 | 1,7 |
| 1,10 | 1,15 | 1,8 |

Jakavi kan gis samtidig med kortikosteroider og / eller kalsineurinhemmere.

*Endring i dosering*

Dosene kan titreres på bakgrunn av effekt og sikkerhet.

Det kan være nødvendig med dosereduksjoner og midlertidige behandlingsavbrudd hos pasienter med GvHD som har trombocytopeni, nøytropeni eller forhøyede nivåer av total bilirubin etter standard støttebehandling med vekstfaktorer, anti-infektive behandlinger og transfusjoner. Den anbefalte startdosen for GvHD-pasienter bør reduseres med ca. 50 % for å administreres to ganger daglig. Behandlingen skal avbrytes hos pasienter som ikke tolererer Jakavi ved redusert dosenivå. Detaljerte doseringsanbefalinger er angitt i tabell 4.

**Tabell 4 Doseanbefalinger ved ruksolitinibbehandling for pasienter med GvHD med trombocytopeni, nøytropeni eller forhøyede nivåer av total bilirubin**

|  |  |
| --- | --- |
| **Laboratorieparameter** | **Doseanbefaling** |
| Blodplatetall < 20 000/mm3 | Reduser Jakavi med ett dosenivå. Dersom blodplatetallet ≥ 20 000/mm3 i løpet av syv dager, kan dosen økes til initielt dosenivå, ellers behold redusert dose. |
| Blodplatetall < 15 000/mm3 | Utsett Jakavi til blodplatetallet ≥ 20 000/mm3, fortsett deretter på ett lavere dosenivå. |
| Absolutt nøytrofiltall (ANC) ≥ 500/mm3 til < 750/mm3 | Reduser Jakavi med ett dosenivå. Gjenoppta initielt dosenivå dersom ANC > 1 000/mm3. |
| Absolutt nøytrofiltall < 500/mm3 | Utsett Jakavi til ANC > 500/mm3, fortsett deretter på ett lavere dosenivå. Dersom ANC > 1 000/mm3, kan initielt dosenivå gjenopptas. |
| Forhøyede nivåer av total bilirubin ikke forårsaket av GvHD (ingen lever-GvHD) | > 3,0 til 5,0 x øvre normalgrense (ULN): Fortsett med Jakavi på ett lavere dosenivå til ≤ 3,0 x ULN. |
| > 5,0 til 10,0 x ULN: Utsett Jakavi inntil 14 dager til total bilirubin ≤ 3,0 x ULN. Dersom total bilirubin ≤ 3,0 x ULN, kan nåværende dose gjenopptas. Dersom ≤ 3,0 x ULN ikke oppnås etter 14 dager, fortsett på ett lavere dosenivå. |
| > 10,0 x ULN: Utsett Jakavi til total bilirubin ≤ 3,0 x ULN, fortsett deretter på ett lavere dosenivå. |
| Forhøyede nivåer av total bilirubin forårsaket av GvHD (lever-GvHD) | > 3,0 x ULN: Fortsett Jakavi på ett lavere dosenivå til total bilirubin ≤ 3,0 x ULN. |

*Endring i dosering ved samtidig bruk av sterke CYP3A4-hemmere eller kombinerte CYP2C9/3A4-hemmere*

Når ruksolitinib gis samtidig med en sterk CYP3A4-hemmer eller kombinerte hemmere av CYP2C9- og CYP3A4-enzymer (f.eks. flukonazol) bør deldosene av ruksolitinib reduseres med ca. 50 %, gitt to ganger daglig (se pkt. 4.4 og 4.5). Samtidig bruk av ruksolitinib med flukonazoldoser høyere enn 200 mg daglig skal unngås.

*Spesielle populasjoner*

*Nedsatt nyrefunksjon*

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

Den anbefalte startdosen for GvHD-pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance på under 30 ml/min) bør reduseres med ca. 50 % for å administreres to ganger daglig. Pasientene bør overvåkes nøye med tanke på sikkerhet og effekt mens de behandles med ruksolitinib (se pkt. 4.4).

Det finnes ingen tilgjengelige data for GvHD-pasienter med nyresykdom i sluttfasen (ESRD).

*Nedsatt leverfunksjon*

Dosen av ruksolitinib kan titreres for å redusere risikoen for cytopeni.

Hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon som ikke er relatert til GvHD, bør startdosen av ruksolitinib reduseres med 50 % (se pkt. 5.2).

Hos pasienter som har leverrelatert GvHD og en økning av total bilirubin til > 3 x ULN, bør blodtellinger overvåkes oftere for toksisitet, og en dosereduksjon med ett dosenivå er anbefalt (se pkt. 4.4).

*Eldre pasienter(≥ 65 år)*

Ingen tilleggsjusteringer i dose er anbefalt for eldre pasienter.

*Seponering av behandling*

Nedtrapping av Jakavi vurderes hos pasienter med respons på behandling og etter seponering av kortikosteroider. Det anbefales å redusere dosen med Jakavi med 50 % annenhver måned. Hvis tegn eller symptomer på GvHD oppstår igjen under eller etter nedtrappingen av Jakavi, bør det vurderes å trappe opp igjen med behandlingen.

Administrasjonsmåte

Jakavi tas oralt, med eller uten mat.

Det anbefales at helsepersonell diskuterer med omsorgspersonen om hvordan den foreskrevne daglige dosen av miksturen skal administreres før administrering av den første dosen.

Det anbefales at dosen av Jakavi tas til samme tid hver dag ved å bruke den gjenbrukbare oralsprøyten som følger med.

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

Pasienten kan drikke vann etter oral administrering av mikstur for å sikre at legemidlet er fullstendig svelget. Hvis pasienten ikke er i stand til å svelge og har en nasogastrisk eller magesonde *in situ*, kan Jakavi mikstur, oppløsning administreres via en nasogastrisk sonde eller en gastrisk ernæringssonde av størrelse French 4 (eller større) og ikke overstige 125 cm i lengde. Sonden skal umiddelbart skylles med vann etter administrering av miksturen.

Instruksjoner for tilberedning er gitt i bruksanvisningen på slutten av pakningsvedlegget.

**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.

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 være nødvendig å vurdere.

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 frigjøringstest, 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.

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.

Alvorlige kardiovaskulære hendelser (major adverse cardiac events; MACE)

I en stor randomisert aktivt kontrollert studie av tofacitinib (en annen JAK-hemmer) sammenlignet med en tumornekrosefaktor (TNF)-hemmere hos pasienter med revmatoid artritt 50 år og eldre med minst én ekstra kardiovaskulær risikofaktor, ble det observert en høyere forekomst av MACE, definert som kardiovaskulær død, ikke-dødelig hjerteinfarkt og ikke-dødelig hjerneslag.

MACE er rapportert hos pasienter som får Jakavi. Før behandling med Jakavi startes eller fortsettes, skal fordelene og risikoene for den enkelte pasient vurderes, spesielt hos pasienter 65 år og eldre, pasienter som røyker eller som har vært langtidsrøykere og pasienter med en historie med aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom eller andre kardiovaskulære risikofaktorer.

Trombose

I en stor randomisert aktivt kontrollert studie av tofacitinib (en annen JAK-hemmer) sammenlignet med en TNF‑hemmere hos pasienter med revmatoid artritt 50 år og eldre med minst én ekstra kardiovaskulær risikofaktor, ble det observert en doseavhengig høyere rate av venøse tromboemboliske hendelser (VTH) inkludert dyp venøs trombose (DVT) og lungeemboli.

Hendelser med dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli er rapportert hos pasienter som får Jakavi. Hos pasienter med MF og PV behandlet med Jakavi i kliniske studier, var frekvensen av tromboemboliske hendelser lik hos Jakavi- og kontrollbehandlede pasienter.

Før behandling med Jakavi startes eller fortsettes, skal fordelene og risikoene for den enkelte pasient vurderes, spesielt hos pasienter med kardiovaskulære risikofaktorer (se også pkt. 4.4 "Alvorlige kardiovaskulære hendelser (MACE)").

Pasienter med symptomer på trombose bør umiddelbart utredes og behandles hensiktsmessig.

Andre primære maligniteter

I en stor randomisert aktivt kontrollert studie av tofacitinib (en annen JAK-hemmer) sammenlignet med TNF-hemmere hos pasienter med revmatoid artritt 50 år og eldre med minst én ekstra kardiovaskulær risikofaktor, ble det observert en høyere forekomst av maligniteter, spesielt lungekreft, lymfom og ikke-melanom hudkreft (NMSC).

Lymfom og andre maligniteter er rapportert hos pasienter som får JAK-hemmere, inkludert Jakavi.

Ikke-melanom hudkreft (NMSC), inkludert basalcelle-, plateepitel- og Merkelcellekarsinom, er rapportert hos pasienter behandlet med ruksolitinib.Periodisk hudundersøkelse anbefales for pasienter som har økt risiko for hudkreft.

Spesielle populasjoner

*Nedsatt nyrefunksjon*

Hos pasienter med GvHD med nedsatt nyrefunksjon bør startdosen reduseres med omtrent 50 % (se pkt. 4.2 og 5.2).

*Nedsatt leverfunksjon*

Hos pasienter med GvHD med nedsatt leverfunksjon som ikke er relatert til GvHD, bør startdosen reduseres med omtrent 50 % (se pkt. 4.2 og 5.2).

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.

Interaksjoner

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

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-enzymer.

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

Hjelpestoffer med kjent effekt

*Propylenglykol*

Dette legemidlet inneholder 150 mg propylenglykol i hver ml mikstur, oppløsning.

Samtidig administrering med alle andre substrater for alkohol dehydrogenase f.eks. etanol kan forårsake bivirkninger hos barn under 5 år.

*Parahydroksybenzoat*

Dette legemidlet inneholder metyl- og propylparahydroksybenzoat, som kan forårsake allergiske reaksjoner (mulig først etter en stund).

**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, itrakonazol, 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 Cmax 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).

*Kombinerte 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 Cmax 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-enzymer (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 (prikkperikum, 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 administrering av ruksolitinib alene. Eksponeringen for aktive metabolitter av ruksolitinib var uforandret. Den farmakodynamisk 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 Emax. Hos den individuelle pasienten er det mulig at en økt ruksolitinibdose er nødvendig ved oppstart av behandling med en sterk ezyminduktor.

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 Cmax 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-gykoprotein og brystkreftresistensproteinet (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 antikonsepsjonsmiddel som inneholdt etinyløstradiol og levonorgestrel. Det forventes derfor ikke at den preventive effekten av denne kombinasjonen vil nedsettes ved samtidig administrering 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 skal opphøre ved behandling med Jakavi. Det er ukjent om ruksolitinib /metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn 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

*Akutt GvHD*

De hyppigst rapporterte bivirkningene i REACH2 (voksne pasienter og ungdomspasienter) var trombocytopeni, anemi og nøytropeni, økt alaninaminotransferase og økt aspartataminotransferase. De hyppigst rapporterte bivirkningene i gruppen av pediatriske pasienter (ungdom fra REACH2 og pediatriske pasienter fra REACH4) var anemi, nøytropeni, økt alaninaminotransferase, hyperkolesterolemi og trombocytopeni.

Hematologiske laboratorieavvik identifisert som bivirkninger i REACH2 (voksne pasienter og ungdomspasienter) og i gruppen av pediatriske pasienter (REACH2 og REACH4) inkluderte henholdsvis trombocytopeni (85,2 % og 55,1 %), anemi (75,0 % og 70,8 %) og nøytropeni (65,1 % og 70,0 %). Grad 3 anemi ble rapportert hos 47,7 % av pasientene i REACH2 og hos 45,8 % av pasientene i den pediatriske gruppen. Grad 3 og 4 trombocytopeni ble rapportert hos henholdsvis 31,3 % og 47,7 % av pasientene i REACH2 og i 14,6 % og 22,4 % av de pediatriske pasientene. Grad 3 og 4 nøytropeni ble rapportert for henholdsvis 17,9 % og 20,6 % av pasientene i REACH2 og for 32,0 % og 22,0 % i gruppen av pediatriske pasienter.

De hyppigste ikke-hematologiske bivirkningene i REACH2 (voksne pasienter og ungdomspasienter) og i gruppen av pediatriske pasienter (REACH2 og REACH4) var cytomegalovirus (CMV)‑infeksjon (32,3 % og 31,4 %), sepsis (25,4 % og 9,4 %), urinveisinfeksjoner (17,9 % og 9,8 %), hypertensjon (13,4 % og 17,6 %) og kvalme (16,4 % og 3,9 %).

De ikke-hematologiske laboratorieavvikene identifisert som bivirkninger i REACH2 (voksne pasienter og ungdomspasienter) og i gruppen av pediatriske pasienter (REACH2 og REACH4) var henholdsvis økt alaninaminotransferase (54,9 % og 63,3 %), økt aspartataminotransferase (52,3 % og 50,0 %) og hyperkolesterolemi (49,2 % og 62,1 %). De fleste var av grad 1 og 2, men grad 3 økt alaninaminotransferase ble rapportert hos 17,6 % av pasientene i REACH2 og 27,3 % av pasientene i den pediatriske gruppen.

Seponering på grunn av bivirkninger, uavhengig av årsakssammenheng, ble observert hos 29,4 % av pasientene i REACH2 og 21,6 % av pasientene i den pediatriske gruppen.

*Kronisk GvHD*

De hyppigst rapporterte bivirkningene i REACH3 (voksne pasienter og ungdomspasienter) var anemi, hyperkolesterolemi og økt aspartataminotransferase. De hyppigst rapporterte bivirkningene i gruppen av pediatriske pasienter (ungdom fra REACH3 og pediatriske pasienter fra REACH5) var nøytropeni, hyperkolesterolemi og økt alaninaminotransferase.

Hematologiske laboratorieavvik identifisert som bivirkninger i REACH3 (voksne pasienter og ungdomspasienter) og i gruppen av pediatriske pasienter (REACH3 og REACH5) inkluderte anemi (68,6 % og 49,1 %), nøytropeni (36,2 % og 59,3 %) og trombocytopeni (34,4 % og 35,2 %). Grad 3 anemi ble rapportert hos 14,8 % av pasientene i REACH3 og hos 17 % i gruppen av pediatriske pasienter. Grad 3 og 4 nøytropeni ble rapportert hos henholdsvis 9,5 % og 6,7 % av pasientene i REACH3 og i henholdsvis 17,3 % og 11,1 % i gruppen av pediatriske pasienter. Grad 3 og 4 av trombocytopeni ble rapporter hos 5,9 % og 10,7 % av voksne pasienter og ungdomspasienter i REACH3 og i henholdsvis 7,7 % og 11,1 % i gruppen av pediatriske pasienter.

De hyppigste ikke-hematologiske bivirkningene i REACH3 (voksne pasienter og ungdomspasienter) og i gruppen av pediatriske pasienter (REACH3 og REACH5) var henholdsvis hypertensjon (15,0 % og 14,5 %) og hodepine (10,2 % og 18,2 %).

De hyppigste ikke-hematologiske laboratorieavvikene identifisert som bivirkninger i REACH3 (voksne pasienter og ungdomspasienter) og i gruppen av pediatriske pasienter (REACH3 og REACH5) var hyperkolesterolemi (52,3 % og 54,9 %), økt aspartataminotransferase (52,2 % og 45,5 %) og økt alaninaminotransferase (43,1 % og 50,9 %). De fleste var av grad 1 og 2, men grad 3 laboratorieavvik rapportert i gruppen av pediatriske pasienter inkluderte imidlertid økt alaninaminotransferase (14,9 %) og økt aspartataminotransferase (11,5 %).

Seponering på grunn av bivirkninger, uavhengig av årsakssammenheng, ble observert hos 18,1 % av pasientene i REACH3 og 14,5 % i gruppen av pediatriske pasienter.

Bivirkninger i tabellform

Sikkerheten av Jakavi hos pasienter med akutt GvHD ble evaluert i fase 3-studien REACH2 og i fase 2-studien REACH4. REACH2 inkluderte data fra 201 pasienter > 12 år som initielt ble randomisert til Jakavi (n=152) og pasienter som fikk Jakavi etter å ha byttet over fra beste tilgjengelig behandling (BTB) (n=49). Median eksponeringstid som frekvenskategoriene for bivirkninger var basert på, var 8,9 uker (variasjon fra 0,3 til 66,1 uker). I gruppen av pediatriske pasienter ≥2 år (6 pasienter i REACH2 og 45 pasienter i REACH4), var median eksponeringstid 16,7 uker (intervall 1,1 til 48,9 uker).

Sikkerheten av Jakavi hos kroniske GvHD-pasienter ble evaluert i fase 3-studien REACH3 og i fase 2-studien REACH5. REACH3 inkluderte data fra 226 pasienter > 12 år som initielt ble randomisert til Jakavi (n=165) og pasienter som fikk Jakavi etter å ha byttet over fra BTB (n=61). Median eksponeringstid som frekvenskategoriene for bivirkninger var basert på, var 41,4 uker (variasjon fra 0,7 til 127,3 uker). I gruppen av pediatriske pasienter ≥2 år (10 pasienter i REACH3 og 45 pasienter i REACH5), var median eksponeringstid 57,1 uker (fra 2,1 til 155,4 uker).

I det kliniske studieprogrammet ble alvorligheten av bivirkningene evaluert på bakgrunn av CTCAE, definert som grad 1=mild, grad 2=moderat, grad 3=alvorlig, grad 4=livstruende eller funksjonshemming, grad 5=død.

Bivirkninger rapportert i klinisk studie og ved akutt og kronisk GvHD (tabell 5) er organisert i henhold til MedDRAs 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 (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000), svært sjeldne (< 1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

**Tabell 5 Frekvenskategori for bivirkninger rapportert i de kliniske studiene ved GvHD**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Akutt GvHD (REACH2)** | **Akutt GvHD (Pediatrisk gruppe)** | **Kronisk GvHD (REACH3)** | **Kronisk GvHD (Pediatrisk gruppe)** |
| **Bivirkning** | **Frekvenskategori** | **Frekvenskategori** | **Frekvenskategori** | **Frekvenskategori** |
| **Infeksiøse og parasittære sykdommer** | | | | |
| CMV‑infeksjoner | Svært vanlige | Svært vanlige | Vanlige | Vanlige |
| CTCAE3 grad ≥ 3 | Svært vanlige | Vanlige | Vanlige | N/A5 |
| Sepsis | Svært vanlige | Vanlige | -6 | -6 |
| CTCAE grad ≥ 34 | Svært vanlige | Vanlige | -6 | -6 |
| Urinveisinfeksjoner | Svært vanlige | Vanlige | Vanlige | Vanlige |
| CTCAE grad ≥ 3 | Vanlige | Vanlige | Vanlige | Vanlige |
| BK‑virusinfeksjoner | -6 | -6 | Vanlige | Vanlige |
| CTCAE grad ≥ 3 | -6 | -6 | Mindre vanlige | N/A5 |
| **Sykdommer i blod og lymfatiske organer** | | | | |
| Trombocytopeni1 | Svært vanlige | Svært vanlige | Svært vanlige | Svært vanlige |
| CTCAE grad 3 | Svært vanlige | Svært vanlige | Vanlige | Vanlige |
| CTCAE grad 4 | Svært vanlige | Svært vanlige | Svært vanlige | Svært vanlige |
| Anemi1 | Svært vanlige | Svært vanlige | Svært vanlige | Svært vanlige |
| CTCAE grad 3 | Svært vanlige | Svært vanlige | Svært vanlige | Svært vanlige |
| Nøytropeni1 | Svært vanlige | Svært vanlige | Svært vanlige | Svært vanlige |
| CTCAE grad 3 | Svært vanlige | Svært vanlige | Vanlige | Svært vanlige |
| CTCAE grad 4 | Svært vanlige | Svært vanlige | Vanlige | Svært vanlige |
| Pancytopeni1,2 | Svært vanlige | Svært vanlige | -6 | -6 |
| **Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer** | | | | |
| Hyperkolesterolemi1 | Svært vanlige | Svært vanlige | Svært vanlige | Svært vanlige |
| CTCAE grad 3 | Vanlige | N/A5 | Vanlige | Vanlige |
| CTCAE grad 4 | Vanlige | N/A5 | Mindre vanlige | Vanlige |
| Vektøkning | -6 | -6 | Vanlige | Vanlige |
| CTCAE grad ≥ 3 | -6 | -6 | N/A5 | Vanlige |
| **Nevrologiske sykdommer** | | | | |
| Hodepine | Vanlige | Vanlige | Svært vanlige | Svært vanlige |
| CTCAE grad ≥ 3 | Mindre vanlige | N/A5 | Vanlige | Vanlige |
| **Karsykdommer** | | | | |
| Hypertensjon | Svært vanlige | Svært vanlige | Svært vanlige | Svært vanlige |
| CTCAE grad ≥ 3 | Vanlige | Svært vanlige | Vanlige | Vanlige |
| **Gastrointestinale sykdommer** | | | | |
| Økt lipase1 | -6 | -6 | Svært vanlige | Svært vanlige |
| CTCAE grad 3 | -6 | -6 | Vanlige | Vanlige |
| CTCAE grad 4 | -6 | -6 | Mindre vanlige | Vanlige |
| Økt amylase1 | -6 | -6 | Svært vanlige | Svært vanlige |
| CTCAE grad 3 | -6 | -6 | Vanlige | Vanlige |
| CTCAE grad 4 | -6 | -6 | Vanlige | N/A5 |
| Kvalme | Svært vanlige | Vanlige | -6 | -6 |
| CTCAE grad ≥ 3 | Mindre vanlige | N/A5 | -6 | -6 |
| Forstoppelse | -6 | -6 | Vanlige | Vanlige |
| CTCAE grad ≥ 3 | -6 | -6 | N/A5 | N/A5 |
| **Sykdommer i lever og galleveier** | | | | |
| Økt alaninaminotransferase1 | Svært vanlige | Svært vanlige | Svært vanlige | Svært vanlige |
| CTCAE grad 3 | Svært vanlige | Svært vanlige | Vanlige | Svært vanlige |
| CTCAE grad 4 | Vanlige | N/A5 | Mindre vanlige | Vanlige |
| Økt aspartataminotransferase1 | Svært vanlige | Svært vanlige | Svært vanlige | Svært vanlige |
| CTCAE grad 3 | Vanlige | Vanlige | Vanlige | Svært vanlige |
| CTCAE grad 4 | N/A5 | N/A5 | Mindre vanlige | N/A5 |
| **Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett** | | | | |
| Økt kreatinfosfokinase i blod1 | -6 | -6 | Svært vanlige | Svært vanlige |
| CTCAE grad 3 | -6 | -6 | Vanlige | N/A5 |
| CTCAE grad 4 | -6 | -6 | Vanlige | N/A5 |
| **Sykdommer i nyre og urinveier** | | | | |
| Økt kreatinin i blod1 | -6 | -6 | Svært vanlige | Vanlige |
| CTCAE grad 3 | -6 | -6 | Vanlige | N/A5 |
| CTCAE grad 4 | -6 | -6 | N/A5 | N/A5 |
| 1 Frekvens er basert på nye eller forverrede laboratorieavvik sammenlignet med baseline.  2 Pancytopeni er definert som hemoglobinnivå < 100 g/l, blodplatetall < 100 x 109/l og nøytrofiltall < 1,5 x 109/l (eller redusert antall hvite blodceller av grad 2 hvis nøytrofiltall mangler) samtidig ved samme laboratoriemåling.  3 CTCAE versjon 4.03.  4 Grad ≥ 3 sepsis inkluderer 20 (10 %) grad 5‑hendelser i REACH2. Det var ingen grad 5-hendelser i den pediatriske gruppen.  5 N/A (ikke aktuelt): ingen tilfeller rapportert  6 “-”: ikke en identifisert bivirkning i denne indikasjonen | | | | |

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

*Anemi*

I fase 3‑studiene ved akutt (REACH2) og kronisk (REACH3) GvHD ble anemi (alle grader) rapportert hos 75,0 % og 68,6 % av pasientene, CTCAE grad 3 ble rapportert hos henholdsvis 47,7 % og 14,8 % av pasientene. Hos pediatriske pasienter med akutt og kronisk GvHD ble anemi (alle grader) rapportert hos 70,8 % og 49,1 % av pasientene, CTCAE grad 3 ble rapportert hos henholdsvis 45,8 % og 17,0 % av pasientene.

*Trombocytopeni*

I fase 3‑studien ved akutt GvHD (REACH2) ble grad 3 og 4 trombocytopeni observert hos henholdsvis 31,3 % og 47,7 % av pasientene. I fase 3‑studien ved kronisk GvHD (REACH3) var grad 3 og 4 trombocytopeni lavere (5,9 % og 10,7 %) enn ved akutt GvHD. Frekvensen av grad 3 (14,6 %) og 4 (22,4 %) trombocytopeni hos pediatriske pasienter med akutt GvHD var lavere enn i REACH2. Hos pediatriske pasienter med kronisk GvHD var trombocytopeni grad 3 og 4 lavere (7,7 % og 11,1 %) enn hos pediatriske pasienter med akutt GvHD.

*Nøytropeni*

I fase 3‑studien ved akutt GvHD (REACH2) ble grad 3 og 4 nøytropeni observert hos henholdsvis 17,9 % og 20,6 % av pasientene. I fase 3‑studien ved kronisk GvHD (REACH3) var grad 3 og 4 nøytropeni lavere (9,5 % og 6,7 %) enn ved akutt GvHD. Hos pediatriske pasienter var frekvensen av grad 3 og 4 nøytropeni henholdsvis 32,0 % og 22,0 % ved akutt GvHD og henholdsvis 17,3 % og 11,1 % ved kronisk GvHD.

*Blødning*

I den komparative perioden av fase 3-studien ved akutt GvHD (REACH2) ble blødningshendelser rapportert hos 25,0 % og 22,0 % av pasientene i henholdsvis ruksolitinib- og BTB-armene. Undergruppene av blødningshendelser var generelt like mellom behandlingsarmene: blåmerker (5,9 % i ruksolitinib‑ vs. 6,7 % i BTB-armen), gastrointestinale hendelser (9,2 % vs. 6,7 %) og andre blødningshendelser (13,2 % vs. 10,7 %). Intrakranielle blødningshendelser ble rapportert hos 0,7 % av pasientene i BTB-armen og hos ingen pasienter i ruksolitinib-armen. Hos pediatriske pasienter var frekvensen av blødningshendelser 23,5 %. Hendelser rapportert hos ≥ 5 % av pasientene var blærebetennelse og neseblødning (5,9 % hver). Ingen intrakranielle blødningshendelser ble rapportert hos pediatriske pasienter.

I den komparative perioden av fase 3-studien ved kronisk GvHD (REACH3) ble blødningshendelser rapportert hos 11,5 % og 14,6 % av pasientene i henholdsvis ruksolitinib- og BTB-armene. Undergruppene av blødningshendelser var generelt like mellom behandlingsarmene: blåmerker (4,2 % i ruksolitinib‑ vs. 2,5 % i BTB-armen), gastrointestinale hendelser (1,2 % vs. 3,2 %) og andre blødningshendelser (6,7 % vs. 10,1 %). Hos pediatriske pasienter var frekvensen av blødningshendelser 9,1 %. De rapporterte hendelsene var neseblødning, hematochezi, hematom, post-prosessuelle blødninger og hudblødninger (1,8 % hver). Ingen intrakranielle blødningshendelser ble rapportert hos pasienter med kronisk GvHD.

*Infeksjoner*

Under den *komparative perioden* i fase 3-studien ved akutt GvHD (REACH2) ble urinveisinfeksjoner rapportert hos 9,9 % (grad ≥ 3, 3,3 %) av pasientene i ruksolitinib-armen sammenlignet med 10,7 % (grad ≥ 3, 6,0 %) i BTB-armen. CMV‑infeksjoner ble rapportert hos 28,3 % (grad ≥ 3, 9,3 %) av pasientene i ruksolitinib-armen sammenlignet med 24,0 % (grad ≥ 3, 10,0 %) i BTB-armen. Sepsishendelser ble rapportert hos 12,5 % (grad ≥ 3, 11,1 %) av pasientene i ruksolitinib-armen sammenlignet med 8,7 % (grad ≥ 3, 6,0 %) i BTB-armen. BK‑virusinfeksjon ble kun rapportert i ruksolitinib-armen hos 3 pasienter med én grad 3 hendelse. Under *forlenget oppfølging* av pasienter behandlet med ruksolitinib, ble urinveisinfeksjoner rapportert hos 17,9 % (grad ≥ 3, 6,5 %) av pasientene og CMV‑infeksjoner ble rapportert hos 32,3 % (grad ≥ 3, 11,4 %) av pasientene. CMV‑infeksjon med organpåvirkning ble sett hos svært få pasienter; CMV‑kolitt, CMV‑enteritt og CMV‑gastrointestinal infeksjon av enhver grad ble rapportert hos henholdsvis fire, to og én pasient. Sepsishendelser, inkludert septisk sjokk, av enhver grad ble rapportert hos 25,4 % (grad ≥ 3, 21,9 %) av pasientene. Urinveisinfeksjoner og sepsis ble rapportert med lavere frekvens hos pediatriske pasienter med akutt GvHD (9,8 % hver) sammenlignet med voksne- og ungdomspasienter. CMV-infeksjoner ble rapportert hos 31,4 % av pediatriske pasienter (grad 3, 5,9 %).

Under den *komparative perioden* i fase 3-studien (REACH3) ved kronisk GvHD ble urinveisinfeksjoner rapportert hos 8,5 % (grad ≥ 3, 1,2 %) av pasientene i ruksolitinib-armen sammenlignet med 6,3 % (grad ≥ 3, 1,3 %) i BTB-armen. BK-virusinfeksjon ble rapportert hos 5,5 % (grad ≥ 3, 0,6 %) av pasientene i ruksolitinib-armen sammenlignet med 1,3 % i BTB-armen. CMV-infeksjoner ble rapportert hos 9,1 % (grad ≥ 3, 1,8 %) av pasientene i ruksolitinib-armen sammenlignet med 10,8 % (grad ≥ 3, 1,9 %) i BTB-armen. Sepsishendelser ble rapportert hos 2,4 % (grad ≥ 3, 2,4 %) av pasientene i ruksolitinib-armen sammenlignet med 6,3 % (grad ≥ 3, 5,7%) i BTB-armen. Under *forlenget oppfølging* av pasienter behandlet med ruksolitinib, ble urinveisinfeksjoner og BK-virusinfeksjoner rapportert hos henholdsvis 9,3 % (grad ≥ 3, 1,3 %) og 4,9 % (grad ≥ 3, 0,4 %) av pasientene. CMV‑infeksjoner og sepsishendelser ble rapportert hos henholdsvis 8,8 % (grad ≥ 3, 1,3 %) og 3,5 % (grad ≥ 3, 3,5 %) av pasientene. Hos pediatriske pasienter med kronisk GvHD ble urinveisinfeksjoner rapportert hos 5,5 % (grad 3, 1,8 %) av pasientene og BK-virusinfeksjon ble rapportert hos 1,8 % (ingen grad ≥ 3) av pasientene. CMV-infeksjoner forekom hos 7,3 % (ingen grad ≥ 3) av pasientene.

*Økt lipase*

I den *komparative perioden* i fase 3-studien (REACH2) ved akutt GvHD ble nye eller forverrede lipaseverdier rapportert hos 19,7 % av pasientene i ruksolitinib-armen sammenlignet med 12,5 % i BTB-armen. Tilsvarende økninger av grad 3 (3,1 % vs. 5,1 %) og grad 4 (0 % vs. 0,8 %) var like. Under *forlenget oppfølging* av pasienter behandlet med ruksolitinib ble økte lipaseverdier rapportert hos 32,2 % av pasientene. Grad 3 og 4 ble rapportert hos henholdsvis 8,7 % og 2,2 % av pasientene. Forhøyet lipase ble rapportert hos 20,4 % av pediatriske pasienter (grad 3 og 4: henholdsvis 8,5 % og 4,1 %).

I den *komparative perioden* i fase 3-studien ved kronisk GvHD (REACH3) ble nye eller forverrede lipaseverdier rapportert hos 32,1 % av pasientene i ruksolitinib-armen sammenlignet med 23,5 % i BTB-armen. Tilsvarende økninger av grad 3 (10,6 % vs. 6,2 %) og grad 4 (0,6 % vs. 0 %) var like. Under *forlenget oppfølging* av pasienter behandlet med ruksolitinib ble økte lipaseverdier rapportert hos 35,9 % av pasientene; grad 3 og 4 ble observert hos henholdsvis 9,5 % og 0,4 % av pasientene. Forhøyet lipase ble rapportert med lavere frekvens (20,4 %, grad 3 og 4: henholdsvis 3,8 % og 1,9 %) hos pediatriske pasienter.

Pediatriske pasienter

Totalt 106 pasienter i alderen 2 til < 18 år med GvHD ble analysert for sikkerhet: 51 pasienter (45 pasienter i REACH4 og 6 pasienter i REACH2) i akutte GvHD-studier og 55 pasienter (45 pasienter i REACH5 og 10 pasienter i REACH3) i de kroniske GvHD-studiene. Sikkerhetsprofilen observert hos pediatriske pasienter som fikk behandling med ruksolitinib, var lik den som ble observert hos voksne pasienter.

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](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**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: L01EJ01

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.

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 til 320 nM.

JAK-STAT‑signalveier er med på å regulere utviklingen, proliferasjon og aktiveringen av flere immuncelletyper som er viktige for GvHD‑patogenesen.

Farmakodynamiske effekter

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

Klinisk effekt og sikkerhet

To randomiserte åpne multisenterstudier i fase 3 undersøkte Jakavi hos pasienter i alderen 12 år og eldre med akutt GvHD (REACH2) og kronisk GvHD (REACH3) etter allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon (alloSCT) og utilstrekkelig respons på kortikosteroider og/eller andre systemiske behandlinger. Startdosen av Jakavi var 10 mg to ganger daglig.

*Akutt transplantat-mot-vert-sykdom*

I REACH2 ble 309 kortikosteroidrefraktære pasienter med grad II til IV av akutt GvHD randomisert 1:1 til Jakavi eller BTB. Pasientene ble stratifisert etter alvorlighetsgraden av akutt GvHD ved randomiseringstidspunktet. Graderingen av kortikosteroidrefraktæritet ble gjort når pasienter hadde progresjon etter minst 3 dager, ikke oppnådde respons etter 7 dager eller når nedtrapping av kortikosteroid hadde vært mislykket.

BTB ble valgt av utprøver for hver enkelt pasient og inkluderte antitymocyttglobulin (ATG), ekstrakorporal fotoferese (ECP), mesenkymale stromale celler (MSC), lavdose metotreksat (MTX), mykofenolatmofetil (MMF), mTOR-hemmere (everolimus eller sirolimus), etanercept eller infliksimab.

I tillegg til Jakavi eller BTB kunne pasienter ha fått standard støttebehandling for allogen stamcelletransplantasjon, inkludert antiinfektive legemidler og transfusjonsstøtte. Ruksolitinib ble lagt til ved fortsatt bruk av kortikosteroider og/eller kalsineurinhemmere som ciklosporin eller takrolimus og/eller topikal eller inhalert kortikosteroidbehandling i henhold til institusjonelle retningslinjer.

Pasienter som hadde fått én tidligere systemisk behandling bortsett fra kortikosteroider og kalsineurinhemmere mot akutt GvHD var kvalifisert for inkludering i studien. I tillegg til kortikosteroider og kalsineurinhemmere ble det kun tillatt å fortsette med tidligere systemiske legemidler mot akutt GvHD hvis det ble brukt som profylakse mot akutt GvHD (dvs. startet før diagnosen akutt GvHD) i henhold til vanlig medisinsk praksis.

Pasienter som fikk BTB, kunne krysse over til ruksolitinib etter dag 28 hvis de oppfylte følgende kriterier:

* Definisjon av primær endepunktsrespons ikke møtt (fullstendig respons [CR] eller delvis respons [PR]) på dag 28; ELLER
* Mistet responsen i ettertid og oppfylte kriteriene for progresjon, blandet respons eller ingen respons, noe som nødvendiggjorde ny ytterligere systemisk immunsuppressiv behandling for akutt GvHD, OG
* Ingen tegn eller symptomer på kronisk GvHD.

Nedtrapping av Jakavi ble tillatt etter dag 56 for pasienter med behandlingsrespons.

Demografi og sykdomskarakteristika ved baseline var balansert mellom de to behandlingsarmene. Medianalderen var 54 år (variasjon 12 til 73 år). Studien inkluderte 2,9 % ungdom, 59,2 % menn og 68,9 % hvite pasienter. Flertallet av de inkluderte pasientene hadde ondartet underliggende sykdom.

Alvorlighetsgraden av akutt GvHD var grad II hos 34 % og 34 %, grad III hos 46 % og 47 % og grad IV hos 20 % og 19 % i henholdsvis Jakavi- og BTB-armen.

Årsakene til pasientenes utilstrekkelige respons på kortikosteroider i Jakavi- og BTB-armene var: i) svikt i å oppnå respons etter 7 dagers kortikosteroidbehandling (henholdsvis 46,8 % og 40,6 %), ii) svikt i nedtrapping av kortikosteroid (henholdsvis 30,5 % og 31,6 %) eller iii) sykdomsprogresjon etter 3 dagers behandling (henholdsvis 22,7 % og 27,7 %).

De vanligste organene affisert av akutt GvHD blant alle pasienter, var hud (54,0 %) og nedre mage-tarmkanal (68,3 %). Flere pasienter i Jakavi-armen hadde akutt GvHD som affiserte hud (60,4 %) og lever (23,4 %) sammenlignet med BTB-armen (hud: 47,7 % og lever: 16,1 %).

De hyppigst tidligere brukte systemiske akutte GvHD‑behandlingene var kortikosteroider sammen med kalsineurinhemmere (49,4 % i Jakavi-armen og 49,0 % i BTB-armen).

Det primære endepunktet var den totale responsraten (ORR) på dag 28, definert som andelen pasienter i hver arm med en fullstendig respons (CR) eller en delvis respons (PR) uten behov for ytterligere systemiske behandlinger for en tidligere progresjon, blandet respons eller ikke respons basert på utprøvers vurdering etter kriteriene til Harris et al. (2016).

Det viktigste sekundære endepunktet var andelen pasienter som oppnådde en CR eller PR på dag 28 og opprettholdt en CR eller PR på dag 56.

REACH2 nådde sitt primære mål. ORR på dag 28 av behandlingen var høyere i Jakavi-armen (62,3 %) sammenlignet med BTB-armen (39,4 %). Det var en statistisk signifikant forskjell mellom behandlingsarmene (stratifisert Cochrane-Mantel-Haenszel‑test p < 0,0001, tosidig, OR: 2,64; 95 % KI: 1,65, 4,22).

Det var også en høyere andel fullstendige respondere i Jakavi-armen (34,4 %) sammenlignet med BTB-armen (19,4 %).

ORR ved dag 28 var 76 % for grad II GvHD, 56 % for grad III GvHD og 53 % for grad IV GvHD i Jakavi-armen, og 51 % for grad II GvHD, 38 % for grad III GvHD og 23 % for grad IV GvHD i BTB-armen.

Blant de som ikke hadde respondert ved dag 28 i Jakavi- og BTB-armene, hadde henholdsvis 2,6 % og 8,4 % sykdomsprogresjon.

De samlede resultatene er presentert i tabell 6.

**Tabell 6 Total responsrate ved dag 28 i REACH2**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Jakavi**  **N = 154** | | **BTB**  **N = 155** | |
|  | **n (%)** | **95 % KI** | **n (%)** | **95 % KI** |
| Total respons | 96 (62,3) | 54,2, 70,0 | 61 (39,4) | 31,6, 47,5 |
| OR (95 % KI) | 2,64 (1,65, 4,22) | | | |
| p-verdi (tosidig) | p < 0,0001 | | | |
| Fullstendig respons | 53 (34,4) | | 30 (19,4) | |
| Delvis respons | 43 (27,9) | | 31 (20,0) | |

Studien møtte det viktigste sekundære endepunktet basert på primærdataanalysen. Vedvarende ORR på dag 56 var 39,6 % (95 % KI: 31,8, 47,8) i Jakavi-armen og 21,9 % (95 % KI: 15,7, 29,3) i BTB-armen. Det var en statistisk signifikant forskjell mellom de to behandlingsarmene (OR: 2,38; 95 % KI: 1,43, 3,94; p = 0,0007). Andelen pasienter med CR var 26,6 % i Jakavi-armen mot 16,1 % i BTB-armen. Totalt sett krysset 49 pasienter (31,6 %) opprinnelig randomisert til BTB-armen over til Jakavi-armen.

*Kronisk transplantat-mot-vert-sykdom*

I REACH3 ble 329 moderate eller alvorlige kortikosteroidrefraktære pasienter med kronisk GvHD randomisert 1:1 til Jakavi eller BTB. Pasientene ble stratifisert etter alvorlighetsgraden av kronisk GvHD ved randomiseringstidspunktet. Kortikosteroidrefraktæritet ble bestemt når pasienter hadde manglende respons eller sykdomsprogresjon etter 7 dager, eller hadde vedvarende sykdom i 4 uker eller mislykket nedtrapping av kortikosteroid to ganger.

BTB ble valgt av utprøver for hver enkelt pasient og inkluderte ekstrakorporal fotoferese (ECP), lavdose metotreksat (MTX), mykofenolatmofetil (MMF), mTOR-hemmere (everolimus eller sirolimus), infliksimab, rituksimab, pentostatin, imatinib eller ibrutinib.

I tillegg til Jakavi eller BTB kunne pasienter ha fått standard støttebehandling for allogen stamcelletransplantasjon, inkludert antiinfektive legemidler og transfusjonsstøtte. Det var tillatt med fortsatt bruk av kortikosteroider og kalsineurinhemmere som ciklosporin eller takrolimus og topikal eller inhalert kortikosteroidbehandling i henhold til institusjonelle retningslinjer.

Pasienter som hadde fått én tidligere systemisk behandling bortsett fra kortikosteroider og/eller kalsineurinhemmere mot kronisk GvHD var kvalifisert for inkludering i studien. I tillegg til kortikosteroider og kalsineurinhemmere ble det kun tillatt å fortsette med tidligere systemisk legemiddel mot kronisk GvHD hvis det ble brukt som profylakse mot kronisk GvHD (dvs. startet før diagnosen kronisk GvHD‑diagnosen) i henhold til vanlig medisinsk praksis.

Pasienter som fikk BTB, kunne krysse over til ruksolitinib på dag 169 og senere på grunn av sykdomsprogresjon, blandet respons eller uendret respons, toksisitet i forbindelse med BTB eller på grunn av oppblussing av kronisk GvHD.

Effekten hos pasienter som går fra aktiv akutt GvHD til kronisk GvHD uten nedtrapping av kortikosteroider og eventuell systemisk behandling er ukjent. Effekten ved akutt eller kronisk GvHD etter lymfocyttinfusjon fra donor («donor lymphocyte infusion», DLI) og hos pasienter som ikke tålte steroidbehandling, er ukjent.

Nedtrapping av Jakavi var tillatt etter dag 169.

Demografi og sykdomskarakteristika ved baseline var balansert mellom de to behandlingsarmene. Medianalderen var 49 år (variasjon 12 til 76 år). Studien inkluderte 3,6 % ungdom, 61,1 % menn og 75,4 % hvite pasienter. Flertallet av de registrerte pasientene hadde ondartet underliggende sykdom.

Alvorlighetsgraden ved diagnosen av kortikosteroidrefraktær kronisk GvHD var balansert mellom Jakavi- og BTB-armene, med henholdsvis 41 % og 45 % moderat og 59 % og 55 % alvorlig.

Pasienters utilstrekkelige respons på kortikosteroider i Jakavi- og BTB-armene var karakterisert av i) manglende respons eller sykdomsprogresjon etter kortikosteroidbehandling i minst 7 dager med 1 mg/kg/dag prednisonekvivalenter (henholdsvis 37,6 % og 44,5 %), ii) vedvarende sykdom etter 4 uker ved 0,5 mg/kg/dag (35,2 % og 25,6 %) eller iii) avhengighet av kortikosteroid (henholdsvis 27,3 % og 29,9 %).

Blant alle pasienter hadde 73 % og 45 % henholdsvis hud‑ og lungeaffeksjon i Jakavi-armen sammenlignet med 69 % og 41 % i BTB-armen.

De hyppigst tidligere brukte systemiske kronisk GvHD-behandlingene var kun kortikosteroider (43 % i Jakavi-armen og 49 % i BTB-armen) og kortikosteroider sammen med kalsineurinhemmere (41 % pasienter i Jakavi-armen og 42 % i BTB-armen).

Det primære endepunktet var ORR på dag 169, definert som andelen pasienter i hver arm med en CR eller en PR uten behov for ytterligere systemiske behandlinger for en tidligere progresjon, blandet respons eller ikke respons basert på utprøvers vurdering i henhold til National Institutes of Health (NIH)‑kriterier.

Et viktig sekundært endepunkt var sviktfri overlevelse (FFS) som er et sammensatt tid‑til‑hendelse-endepunkt som innlemmer den tidligste av følgende hendelser: i) tilbakefall til underliggende sykdom eller død på grunn av underliggende sykdom, ii) dødsfall uten tilbakefall eller iii) tillegg eller oppstart av annen systemisk behandling mot kronisk GvHD.

REACH3 nådde sitt primære mål. På tidspunktet for primæranalysen (data cut-off‑dato: 8. mai 2020) var ORR ved uke 24 høyere i Jakavi-armen (49,7 %) sammenlignet med BTB-armen (25,6 %). Det var en statistisk signifikant forskjell mellom behandlingsarmene (stratifisert Cochrane-Mantel-Haenszel-test p < 0,0001, tosidig, OR: 2,99; 95 % KI: 1,86, 4,80). Resultatene er presentert i tabell 7.

Blant de som ikke hadde respondert ved dag 169 i Jakavi- og BTB-armene, hadde henholdsvis 2,4 % og 12,8 % sykdomsprogresjon.

**Tabell 7 Total responsrate ved dag 169 i REACH3**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Jakavi**  **N = 165** | | **BTB**  **N = 164** | |
|  | **n (%)** | **95 % KI** | **n (%)** | **95 % KI** |
| Total respons | 82 (49,7) | 41,8, 57,6 | 42 (25,6) | 19,1, 33,0 |
| OR (95 % KI) | 2,99 (1,86, 4,80) | | | |
| p-verdi (tosidig) | p < 0,0001 | | | |
| Fullstendig respons | 11 (6,7) | | 5 (3,0) | |
| Delvis respons | 71 (43,0) | | 37 (22,6) | |

Det viktige sekundære endepunktet, FFS, viste en statistisk signifikant risikoreduksjon på 63 % av Jakavi versus BTB (HR: 0,370; 95 % KI: 0,268, 0,510, p < 0,0001). På den 6. måned var flertallet av FFS-hendelsene ”tillegg eller initiering av en annen systemisk behandling for kronisk GvHD” (sannsynligheten for denne hendelsen var 13,4 % vs. 48,5 % for henholdsvis Jakavi- og BTB-armene). Resultatene for ”tilbakefall av underliggende sykdom” og dødsfall uten tilbakefall (non-relapse mortality, NRM) var 2,46 % vs. 2,57 % og 9,19 % vs. 4,46 %, i henholdsvis Jakavi- og BTB-armen. Det ble ikke observert noen forskjell i kumulativ forekomst mellom behandlingsarmene ved fokus på kun NRM.

Pediatrisk populasjon

Hos pediatriske pasienter over 2 år med GvHD støttes sikkerhet og effekt av Jakavi med resultater fra de randomiserte fase 3‑studiene REACH2 og REACH3 og fra de åpne enarmede fase 2-studiene REACH4 og REACH5 (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk). Studiedesignet til de enarmede studiene isolerer ikke bidraget fra ruksolitinib til den totale effekten.

*Akutt transplantat-mot-vert-sykdom*

I REACH4 ble 45 pediatriske pasienter med grad II til IV akutt GvHD behandlet med Jakavi og kortikosteroider +/- kalsineurinhemmere for å vurdere sikkerheten, effekten og farmakokinetikken til Jakavi. Pasientene ble inkludert i fire grupper basert på alder (gruppe 1 [≥ 12 år til < 18 år, N=18], gruppe 2 [≥ 6 år til < 12 år, N=12], gruppe 3 [≥ 2 år til < 6 år, N=15] og gruppe 4 [≥ 28 dager til < 2 år, N=0]). Dosene som ble testet var 10 mg to ganger daglig for gruppe 1, 5 mg to ganger daglig for gruppe 2 og 4 mg/m2 to ganger daglig for gruppe 3 og pasientene ble behandlet i 24 uker eller inntil seponering. Jakavi ble administrert enten som en 5 mg tablett eller en kapsel / mikstur for pediatriske pasienter < 12 år.

Pasientene ble inkludert med enten kortikosteroidrefraktær eller behandlingsnaiv sykdomsstatus. Pasientene ble ansett som kortikosteroidrefraktære i henhold til institusjonelle kriterier eller i henhold til legebeslutning i tilfelle institusjonskriterier ikke var tilgjengelige og fikk ikke ha mer enn én ekstra systemisk behandling for akutt GvHD i tillegg til kortikosteroider. Pasientene ble ansett som behandlingsnaive dersom de ikke hadde fått noen tidligere systemisk behandling for akutt GvHD (bortsett fra maksimalt 72 timer før systemisk kortikosteroidbehandling med metylprednisolon eller tilsvarende etter utbruddet av akutt GvHD). I tillegg til Jakavi ble pasientene behandlet med systemiske kortikosteroider og / eller CNI (ciklosporin eller takrolimus), og topikale kortikosteroidbehandlinger ble også tillatt i henhold til institusjonelle retningslinjer. I REACH4 fikk 40 pasienter (88,9 %) samtidig CNI. Pasientene kunne også ha mottatt standard støttebehandling for allogen stamcelletransplantasjon, inkludert anti-infeksjonsmedisiner og transfusjonsstøtte. Jakavi skulle seponeres i tilfelle manglende respons på akutt GvHD-behandling på dag 28.

Nedtrapping av Jakavi var tillatt etter dag 56.

Mannlige og kvinnelige pasienter utgjorde henholdsvis 62,2 % (n=28) og 37,8 % (n=17) av pasientene. Totalt hadde 27 pasienter (60,0 %) underliggende malignitet, oftest leukemi (26 pasienter, 57,8 %). Blant de 45 pediatriske pasientene som ble inkludert i REACH4, hadde 13 (28,9 %) behandlingsnaiv akutt GvHD og 32 (71,1 %) hadde kortikosteroidrefraktær akutt GvHD. Ved baseline hadde 64,4 % av pasientene grad II, 26,7 % grad III og 8,9 % grad IV akutt GvHD.

Den totale responsraten (ORR) på dag 28 (viktigste primære endepunkt) i REACH4 var 84,4 % (90 % KI: 72,8, 92,5) hos alle pasienter, med CR hos 48,9 % av pasientene og PR hos 35,6 % av pasientene. Når det gjelder status før behandling, var ORR på dag 28 90,6 % hos kortikosteroidrefraktære (SR)-pasienter.

Frekvensen av varig ORR på dag 56 (viktigste sekundære endepunkt) målt ved andelen pasienter som oppnådde en CR eller PR på dag 28 og opprettholdt en CR eller PR på dag 56) var 66,7 % hos alle REACH4-pasienter og 68,8 % hos SR-pasienter.

*Kronisk transplantat-mot-vert-sykdom*

I REACH5 ble 45 pediatriske pasienter med moderat eller alvorlig kronisk GvHD behandlet med Jakavi kombinert med kortikosteroider +/- kalsineurinhemmere for å vurdere sikkerhet, effekt og farmakokinetikk av Jakavi-behandling. Pasientene ble inkludert i fire grupper basert på alder (gruppe 1 [≥ 12 år til < 18 år, N=22], gruppe 2 [≥ 6 år til < 12 år, N=16], gruppe 3 [≥ 2 år til < 6 år, N=7] og gruppe 4 [≥ 28 dager til < 2 år, N=0]). Dosene som ble testet var 10 mg to ganger daglig for gruppe 1, 5 mg to ganger daglig for gruppe 2 og 4 mg/m2 to ganger daglig for gruppe 3 og pasientene ble behandlet i 39 sykluser / 156 uker eller inntil seponering. Jakavi ble administrert enten som en 5 mg tablett eller en mikstur for pediatriske pasienter < 12 år.

Pasienter ble inkludert med enten kortikosteroidrefraktær eller behandlingsnaiv sykdomsstatus. Pasienter ble ansett som kortikosteroidrefraktære i henhold til institusjonelle kriterier eller i henhold til legebeslutning i tilfelle institusjonskriterier ikke var tilgjengelige og kunne ha mottatt ytterligere systemisk behandling for kronisk GvHD i tillegg til kortikosteroider. Pasienter ble ansett som behandlingsnaive dersom de ikke hadde fått noen tidligere systemisk behandling for kronisk GvHD (bortsett fra maksimalt 72 timer før systemisk kortikosteroidbehandling med metylprednisolon eller tilsvarende etter utbruddet av kronisk GvHD). I tillegg til Jakavi kunne pasientene fortsatte få systemiske kortikosteroider og / eller CNI (ciklosporin eller takrolimus) og topikale kortikosteroidbehandlinger i henhold til institusjonelle retningslinjer. I REACH5 fikk 23 pasienter (51,1 %) CNI samtidig. Pasientene kunne også ha mottatt standard støttebehandling for allogen stamcelletransplantasjon, inkludert anti-infeksjonsmedisiner og transfusjonsstøtte. Jakavi skulle seponeres i tilfelle manglende respons på kronisk GvHD-behandling ved dag 169.

Gradvis redusert inntak av Jakavi ble tillatt etter dag 169.

Mannlige og kvinnelige pasienter utgjorde henholdsvis 64,4 % (n=29) og 35,6 % (n=16) av pasientene, med 30 pasienter (66,7 %) med pre-transplantasjonssykdomshistorikk med underliggende malignitet, oftest leukemi (27 pasienter, 60 %).

Blant de 45 pediatriske pasientene som ble inkluderte i REACH5, var 17 (37,8 %) behandlingsnaive kroniske GvHD-pasienter og 28 (62,2 %) SR-kroniske GvHD-pasienter. Sykdommen var alvorlig hos 62,2 % av pasientene og moderat hos 37,8 % av pasientene. 31 (68,9 %) pasienter hadde hudpåvirkning, 18 (40 %) hadde munnpåvirkning og 14 (31,1 %) hadde lungepåvirkning.

ORR ved dag 169 (primært effektendepunkt) var 40 % (90 % KI: 27,7, 53,3) hos alle REACH5 pediatriske pasienter, og 39,3 % hos SR-pasienter.

**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 (Cmax) 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 Cmax og total eksponering (AUC) øker proporsjonalt i et enkeltdose-intervall fra 5 til 200 mg. Det var ingen klinisk relevant forandring i farmakokinetikken til ruksolitinib ved administrering sammen med et fettrikt måltid. Gjennomsnittlig Cmax 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 67,5 liter hos ungdom og voksne med akutt GvHD og 60,9 liter hos ungdom og voksne med kronisk GvHD. Gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved stabil tilstand er omtrent 30 liter hos pediatriske pasienter med akutt eller kronisk GvHD og med et kroppsoverflateareal (BSA) under 1 m2. 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 var ingen åpenbar sammenheng mellom oral clearance og kjønn, alder og etnisitet, basert på en populasjonsfarmakokinetisk undersøkelse hos GvHD pasienter.

*Pediatrisk populasjon*

Som hos voksne pasienter med GvHD, ble ruksolitinib raskt absorbert etter oral administrering hos pediatriske pasienter med GvHD. Dosering til barn mellom 6 og 11 år med 5 mg to ganger daglig oppnådde sammenlignbar eksponering med en dose på 10 mg to ganger daglig hos ungdom og voksne med akutt og kronisk GvHD, noe som bekrefter eksponeringstilnærming implementert som en del av ekstrapoleringsforutsetningen. Hos barn mellom 2 og 5 år med akutt og kronisk GvHD foreslo eksponeringstilnærmingen en dose på 8 mg/m2 to ganger daglig.

Ruksolitinib er ikke undersøkt hos pediatriske pasienter med akutt eller kronisk GvHD under 2 år, derfor har modellering som tar hensyn til aldersrelaterte aspekter hos yngre pasienter blitt brukt for å forutsi eksponeringen hos disse pasientene, basert på data fra voksne pasienter.

Basert på en sammenslått farmakokinetisk analyse hos pediatriske pasienter med akutt eller kronisk GvHD, ble clearance av ruksolitinib redusert med synkende BSA. Clearance var 10,4 l/t hos ungdommer og voksne med akutt GvHD og 7,8 l/t hos ungdommer og voksne med kronisk GvHD, med 49 % interindividuell variasjon. Hos pediatriske pasienter med akutt eller kronisk GvHD og med en BSA under 1 m2, var clearance mellom 6,5 og 7 l/t. Etter å ha korrigert for BSA-effekten, hadde ikke andre demografiske faktorer som alder, kroppsvekt og kroppsmasseindeks klinisk signifikante effekter på eksponeringen av ruksolitinib.

*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.

*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 til 5,0 timer mot 2,8 timer). En dosereduksjon på ca. 50 % er anbefalt for pasienter med MF og PV med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Startdosen av ruksolitinib skal reduseres med 50 % hos GvHD‑pasienter med nedsatt leverfunksjon som ikke er relatert til GvHD.

**5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Ruksolitinib har blitt vurdert i studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet og reproduksjonstoksisitet 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. Toleransemarginen (basert på ubundet Cmax) 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 resultatetene 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 Hjelpestoffer**

Propylenglykol (E 1520)

Vannfri sitronsyre

Metylparahydroksybenzoat (E 218)

Propylparahydroksybenzoat (E 216)

Sukralose (E 955)

Jordbærsmak

Sterilt vann

**6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

**6.3 Holdbarhet**

2 år

Brukes innen 60 dager etter åpning.

**6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**6.5 Emballasje (type og innhold)**

Jakavi mikstur, oppløsning er tilgjengelig på 70 ml ravgule glassflasker med en hvit barnesikker skrukork av polypropylen. Pakningene inneholder én flaske med 60 ml mikstur, oppløsning, to 1 ml oralsprøyter og én polypropylen press-inn flaskeadapter med lav tetthet. Oralsprøytene er utstyrt med stempel O-ringer med 0,1 ml graderingsmerker.

**6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

EU/1/12/773/017

**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) <https://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 tilvirkere ansvarlig for batch release

Tablett

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Spania

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovškova ulica 57

1000 Ljubljana

Slovenia

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

90429 Nürnberg

Tyskland

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nürnberg

Tyskland

Mikstur, oppløsning

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Spania

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

90429 Nürnberg

Tyskland

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nürnberg

Tyskland

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-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) 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 legemiddelovervåkning 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 (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**

**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

**A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**ESKE 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 -VEI(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**

EXP

**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/1/12/773/004 | 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 YTRE EMBALLASJE**

**YTTERESKE 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 -VEI(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**

EXP

**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 YTRE EMBALLASJE**

**DELPAKNING AV 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

56 tabletter. Delpakning av multipakning. Selges ikke separat.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(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**

EXP

**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**

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

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**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

C:\Users\RITCHCA1\AppData\Local\Temp\SNAGHTML74f38.PNG

C:\Users\RITCHCA1\AppData\Local\Temp\SNAGHTMLc7a9b.PNG

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**ESKE 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 -VEI(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**

EXP

**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/1/12/773/014 | 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 YTRE EMBALLASJE**

**YTTERESKE 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 -VEI(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**

EXP

**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 YTRE EMBALLASJE**

**DELPAKNING AV 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

56 tabletter. Delpakning av multipakning. Selges ikke separat.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(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**

EXP

**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**

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

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Jakavi 10 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

C:\Users\RITCHCA1\AppData\Local\Temp\SNAGHTML74f38.PNG

C:\Users\RITCHCA1\AppData\Local\Temp\SNAGHTMLc7a9b.PNG

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**ESKE 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 -VEI(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**

EXP

**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/1/12/773/007 | 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 YTRE EMBALLASJE**

**YTTERESKE FOR MULTIPAKNING**

**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

Multipakning: 168 (3 pakninger med 56) tabletter.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(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**

EXP

**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

**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 YTRE EMBALLASJE**

**DELPAKNING AV MULTIPAKNING**

**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

56 tabletter. Delpakning av multipakning. Selges ikke separat.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(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**

EXP

**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

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

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

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Jakavi 15 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

C:\Users\RITCHCA1\AppData\Local\Temp\SNAGHTML74f38.PNG

C:\Users\RITCHCA1\AppData\Local\Temp\SNAGHTMLc7a9b.PNG

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**ESKE 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 -VEI(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**

EXP

**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 YTRE EMBALLASJE**

**YTTERESKE 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 -VEI(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**

EXP

**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/1/12/773/012 | 168 tabletter (3x56) |

**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 YTRE EMBALLASJE**

**DELPAKNING AV 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

56 tabletter. Delpakning av multipakning. Selges ikke separat.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(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**

EXP

**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

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

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

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Jakavi 20 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

C:\Users\RITCHCA1\AppData\Local\Temp\SNAGHTML74f38.PNG

C:\Users\RITCHCA1\AppData\Local\Temp\SNAGHTMLc7a9b.PNG

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**ESKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Jakavi 5 mg/ml mikstur, oppløsning

ruxolitinib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver ml oppløsning inneholder 5 mg ruksolitinib (som fosfat).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder propylenglykol, E 216 og E 218.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Mikstur, oppløsning

1 flaske med 60 ml mikstur, oppløsning + 2 oralsprøyter + flaskeadapter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(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**

EXP

Brukes innen 60 dager etter åpning.

**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**

|  |  |
| --- | --- |
| EU/1/12/773/017 | 1 flaske + 2 oralsprøyter + press-inn flaskeadapter |

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Jakavi 5 mg/ml

**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 YTRE EMBALLASJE**

**FLASKEETIKETT**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Jakavi 5 mg/ml mikstur, oppløsning

ruxolitinib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver ml oppløsning inneholder 5 mg ruksolitinib (som fosfat).

**3.** **LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder propylenglykol, E 216 og E 218.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Mikstur, oppløsning

60 ml

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

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**

EXP

Åpnet:

Brukes innen 60 dager etter åpning.

**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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

|  |  |
| --- | --- |
| EU/1/12/773/017 | 1 flaske + 2 oralsprøyter + press-inn flaskeadapter |

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

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

**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.**

1. Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
2. Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
3. 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.
4. Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.
5. Informasjonen i dette pakningsvedlegg er for deg eller ditt barn – men i pakningsvedlegget står det bare "du".

**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 voksne pasienter med polycytemia vera som ikke har effekt av eller ikke tåler hydroksyurea.

Jakavi brukes også til å behandle:

- barn som er 28 dager og eldre, og voksne med akutt transplantat‑mot‑vert‑sykdom (GvHD).

- barn som er 6 måneder og eldre, og voksne med kronisk GvHD.

Det finnes to typer GvHD: en tidlig type, kalt akutt GvHD, kommer vanligvis like etter transplantasjonen og kan påvirke hud, lever og mage-tarmkanalen. Den andre typen, kalt kronisk GvHD, kommer senere, vanligvis uker til måneder etter transplantasjonen. Nesten alle organer kan bli påvirket av kronisk GvHD.

**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.

Transplantat‑mot‑vert‑sykdom er en komplikasjon som oppstår etter transplantasjon. Det oppstår når spesifikke celler (T-celler) fra donoren (f.eks. benmarg) ikke gjenkjenner vertscellene/‑organene og angriper dem. Ved å selektivt blokkere enzymer kalt Janus-Assosierte Kinaser (JAK1 og JAK2) reduserer Jakavi tegn og symptomer på akutte og kroniske former for transplantat‑mot‑vert‑sykdom. Dette fører til sykdomsforbedring og at de transplanterte cellene overlever.

Snakk 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 (se avsnitt 2 «Graviditet, amming og prevensjonsmetoder»).

**Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk 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.
* 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.
* du har eller noen gang har hatt hepatitt B
* du har problemer med nyrene eller dersom du har eller har hatt problemer med leveren siden legen din kan være nødt til å forskrive en annen dose av Jakavi.
* du har hatt kreft, spesielt hudkreft.
* du har eller har hatt hjerteproblemer.
* du er 65 år eller eldre. Pasienter i alderen 65 år og eldre kan ha økt risiko for hjerteproblemer, inkludert hjerteinfarkt og enkelte typer kreft.
* du røyker eller har røykt tidligere.

Snakk med lege eller apotek under behandling med Jakavi dersom:

* du opplever feber, frysninger eller andre symptomer på infeksjoner.
* du opplever kronisk hoste med blodfarget slim, feber, nattesvetting og vekttap (dette kan være symptomer på tuberkulose).
* 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.
* du utvikler smertefullt hudutslett med blemmer (dette er tegn på helvetesild).
* du får forandringer i huden. Dette kan kreve videre observasjon fordi visse typer hudkreft (ikke-melanom) har vært rapportert.
* du opplever plutselig kortpustethet eller pustevansker, brystsmerter eller smerter i øvre del av ryggen, hevelse i benet eller armen, smerter eller ømhet i bena, rødhet eller misfarging i benet eller armen, da kan dette være tegn på blodpropp i venene.

**Barn og ungdom**

Dette legemidlet er ikke beregnet til bruk hos barn og ungdom som er under 18 år som har myelofibrose eller polycytemia vera siden det ikke er gjort studier i denne aldersgruppen.

Jakavi kan brukes til å behandle transplantat‑mot‑vert‑sykdom hos pasienter som er 28 dager og eldre.

**Andre legemidler og Jakavi**

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

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:

* enkelte legemidler som brukes til å behandle infeksjoner:
  + legemidler som brukes til å behandle soppinfeksjoner (som f.eks. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol flukonazol og vorikonazol)
  + antibiotika som brukes til å behandle enkelte typer bakterielle infeksjoner (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).
* et legemiddel som brukes til å behandle depresjon (nefazodon).
* legemidler som brukes til å behandle høyt blodtrykk og tetthet, tyngde eller smerte i brystet (kronisk angina pectoris) (mibefradil eller diltiazem).
* et legemiddel som brukes for å behandle halsbrann (cimetidin).
* et legemiddel som brukes til å behandle hjertesykdom (avasimib).
* legemidler som brukes til å forhindre kramper eller anfall (fenytoin, karbamazepin eller fenobarbital og andre anti-epileptika).
* legemidler som brukes til å behandle tuberkulose (TB) (rifabutin eller rifampicin).
* et naturlegemiddel som brukes mot depresjon (johannesurt (prikkperikum, *Hypericum perforatum*)).

Kontakt lege hvis du er usikker.

**Graviditet, amming og prevensjon**

*Graviditet*

* Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
* Du må ikke ta Jakavi under graviditet (se avsnitt 2 «Bruk ikke Jakavi»).

*Amming*

- Du må ikke amme mens du bruker Jakavi (se avsnitt 2 «Bruk ikke Jakavi»). Spør legen din om råd.

*Prevensjon*

- Bruk av Jakavi er ikke anbefalt for kvinner som kan bli gravide og ikke bruker prevensjon. Snakk med lege om bruk av passende prevensjon for å unngå å bli gravid under behandling med Jakavi.

Kontakt legen din dersom du bruker Jakavi og du blir 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 og natrium**

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

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

**3. Hvordan du bruker Jakavi**

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

Før du starter behandling med Jakavi og under behandlingen, vil legen din ta blodprøver for å finne den beste dosen, for å se hvordan du reagerer på behandlingen og om Jakavi har en uønsket effekt. Legen din må kanskje justere dosen eller stoppe behandlingen. Legen din vil nøye sjekke om du har noen tegn eller symptomer på infeksjon før oppstart og under behandlingen med Jakavi.

**Myelofibrose**

* Voksne: Anbefalt startdose er 5 til 20 mg to ganger daglig. Den maksimale dosen er 25 mg to ganger daglig.

**Polycytemia vera**

* Voksne: Anbefalt dose er 10 mg to ganger daglig. Den maksimale dosen er 25 mg to ganger daglig.

**Akutt og kronisk** **transplantat-mot-vert-sykdom**

* Barn fra 6 år opptil 12 år: anbefalt startdose er 5 mg to ganger daglig.
* Barn 12 år og eldre samt voksne: anbefalt startdose er 10 mg to ganger daglig.

En mikstur er tilgjengelig hvis du har problemer med å svelge hele tabletten og for barn under 6 år.

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

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

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

**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 skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

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.

**Myelofibrose og polycytemia vera**

**Enkelte bivirkninger kan være alvorlige**

**Søk medisinsk hjelp umiddelbart før du tar neste planlagte dose hvis du opplever følgende alvorlige bivirkninger:**

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

* symptomer på blødninger i mage eller tarm, slik som svart eller blodig avføring eller blodig oppkast
* uventede blåmerker og/eller blødninger, unormal tretthet, kortpustethet under trening eller ved hvile, unormalt blek hud eller hyppige infeksjoner (mulige tegn på blodsykdommer)
* smertefullt hudutslett med blemmer (mulige symptomer på helvetesild (*herpes zoster*))

- feber, frysninger eller andre symptomer på infeksjoner

* lavt antall røde blodceller (*anemi/blodmangel*), lavt antall hvite blodceller (*nøytropeni*) eller lavt antall blodplater (*trombocytopeni*)

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

**Andre bivirkninger**

Andre mulige bivirkninger inkluderer de som er oppført nedenfor. Hvis du opplever disse bivirkningene, snakk med legen eller apoteket.

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, brystsmerter 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 opptil 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)

**Transplantat‑mot‑vert‑sykdom («graft versus host disease», GvHD)**

**Enkelte bivirkninger kan være alvorlige**

**Søk medisinsk hjelp umiddelbart før du tar neste planlagte dose hvis du opplever følgende alvorlige bivirkninger:**

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

* tegn på infeksjoner med feber:
* muskelsmerte, rødhet i huden, og/eller vansker med å puste (*cytomegalovirusinfeksjon)*
* smerte ved urinering (urinveisinfeksjon)
* rask puls, forvirring og kortpustethet (sepsis, som er en reaksjon på en infeksjon som fører til utbredt betennelse)
* hyppige infeksjoner, feber, frysninger, sår hals eller sår i munnen
* spontane blødninger eller blåmerker - mulige symptomer på trombocytopeni, som forårsakes av for lavt antall blodplater

**Andre bivirkninger**

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

* hodepine
* høyt blodtrykk (*hypertensjon*)
* unormale resultat på blodprøver, inkludert:
* høyt nivå av lipase og/eller amylase
* høyt kolesterolnivå
* unormal leverfunksjon
* økt nivå av et muskelenzym (økt kreatinfosfokinase i blodet)
* økt nivå av kreatinin, et enzym som kan indikere at nyrene dine ikke fungerer som de skal
* lave tall for alle tre typer av blodceller - røde blodceller, hvite blodceller og blodplater (*pancytopeni*)
* kvalme
* tretthet, fatigue, blek hud - mulige symptomer på anemi som er forårsaket av lavt nivå av røde blodlegemer

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

* feber, muskelsmerte, smerte eller problemer med vannlating, tåkesyn, hoste, forkjølelse eller vansker med å puste - mulige symptomer på en infeksjon med BK‑virus
* vektøkning
* forstoppelse

**Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). 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 ”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**

1. Virkestoffet er ruksolitinib.
2. Hver 5 mg Jakavi tablett inneholder 5 mg ruksolitinib.
3. Hver 10 mg Jakavi tablett inneholder 10 mg ruksolitinib.
4. Hver 15 mg Jakavi tablett inneholder 15 mg ruksolitinib.
5. Hver 20 mg Jakavi tablett inneholder 20 mg ruksolitinib.
6. Andre innholdsstoffer er: mikrokrystallinsk cellulose, magnesiumstearat, kolloidal vannfri silika, natriumstivelsesglykolat (se avsnitt 2), povidon, hydroksypropylcellulose, laktosemonohydrat (se avsnitt 2).

**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 med 14 eller 56 tabletter eller multipakninger med 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 Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Spania

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovškova ulica 57

1000 Ljubljana

Slovenia

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

90429 Nürnberg

Tyskland

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nürnberg

Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 | **Lietuva**  SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  Tel: +370 5 269 16 50 |
| **България**  Novartis Bulgaria EOOD  Тел.: +359 2 489 98 28 | **Luxembourg/Luxemburg**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 |
| **Česká republika**  Novartis s.r.o.  Tel: +420 225 775 111 | **Magyarország**  Novartis Hungária Kft.  Tel.: +36 1 457 65 00 |
| **Danmark**  Novartis Healthcare A/S  Tlf.: +45 39 16 84 00 | **Malta**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +356 2122 2872 |
| **Deutschland**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +49 911 273 0 | **Nederland**  Novartis Pharma B.V.  Tel: +31 88 04 52 111 |
| **Eesti**  SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  Tel: +372 66 30 810 | **Norge**  Novartis Norge AS  Tlf: +47 23 05 20 00 |
| **Ελλάδα**  Novartis (Hellas) A.E.B.E.  Τηλ: +30 210 281 17 12 | **Österreich**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +43 1 86 6570 |
| **España**  Novartis Farmacéutica, S.A.  Tel: +34 93 306 42 00 | **Polska**  Novartis Poland Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 375 4888 |
| **France**  Novartis Pharma S.A.S.  Tél: +33 1 55 47 66 00 | **Portugal**  Novartis Farma ‑ Produtos Farmacêuticos, S.A.  Tel: +351 21 000 8600 |
| **Hrvatska**  Novartis Hrvatska d.o.o.  Tel. +385 1 6274 220 | **România**  Novartis Pharma Services Romania SRL  Tel: +40 21 31299 01 |
| **Ireland**  Novartis Ireland Limited  Tel: +353 1 260 12 55 | **Slovenija**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +386 1 300 75 50 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  Novartis Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 5542 5439 |
| **Italia**  Novartis Farma S.p.A.  Tel: +39 02 96 54 1 | **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 |  |

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

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

**Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

**Jakavi 5 mg/ml mikstur, oppløsning**

ruksolitinib (ruxolitinib)

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

1. Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
2. Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
3. 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.
4. Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.
5. Informasjonen i dette pakningsvedlegg er for deg eller ditt barn – men i pakningsvedlegget står det bare "du".

**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:

- barn som er 28 dager og eldre, og voksne med akutt transplantat‑mot‑vert‑sykdom (GvHD).

- barn som er 6 måneder og eldre, og voksne med kronisk GvHD.

Det finnes to typer GvHD: en tidlig type, kalt akutt GvHD, kommer vanligvis like etter transplantasjonen og kan påvirke hud, lever og mage-tarmkanalen. Den andre typen, kalt kronisk GvHD, kommer senere, vanligvis uker til måneder etter transplantasjonen. Nesten alle organer kan bli påvirket av kronisk GvHD.

**Hvordan Jakavi virker**

Transplantat‑mot‑vert‑sykdom er en komplikasjon som oppstår etter transplantasjon. Det oppstår når spesifikke celler (T-celler) fra donoren (f.eks. benmarg) ikke gjenkjenner vertscellene/‑organene og angriper dem. Ved å selektivt blokkere enzymer kalt Janus-Assosierte Kinaser (JAK1 og JAK2) reduserer Jakavi tegn og symptomer på akutte og kroniske former for transplantat‑mot‑vert‑sykdom. Dette fører til sykdomsforbedring og at de transplanterte cellene overlever.

Snakk 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 (se avsnitt 2 «Graviditet, amming og prevensjonsmetoder»).

**Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk 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.
* du noen gang har hatt tuberkulose eller hvis du har vært i nær kontakt med noen som har eller har hatt tuberkulose. Det er viktig å fortelle legen din. Legen din kan utføre tester for å se om du har tuberkulose eller en annen infeksjon.
* du har eller noen gang har hatt hepatitt B,
* du har problemer med nyrene eller har hatt problemer med leveren siden legen kan være nødt til å forskrive en annen dose av Jakavi.
* du har hatt kreft, spesielt hudkreft.
* du har eller har hatt hjerteproblemer.
* du er 65 år eller eldre. Pasienter i alderen 65 år og eldre kan ha økt risiko for hjerteproblemer, inkludert hjerteinfarkt og enkelte typer kreft.
* du røyker eller har røykt tidligere.

Snakk med lege eller apotek under behandling med Jakavi dersom:

* du opplever feber, frysninger eller andre symptomer på infeksjoner.
* du opplever kronisk hoste med blodfarget slim, feber, nattesvetting og vekttap (dette kan være symptomer på tuberkulose).
* 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.
* du utvikler smertefullt hudutslett med blemmer (dette er tegn på helvetesild).
* du får hudforandringer. Dette kan kreve videre observasjon fordi visse typer hudkreft (ikke-melanom) har vært rapportert.
* du opplever plutselig kortpustethet eller pustevansker, brystsmerter eller smerter i øvre del av ryggen, hevelse i benet eller armen, smerter eller ømhet i bena, rødhet eller misfarging i benet eller armen, da kan dette være tegn på blodpropp i venene.

**Andre legemidler og Jakavi**

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

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:

* enkelte legemidler som brukes til å behandle infeksjoner:
  + legemidler som brukes til å behandle soppinfeksjoner (som f.eks. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol flukonazol og vorikonazol)
  + antibiotika som brukes til å behandle enkelte typer bakterielle infeksjoner (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).
* et legemiddel som brukes til å behandle depresjon (nefazodon).
* legemidler som brukes til å behandle høyt blodtrykk og tetthet, tyngde eller smerte i brystet (kronisk angina pectoris) (mibefradil eller diltiazem).
* et legemiddel som brukes for å behandle halsbrann (cimetidin).
* et legemiddel som brukes til å behandle hjertesykdom (avasimib).
* legemidler som brukes til å forhindre kramper eller anfall (fenytoin, karbamazepin eller fenobarbital og andre anti-epileptika).
* legemidler som brukes til å behandle tuberkulose (TB) (rifabutin eller rifampicin).
* et naturlegemiddel som brukes mot depresjon (johannesurt (prikkperikum, *Hypericum perforatum*)).

Kontakt lege hvis du er usikker.

**G****raviditet, amming og prevensjon**

*Graviditet*

* Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
* Du må ikke ta Jakavi under graviditet (se avsnitt 2 «Bruk ikke Jakavi»).

*Amming*

- Du må ikke amme mens du bruker Jakavi (se avsnitt 2 «Bruk ikke Jakavi»). Spør legen din om råd.

*Prevensjon*

- Bruk av Jakavi er ikke anbefalt for kvinner som kan bli gravide og ikke bruker prevensjon. Snakk med lege om bruk av passende prevensjon for å unngå å bli gravid under behandling med Jakavi.

Kontakt legen din dersom du bruker Jakavi og du blir gravid.

**Kjøring og bruk av maskiner**

Du bør ikke kjøre bil, moped, bruke maskiner, sykle eller delta i aktiviteter som krever oppmerksomhet dersom du opplever svimmelhet etter å ha tatt Jakavi.

**Jakavi inneholder propylenglykol**

Dette legemidlet inneholder 150 mg propylenglykol i hver ml mikstur.

Hvis barnet ditt er under 5 år, snakk med legen din eller apoteket før du gir dem dette legemidlet, spesielt hvis det bruker andre legemidler som inneholder propylenglykol eller alkohol.

**Jakavi inneholder metylparahydroksybenzoat og propylparahydroksybenzoat**

Kan forårsake allergiske reaksjoner (mulig først etter en stund).

**3. Hvordan du bruker Jakavi**

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

Før du starter behandling med Jakavi og under behandlingen, vil legen din ta blodprøver for å finne den beste dosen, for å se hvordan du reagerer på behandlingen og om Jakavi har en uønsket effekt. Legen din må kanskje justere dosen eller stoppe behandlingen. Legen din vil nøye sjekke om du har noen tegn eller symptomer på infeksjon før du starter og under behandlingen med Jakavi.

Du bør ta Jakavi to ganger daglig til omtrent samme tid hver dag. Legen din vil informere deg om riktig dose for deg. Følg alltid instruksjonene gitt av legen din. Jakavi kan tas enten med eller uten mat. Du kan drikke vann etterpå for å sikre at hele dosen blir svelget.

Du bør fortsette å gi Jakavi så lenge legen ber deg om det.

For detaljerte instruksjoner om hvordan du bruker mikstur, oppløsning, se "Bruksanvisning" på slutten av dette pakningsvedlegget.

Det finnes Jakavi tabletter for pasienter over 6 år som kan svelge hele tabletter.

**Dersom du tar for mye av Jakavi**

Dersom du ved et uhell tar mer Jakavi enn det legen 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 skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Spør legen eller apoteket 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.

**Enkelte bivirkninger kan være alvorlige**

**Søk medisinsk hjelp umiddelbart før du tar neste planlagte dose hvis du opplever følgende alvorlige bivirkninger:**

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

* tegn på infeksjoner med feber:
* muskelsmerte, rødhet i huden, og/eller vansker med å puste (*cytomegalovirusinfeksjon)*
* smerte ved urinering (urinveisinfeksjon)
* rask puls, forvirring og kortpustethet (sepsis, som er en reaksjon på en infeksjon som fører til utbredt betennelse
* hyppige infeksjoner, feber, frysninger, sår hals eller sår i munnen
* spontane blødninger eller blåmerker - mulige symptomer på trombocytopeni, som forårsakes av for lavt antall blodplater

**Andre bivirkninger**

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

* hodepine
* høyt blodtrykk (*hypertensjon*)
* unormale resultat på blodprøver, inkludert:
* høyt nivå av lipase og/eller amylase
* høyt kolesterolnivå
* unormal leverfunksjon
* økt nivå av et muskelenzym (økt kreatinfosfokinase i blodet)
* økt nivå av kreatinin, et enzym som kan indikere at nyrene dine ikke fungerer som de skal
* lave tall for alle tre typer av blodceller - røde blodceller, hvite blodceller og blodplater (*pancytopeni*)
* kvalme
* tretthet, fatigue, blek hud - mulige symptomer på anemi som er forårsaket av lavt nivå av røde blodlegemer

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

* feber, muskelsmerte, smerte eller problemer med vannlating, tåkesyn, hoste, forkjølelse eller vansker med å puste - mulige symptomer på en infeksjon med BK‑virus
* vektøkning
* forstoppelse

**Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). 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 flasken etter ”EXP”.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Bruk innen 60 dager etter åpning.

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**

1. Virkestoffet er ruksolitinib.
2. Hver ml oppløsning inneholder 5 mg ruksolitinib.
3. Andre innholdsstoffer er: propylenglykol (E 1520) (se avsnitt 2), vannfri sitronsyre, metylparahydroksybenzoat (E 218) (se avsnitt 2), propylparahydroksybenzoat (E 216) (se avsnitt 2), sukralose (E 955), jordbærsmak, sterilt vann.

**Hvordan Jakavi ser ut og innholdet i pakningen**

Jakavi 5 mg/ml mikstur kommer som en klar, fargeløs til lysegul oppløsning, som kan ha noen små fargeløse partikler eller en liten mengde sediment.

Jakavi mikstur, oppløsning er tilgjengelig i ravgule glassflasker med en hvit barnesikker skrukork av polypropylen.

Pakningene inneholder én flaske med 60 ml mikstur, oppløsning, to 1 ml oralsprøyter og én flaskeadapter.

**Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irland

**Tilvirker**

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Spania

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

90429 Nürnberg

Tyskland

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nürnberg

Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 | **Lietuva**  SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  Tel: +370 5 269 16 50 |
| **България**  Novartis Bulgaria EOOD  Тел.: +359 2 489 98 28 | **Luxembourg/Luxemburg**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 |
| **Česká republika**  Novartis s.r.o.  Tel: +420 225 775 111 | **Magyarország**  Novartis Hungária Kft.  Tel.: +36 1 457 65 00 |
| **Danmark**  Novartis Healthcare A/S  Tlf.: +45 39 16 84 00 | **Malta**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +356 2122 2872 |
| **Deutschland**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +49 911 273 0 | **Nederland**  Novartis Pharma B.V.  Tel: +31 88 04 52 111 |
| **Eesti**  SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  Tel: +372 66 30 810 | **Norge**  Novartis Norge AS  Tlf: +47 23 05 20 00 |
| **Ελλάδα**  Novartis (Hellas) A.E.B.E.  Τηλ: +30 210 281 17 12 | **Österreich**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +43 1 86 6570 |
| **España**  Novartis Farmacéutica, S.A.  Tel: +34 93 306 42 00 | **Polska**  Novartis Poland Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 375 4888 |
| **France**  Novartis Pharma S.A.S.  Tél: +33 1 55 47 66 00 | **Portugal**  Novartis Farma ‑ Produtos Farmacêuticos, S.A.  Tel: +351 21 000 8600 |
| **Hrvatska**  Novartis Hrvatska d.o.o.  Tel. +385 1 6274 220 | **România**  Novartis Pharma Services Romania SRL  Tel: +40 21 31299 01 |
| **Ireland**  Novartis Ireland Limited  Tel: +353 1 260 12 55 | **Slovenija**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +386 1 300 75 50 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  Novartis Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 5542 5439 |
| **Italia**  Novartis Farma S.p.A.  Tel: +39 02 96 54 1 | **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 |  |

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

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

**Bruksanvisning**

**Jakavi 5 mg/ml mikstur, oppløsning**

Les denne «Bruksanvisningen» nøye før du begynner å bruke Jakavi. Helsepersonell bør vise deg hvordan du måler og administrerer en dose Jakavi på riktig måte. Hvis du har spørsmål om bruk av Jakavi, ta kontakt med lege eller apotek.

1 flaske Jakavi-mikstur

|  |  |
| --- | --- |
| Pakken med Jakavi inneholder: | 2 gjenbrukbare 1 ml oralsprøyter  (med 0,1 ml gradering)  1 flaskeadapter  Stempel  Dosegraderinger  Hylse  Tupp  Svart stopper |
| **VIKTIG INFORMASJON** | |
| * Helsepersonell må avgjøre om pasienten kan administrere legemidlet selv eller hvis bistand fra en omsorgsperson er nødvendig. * **Ikke bruk** Jakavi mikstur, oppløsning hvis emballasjen er skadet eller utløpsdatoen har passert. * **Ikke bruk** sprøyten hvis den er skadet eller dosemarkeringsskalaen er falmet**.** * **Bruk alltid** en ny oral sprøyte for hver ny flaske Jakavi mikstur. * Hvis Jakavi mikstur, oppløsning kommer på huden, vask området umiddelbart med såpe og vann. * Hvis Jakavi mikstur, oppløsning kommer i øynene, skyll øynene umiddelbart godt med kaldt vann. | |

|  |  |
| --- | --- |
| **Administrasjon** | |
| 1. **Alltid** vask og tørk hendene før du måler opp og administrerer en dose Jakavi mikstur, oppløsning for å unngå potensiell kontaminering.   Hvis du får Jakavi mikstur, oppløsning på huden, må du umiddelbart vaske området godt med såpe og vann.  Hvis du får Jakavi mikstur, oppløsning i øynene, må du umiddelbart skylle øynene med kaldt vann. | |
| 2. Sjekk at forseglingen på flasken er intakt, og sjekk utløpsdatoen på flaskeetiketten.  **Ikke** administrer Jakavi mikstur, oppløsning hvis forseglingen er brutt eller utløpsdatoen har passert. | |
| 3. Rist flasken før du åpner den.  Fjern toppen med barnesikring ved å trykke toppen ned samtidig som du vrir i pilens retning (mot klokken).  Skriv datoen for første åpning på flaskeetiketten. | A hand holding a bottle of liquid  Description automatically generated |
| 4. Plasser flasken på et flatt underlag og hold den godt. Trykk adapteren ned på flasketuten med den andre hånden ved hjelp av tommelen eller håndflaten.  **Viktig:** Det kan kreve stor kraft å feste adapteren. Trykk hardt til den er trykt helt ned. Adapteren skal være helt i flukt med flasken, og du skal ikke kunne se noen kant. | A hand opening a bottle  Description automatically generated  A close-up of two brown bottles  Description automatically generated |
| 5. Skyv stempelet inn i sprøyten for å fjerne all luft. | |
| 6. Sett sprøytespissen inn i åpningen på flaskeadapteren.  Trykk ned for å sikre at sprøyten er godt festet. |  |
| 7. Snu flasken forsiktig opp-ned og trekk ned stempelet til toppen av den svarte proppen er på linje med den foreskrevne dosen på sprøytehylsen.  **Merk:** Små luftbobler er normalt. | A hand holding a syringe  Description automatically generated |
| 8. Fortsett å holde sprøyten på plass og vend flasken forsiktig tilbake i oppreist stilling.  Fjern sprøyten fra flasken ved å dra forsiktig rett opp. | A hand holding a syringe and a bottle  Description automatically generated |
| 9. Sjekk igjen for å være sikker på at toppen av den svarte proppen inneholder den foreskrevne dosen.  Hvis den ikke gjør det, må du gjenta de forrige trinnene. | A close-up of a thermometer  Description automatically generated |
| 10. Sørg for at barnet sitter **oppreist eller står.**  Plasser tuppen på sprøyten inne i munnen til barnet med tuppen mot ett av kinnene.  Trykk stempelet forsiktig helt inn for å administrere Jakavi mikstur, oppløsning.  **ADVARSEL:** Administrering rett mot svelget eller for rask trykking kan føre til brekninger. | A black and white drawing of a hand holding a pen  Description automatically generated |
| 11. Kontroller at det ikke ligger igjen Jakavi mikstur, oppløsning i sprøyten. Hvis det ligger igjen mikstur, må du administrere resten også.  Barnet kan drikke vann etter at miksturen er administrert, for å sørge for at hele dosen av Jakavi mikstur, oppløsning ble svelget.  **Merk:** Hvis den foreskrevne dosen krever bruk av sprøyten to ganger, gjenta administreringstrinnene helt til den foreskrevne dosen er administrert. | |
| 12. **Ikke** fjern flaskeadapteren.  Sett toppen med barnesikring tilbake på flasken og vri med klokken for å lukke den.  Kontroller at toppen sitter riktig på flasken. | |

|  |
| --- |
| **Rengjøring av sprøyten** |
| Merk: Hold sprøyten atskilt fra kjøkkenutstyr for å holde den ren. |
| 1. Fyll et glass med varmt vann. |
| 2. Plasser sprøyten i glasset med varmt vann.  Trekk stempelet opp og ned i vannet slik at sprøyten fylles med vann 4 til 5 ganger. |
| 3. Fjern stempelet fra hylsen.  Skyll glasset, stempelet og hylsen i varmt vann. |
| 4. La stempelet og hylsen lufttørke før neste gangs bruk.  Oppbevar **alltid** sprøyten utilgjengelig for barn. |

|  |
| --- |
| **Administrering via ernæringssonde** |
| * **Snakk** alltid med helsepersonell før du administrerer Jakavi mikstur, oppløsning via en ernæringssonde. Helsepersonell bør vise deg hvordan du administrerer Jakavi mikstur, oppløsning via ernæringssonde. * Jakavi mikstur, oppløsning kan administreres via en nasogastrisk sonde (NG) eller gastrisk ernæringssonde (G) av størrelse **French 4** (eller større) og som ikke overstiger **125 cm**. * Du kan trenge en ENFIT-adapter (ikke inkludert i pakken) for å koble 1 ml-sprøyten til ernæringssonden. * Skyll ernæringssonden i henhold til produsentens instruksjoner umiddelbart før og etter administrering av Jakavi mikstur, oppløsning. |