

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Subventioneras endast för patienter med myelofibros av intermediär-2 eller hög risk.

1 LÄKEMEDLETS NAMN

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

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Jakavi 5 mg tabletter

Varje tablett innehåller 5 mg ruxolitinib (som fosfat).

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 71,45 mg laktosmonohydrat.

Jakavi 10 mg tabletter

Varje tablett innehåller 10 mg ruxolitinib (som fosfat).

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 142,90 mg laktosmonohydrat.

Jakavi 15 mg tabletter

Varje tablett innehåller 15 mg ruxolitinib (som fosfat).

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 214,35 mg laktosmonohydrat.

Jakavi 20 mg tabletter

Varje tablett innehåller 20 mg ruxolitinib (som fosfat).

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 285,80 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Jakavi 5 mg tabletter

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

Jakavi 10 mg tabletter

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

Jakavi 15 mg tabletter

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

Jakavi 20 mg tabletter

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

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Myelofibros (MF)

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

Polycythaemia vera (PV)

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

Transplantat-mot-värdsjukdom (GVHD)

Jakavi är avsett för behandling av patienter i åldern 12 år och äldre med akut GVHD eller kronisk GVHD som har otillräckligt svar på kortikosteroider eller andra systemiska behandlingar (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

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

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

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

Dosering

Startdos

Den rekommenderade startdosen av Jakavi vid myelofibros (MF) baseras på trombocyttal (se tabell 1):

Tabell 1 Startdoser vid myelofibros

Trombocyttal	Startdos
Mer än $200 \times 10^9/L$	20 mg oralt två gånger dagligen
100 till $200 \times 10^9/L$	15 mg oralt två gånger dagligen
75 till mindre än $100 \times 10^9/L$	10 mg oralt två gånger dagligen
50 till mindre än $75 \times 10^9/L$	5 mg oralt två gånger dagligen

Rekommenderad startdos av Jakavi vid polycythaemia vera (PV) är 10 mg oralt två gånger dagligen.

Den rekommenderade startdosen av Jakavi vid akut och kronisk GVHD är 10 mg oralt två gånger dagligen. Jakavi kan läggas till vid fortsatt användning av kortikosteroider och/eller kalcineurinhämmare (CNI).

Dosändringar

Dosen kan titreras på basis av effekt och säkerhet.

Myelofibros och polycythaemia vera

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

Startdosen bör inte ökas under de första fyra veckorna av behandlingen och därefter inte oftare än med två veckors intervall.

Behandlingen ska avbrytas vid trombocyttal under $50 \times 10^9/L$ eller absoluta neutrofilital under $0,5 \times 10^9/L$. Vid PV, bör behandlingen också avbrytas när hemoglobinvärdet är under 80 g/L. När blodkroppssantalet åter ligger över dessa nivåer, kan behandlingen återupptas med 5 mg två gånger dagligen med gradvis dosökning baserad på noggrann övervakning i form av fullständig blodkroppsräkning, inklusive differentialräkning av vita blodkroppar.

I syfte att undvika doseringsavbrott på grund av trombocytopeni, ska dossänkning övervägas om trombocyttalet sjunker under behandlingen enligt tabell 2.

Tabell 2 Dosrekommendation för MF-patienter med trombocytopeni

	Dos vid tidpunkten för trombocyttfall				
	25 mg två gånger dagligen	20 mg två gånger dagligen	15 mg två gånger dagligen	10 mg två gånger dagligen	5 mg två gånger dagligen
Trombocyttal	Ny dos				
100 till $<125 \times 10^9/L$	20 mg två gånger dagligen	15 mg två gånger dagligen	Ingen förändring	Ingen förändring	Ingen förändring
75 till $<100 \times 10^9/L$	10 mg två gånger dagligen	10 mg två gånger dagligen	10 mg två gånger dagligen	Ingen förändring	Ingen förändring
50 till $<75 \times 10^9/L$	5 mg två gånger dagligen	5 mg två gånger dagligen	5 mg två gånger dagligen	5 mg två gånger dagligen	Ingen förändring

Mindre än 50x10 ⁹ /L	Behandlings-avbrott	Behandlings-avbrott	Behandlings-avbrott	Behandlings-avbrott	Behandlings-avbrott
---------------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------

Vid PV, bör dosreduktion också övervägas om hemoglobinvärdet sjunker under 120 g/L och rekommenderas om det sjunker under 100 g/L.

Transplantat-mot-värdsjukdom (GVHD)

Dosreduktioner och tillfälliga avbrott av behandlingen kan behövas hos GVHD-patienter med trombocytopeni, neutropeni eller förhöjt totalbilirubin efter standardstödande behandling inklusive tillväxtfaktorer, antiinfektionsterapier och transfusioner. En minskning av dosnivå med ett steg rekommenderas (10 mg två gånger dagligen till 5 mg två gånger dagligen eller 5 mg två gånger dagligen till 5 mg en gång dagligen). Hos patienter som inte kan tolerera Jakavi i en dos på 5 mg en gång dagligen ska behandlingen avbrytas. Detaljerade doseringsrekommendationer finns i tabell 3.

Tabell 3 Doseringsrekommendationer under behandling med ruxolitinib för GVHD-patienter med trombocytopeni, neutropeni eller förhöjt totalbilirubin

Laboratorieparameter	Doseringsrekommendation
Trombocytantal <20x10 ⁹ /L	Minska dosen av Jakavi med en dosnivå. Om trombocytantalet ≥20x10 ⁹ /L inom sju dagar kan dosen ökas till initial dosnivå, annars bibehålls reducerad dos.
Trombocytantal <15x10 ⁹ /L	Gör behandlingsavbrott med Jakavi tills trombocytantalet ≥20x10 ⁹ /L, fortsätt sedan med en lägre dosnivå.
Absolut neutrofilantal (ANC) ≥0,5x10 ⁹ /L to <0,75x10 ⁹ /L	Minska dosen av Jakavi med en dosnivå. Fortsätt med initial dosnivå om ANC >1x10 ⁹ /L.
Absolut neutrofilantal <0,5x10 ⁹ /L	Gör behandlingsavbrott med Jakavi tills ANC >0,5x10 ⁹ /L, fortsätt sedan med en lägre dosnivå. Om ANC >1x10 ⁹ /L kan doseringen återupptas vid initial dosnivå.
Förhöjt totalbilirubin som inte orsakats av GVHD (ingen GVHD i levern)	>3,0 till 5,0 x övre normalvärdet (upper limit of normal, ULN): Fortsätt dosen av Jakavi med en lägre dosnivå tills ≤3,0 x ULN.
	>5,0 till 10,0 x ULN: Gör behandlingsavbrott med Jakavi upp till 14 dagar tills totalbilirubin ≤3,0 x ULN. Om totalbilirubin ≤3,0 x ULN kan doseringen återupptas vid aktuell dos. Om inte ≤3,0 x ULN efter 14 dagar, återuppta med en lägre dosnivå.
	>10,0 x ULN: Gör behandlingsavbrott med Jakavi tills totalbilirubin ≤3,0 x ULN, fortsätt sedan med en lägre dosnivå.
Förhöjt totalbilirubin som orsakats av GVHD (GVHD i levern)	>3,0 x ULN: Fortsätt med dosen av Jakavi med en lägre dosnivå tills totalbilirubin är ≤3,0 x ULN.

Dosjustering vid samtidig behandling med starka CYP3A4-hämmare eller dubbla hämmare av CYP2C9/3A4

När ruxolitinib administreras med starka CYP3A4-hämmare eller dubbla hämmare av CYP2C9 och CYP3A4-enzymen (t.ex. flukonazol) ska enhetsdosen av ruxolitinib, som ska administreras två gånger dagligen,

sänkas med cirka 50 % (se avsnitt 4.5). Samtidig användning av ruxolitinib med flukonazol i högre doser än 200 mg dagligen ska undvikas.

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

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

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

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

Det finns begränsad mängd data som kan utgöra grund för bestämning av de bästa doseringsalternativen för patienter med terminal njursjukdom (end-stage renal disease, ESRD) som står på hemodialys. Farmakokinetiska/farmakodynamiska simuleringar baserade på tillgängliga data för denna population tyder på att startdosen för MF-patienter med ESRD på hemodialys är en enda dos av 15-20 mg eller två doser av 10 mg givet med 12 timmars mellanrum, som administreras efter dialys och endast på dagen för hemodialys. En enda dos av 15 mg rekommenderas för MF-patienter med trombocytal $100 \times 10^9/L$ till $200 \times 10^9/L$. En enda dos av 20 mg eller två doser av 10 mg givet med 12 timmars mellanrum rekommenderas för MF-patienter med trombocytal på $>200 \times 10^9/L$. Efterföljande doser (engångsadministrering eller två doser om 10 mg, som ges med 12 timmars mellanrum) bör administreras endast på hemodialysdagar efter varje dialyssession.

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

Det finns inga data för GVHD-patienter med ESRD.

Nedsatt leverfunktion

Hos MF-patienter med leverfunktionsnedsättning av någon grad ska den rekommenderade startdosen, baserad på trombocyttallet, som ska administreras två gånger dagligen, sänkas med cirka 50 %. Efterföljande doser ska justeras på basis av noggrann övervakning av säkerhet och effekt. Den rekommenderade startdosen är 5 mg två gånger dagligen för PV-patienter. Om leverfunktionsnedsättning diagnostiseras under behandling med ruxolitinib bör fullständig blodkroppsräkning, inklusive differentialräkning av vita blodkroppar, göras minst varje till varannan vecka under de första 6 behandlingsveckorna med ruxolitinib och därefter, när leverfunktionen och blodkroppstalen har stabiliserats, på klinisk indikation. Dosen av ruxolitinib kan titreras för att minska risken för cytopeni.

Hos patienter med mild, måttlig eller svår leverfunktionsnedsättning som inte är relaterad till GVHD, bör startdosen av ruxolitinib minskas med 50 % (se avsnitt 5.2).

Hos patienter med leverpåverkan av GVHD och en ökning av totalbilirubin till $>3 \times \text{ULN}$, ska blodvärden övervakas oftare för toxicitet och en dosminskning med en dosnivå rekommenderas.

Äldre patienter (≥ 65 år)

Ingen ytterligare dosjustering rekommenderas för äldre patienter.

Pediatrisk population

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

Hos pediatrika patienter (12 år och äldre) med GVHD, stöds säkerheten och effekten av Jakavi av belägg från de randomiserade fas 3-studierna REACH2 och REACH3. Jakavi-dosen hos pediatrika patienter med GVHD i åldern 12 år och äldre är densamma som hos vuxna. Säkerheten och effekten av Jakavi har inte fastställts hos patienter yngre än 12 år.

Avbrytande av behandling

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

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

Vid GVHD kan nedtrappning av dosen Jakavi övervägas hos patienter med svar och efter att ha avbrutit behandling med kortikosteroider. En dosreduktion på 50 % av dosen Jakavi varannan månad rekommenderas. Om tecken eller symtom på GVHD återkommer under eller efter nedtrappningen av dosen Jakavi, bör återupptrappning av behandlingen övervägas.

Administreringssätt

Jakavi tas peroralt, med eller utan mat.

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

4.3 Kontraindikationer

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

Graviditet och amning.

4.4 Varningar och försiktighet

Benmärgshämning

Behandling med Jakavi kan orsaka hematologiska biverkningar, däribland trombocytopeni, anemi och neutropeni. En fullständig blodkroppsräkning, inklusive differentialräkning av vita blodkroppar, måste göras innan behandling med Jakavi påbörjas. Behandlingen ska avbrytas hos MF-patienter vid trombocytantal under $50 \times 10^9/\text{L}$ eller absoluta neutrofilantal under $0,5 \times 10^9/\text{L}$ (se avsnitt 4.2).

Det har observerats att MF-patienter med lågt trombocytantal ($<200 \times 10^9/L$) vid behandlingsstart är mer benägna att utveckla trombocytopeni under behandlingen.

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

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

Patienter med en hemoglobinnivå under 100 g/L i början av behandlingen har en högre risk att utveckla en hemoglobinnivå under 80 g/L under behandlingen, jämfört med patienter med högre initial hemoglobinnivå (79,3 % mot 30,1 %). Tätare kontroll av hematologiska parametrar och av kliniska tecken och symtom på Jakavi-relaterade biverkningar, rekommenderas för patienter med ett initialt hemoglobinvärde under 100 g/L.

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

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

Infektioner

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

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

Hepatit B-virusbelastningsökning (HBV DNA-titer), med och utan tillhörande förhöjningar av alaninaminotransferas och aspartataminotransferas, har rapporterats hos patienter med kroniska HBV-infektioner som tar Jakavi. Det rekommenderas att screena för HBV innan behandling med Jakavi påbörjas. Patienter med kronisk HBV-infektion ska behandlas och övervakas i enlighet med kliniska riktlinjer.

Herpes zoster

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

Progressiv multifokal leukoencefalopati

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

Blodfettsrubbnings-/förhöjningar

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

Allvarliga kardiovaskulära händelser (major adverse cardiac event, MACE)

I en stor randomiserad, kontrollerad studie av tofacitinib (en annan JAK-hämmare) hos patienter med reumatoid artrit, som var 50 år och äldre med minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor, observerades en högre frekvens av MACE, definierat som kardiovaskulär död, icke-dödlig hjärtinfarkt och icke-dödlig stroke, med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare.

MACE har rapporterats hos patienter som fått Jakavi. Innan behandling med Jakavi påbörjas eller vid fortsatt behandling, bör fördelarna och riskerna för den enskilda patienten beaktas, särskilt hos patienter som är 65 år och äldre, patienter som är rökare eller som tidigare har rökt länge och hos patienter med anamnes på aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom eller andra kardiovaskulära riskfaktorer.

Trombos

I en stor randomiserad, kontrollerad studie av tofacitinib (en annan JAK-hämmare) hos patienter med reumatoid artrit, som var 50 år och äldre med minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor, observerades en dosberoende högre frekvens av venösa tromboemboliska händelser (VTE) inklusive djup ventrombos (DVT) och lungemboli (PE), med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare.

Djup ventrombos (DVT) och lungemboli (PE) är händelser som har rapporterats hos patienter som fått Jakavi. Hos patienter med MF och PV som behandlats med Jakavi i kliniska studier var frekvensen av tromboemboliska händelser liknande hos Jakavi- och kontrollbehandlade patienter.

Innan behandling med Jakavi påbörjas eller fortsätter, bör fördelarna och riskerna för den enskilda patienten övervägas, särskilt hos patienter med kardiovaskulära riskfaktorer (se även avsnitt 4.4 "Allvarliga kardiovaskulära händelser (major adverse cardiac event, MACE)").

Patienter med symtom på trombos bör utvärderas omedelbart och behandlas på lämpligt sätt.

Andra primära maligniteter

I en stor randomiserad, kontrollerad studie av tofacitinib (en annan JAK-hämmare) hos patienter med reumatoid artrit, som var 50 år och äldre med minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor, observerades en högre frekvens av maligniteter, särskilt lungcancer, lymfom och icke-melanom hudcancer (NMSC), med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare.

Lymfom och andra maligniteter har rapporterats hos patienter som fått JAK-hämmare, inklusive Jakavi.

Icke-melanom hudcancer (NMSC), inklusive basalcellskarcinom, skivepitelkarcinom och Merkelcellskarcinom, har rapporterats hos patienter som behandlats med ruxolitinib. De flesta av MF- och PV-patienterna hade en historia av utökad behandling med hydroxiurea och tidigare NMSC eller premaligna hudskador. Regelbunden hudundersökning rekommenderas för patienter som löper ökad risk för hudcancer.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Startdosen av Jakavi bör sänkas hos patienter med grav njurfunktionsnedsättning. För patienter med terminal njursjukdom som står på hemodialys bör startdosen för MF-patienter baseras på trombocyttalet för MF-patienter, medan den rekommenderade startdosen är en engångsdos på 10 mg för PV-patienter (se avsnitt 4.2). Efterföljande doser (engångsdos på 20 mg eller två doser av 10 mg givet med 12 timmars mellanrum för MF-patienter; engångsdos på 10 mg eller två doser av 5 mg givet med 12 timmars mellanrum för PV-patienter) bör administreras endast på hemodialysdagar efter varje dialysbehandling. Ytterligare dosändringar bör göras under noggrann övervakning av säkerhet och effekt (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Startdosen av Jakavi bör sänkas med cirka 50 % hos MF- och PV-patienter med leverfunktionsnedsättning. Ytterligare dosändringar bör baseras på läkemedlets säkerhet och effekt. Hos patienter med GVHD och med nedsatt leverfunktion som inte är relaterad till GVHD, bör startdosen av Jakavi minskas med cirka 50 % (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Interaktioner

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

Samtidig användning av cytoreduktiva behandlingar med Jakavi var associerad med hanterbara cytopenier (se avsnitt 4.2 för dosändringar vid cytopenier).

Utsättningseffekter

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

Hjälpämnen

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

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

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

Interaktioner som leder till dossänkning av ruxolitinib

CYP3A4-hämmare

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

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

När ruxolitinib administreras med starka CYP3A4-hämmare ska den två gånger dagligen administrerade enhetsdosen av ruxolitinib sänkas med cirka 50 %.

Patienten ska övervakas noga (t.ex. två gånger i veckan) för cytopenier och dosen titreras på basis av säkerhet och effekt (se avsnitt 4.2).

Dubbla CYP2C9- och CYP3A4- hämmare

Hos friska försökspersoner resulterade samtidig administrering av ruxolitinib (10 mg engångsdos) med en hämmare av både CYP2C9 och CYP3A4, flukonazol, i C_{max} och AUC för ruxolitinib som var 47 % respektive 232 % högre än hos ruxolitinib enbart.

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

Enzyminducerare

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

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

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

Övriga interaktioner som ska anses påverka ruxolitinib

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

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

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

Effekter av ruxolitinib på andra läkemedel

Substanter som transporteras av P-glykoprotein eller andra transportproteiner

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

Fertila kvinnor/Antikonception

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Myelofibros

De oftast rapporterade biverkningarna var trombocytopeni och anemi.

Hematologiska biverkningar (alla grader enligt Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]) inkluderade anemi (83,8 %), trombocytopeni (80,5 %) och neutropeni (20,8 %).

Anemi, trombocytopeni och neutropeni är dosrelaterade effekter.

De tre vanligaste icke-hematologiska biverkningarna var blåmärken (33,3 %), andra blödningar (inklusive näsblod, blödning efter ingrepp och hematuri) (24,3 %) och yrsel (21,9 %).

De tre vanligaste icke-hematologiska laboratorieavvikelseerna identifierade som biverkningar var förhöjt alaninaminotransferas (40,7 %), förhöjt aspartataminotransferas (31,5 %) och hypertriglyceridemi (25,2 %). I fas 3-kliniska studier på MF, observerades varken hypertriglyceridemi CTCAE-grad 3 eller 4 eller förhöjt aspartataminotransferas, eller förhöjt alaninaminotransferas CTCAE-grad 4 eller hyperkolesterolemi.

Utsättning på grund av biverkningar, oavsett orsakssamband, observerades hos 30,0 % av patienterna.

Polycythaemia vera

De vanligaste rapporterade biverkningarna var anemi och förhöjt alaninaminotransferas.

Hematologiska biverkningar (alla CTCAE-grader) inkluderade anemi (61,8 %), trombocytopeni (25,0 %) och neutropeni (5,3 %). Anemi och trombocytopeni CTCAE-grad 3 eller 4 rapporterades hos 2,9 % respektive 2,6 % av patienterna.

De tre vanligaste icke-hematologiska biverkningarna var viktökning (20,3 %), yrsel (19,4 %) och huvudvärk (17,9 %).

De tre vanligaste icke-hematologiska laboratorieavvikelseerna (alla CTCAE-grader) identifierade som biverkningar var förhöjt alaninaminotransferas (45,3 %), förhöjt aspartataminotransferas (42,6 %) och hyperkolesterolemi (34,7 %). Inget förhöjt alaninaminotransferas CTCAE grad 4 eller hyperkolesterolemi och ett förhöjt aspartataminotransferas CTCAE grad 4 observerades.

Utsättning på grund av biverkningar, oavsett orsakssamband, observerades hos 19,4 % av patienterna.

Akut GVHD

De mest frekvent rapporterade övergripande biverkningarna var trombocytopeni, anemi och neutropeni.

Hematologiska laboratorieavvikelser som identifierats som biverkningar inkluderar trombocytopeni (85,2 %), anemi (75,0 %) och neutropeni (65,1 %). Anemi av grad 3 rapporterades hos 47,7 % av patienterna (grad 4 ej tillämpligt enligt CTCAE v4.03). Trombocytopeni av grad 3 och 4 rapporterades hos 31,3 % respektive 47,7 % av patienterna.

De tre vanligaste icke-hematologiska biverkningarna var cytomegalovirus (CMV)-infektion (32,3 %), sepsis (25,4 %) och urinvägsinfektioner (17,9 %).

De tre vanligaste icke-hematologiska laboratorieavvikelseerna som identifierats som biverkningar var förhöjt alaninaminotransferas (54,9 %), förhöjt aspartataminotransferas (52,3 %) och hyperkolesterolemi (49,2 %). Majoriteten var av grad 1 och 2.

Utsättning på grund av biverkningar, oavsett orsakssamband, observerades hos 29,4 % av patienterna.

Kronisk GVHD

De mest frekvent rapporterade övergripande biverkningarna var anemi, hyperkolesterolemi och förhöjt aspartataminotransferas.

Hematologiska laboratorieavvikelser som identifierats som biverkningar inkluderar anemi (68,6 %), trombocytopeni (34,4 %) och neutropeni (36,2 %). Anemi av grad 3 anemi rapporterades hos 14,8 % av patienterna (grad 4 ej tillämpligt enligt CTCAE v4.03). Neutropeni grad 3 och 4 rapporterades hos 9,5 % respektive 6,7 % av patienterna.

De tre vanligaste icke-hematologiska biverkningarna var hypertoni (15,0 %), huvudvärk (10,2 %) och urinvägsinfektioner (9,3 %).

De tre vanligaste icke-hematologiska laboratorieavvikelseerna som identifierats som biverkningar var hyperkolesterolemi (52,3 %), förhöjt aspartataminotransferas (52,2 %) och förhöjt alaninaminotransferas (43,1 %). Majoriteten var av grad 1 och 2.

Utsättning på grund av biverkningar, oavsett orsakssamband, observerades hos 18,1 % av patienterna.

Tabell över biverkningar från kliniska studier

Säkerheten av Jakavi hos MF-patienter utvärderades med användning av långtidsuppföljningsdata från två fas 3-studier (COMFORT I och COMFORT II) inklusive data från patienter som initialt randomiserades till ruxolitinib (n=301) och patienter som fick ruxolitinib efter övergång från kontrollbehandlingar (n=156). Medianexponeringen som biverkningsfrekvenskategorierna för MF-patienter bygger på var 30,5 månader (mellan 0,3 och 68,1 månader).

Säkerheten av Jakavi hos PV-patienter utvärderades med användning av långtidsuppföljningsdata från två fas 3-studier (RESPONSE och RESPONSE 2) inklusive data från patienter som initialt randomiserades till ruxolitinib (n=184) och patienter som fick ruxolitinib efter övergång från kontrollbehandlingar (n=156). Medianexponeringen som biverkningsfrekvenskategorierna för PV-patienter bygger på var 41,7 månader (mellan 0,03 och 59,7 månader).

Säkerheten för Jakavi hos patienter med akut GVHD utvärderades i fas 3-studien REACH2, inklusive data från patienter som initialt randomiserades till Jakavi (n=152) och patienter som fick Jakavi efter övergång från den bästa tillgängliga terapiarmen (best available therapy arm, BAT) (n=49). Medianexponeringen på vilken frekvenskategorierna för biverkningar baserades var 8,9 veckor (intervall 0,3 till 66,1 veckor).

Säkerheten för Jakavi hos patienter med kronisk GVHD utvärderades i fas 3-studien REACH3, inklusive data från patienter som initialt randomiserades till Jakavi (n=165) och patienter som fick Jakavi efter övergång från BAT (n=61). Medianexponeringen på vilken frekvenskategorierna för biverkningar baserades var 41,4 veckor (intervall 0,7 till 127,3 veckor).

I det kliniska studieprogrammet bedömdes biverkningars svårighetsgrad på basis av CTCAE: grad 1=lindrig, grad 2=måttlig, grad 3=svår, grad 4=livshotande eller invalidiserande, grad 5=död.

Biverkningar från kliniska studier vid MF och PV (tabell 4) och vid akut och kronisk GVHD (tabell 5) är förtecknade efter MedDRAs organsystemklass. Inom varje organsystem rangordnas biverkningarna efter frekvens med den oftast förekommande biverkningen först. Dessutom bygger frekvenskategorin för var och en av biverkningarna på följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($> 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 4 Frekvenskategori för biverkningar som rapporterades i fas 3-studierna vid MF och PV

Biverkning	Frekvenskategori för MF-patienter	Frekvenskategori för PV-patienter
Infektioner och infestationer		
Urinvägsinfektioner ^d	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Herpes zoster ^d	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Pneumoni	Mycket vanliga	Vanliga
Sepsis	Vanliga	Mindre vanliga
Tuberkulos	Mindre vanliga	Ingen känd ^e
HBV-reakivering	Ingen känd ^e	Mindre vanliga
Blodet och lymfsystemet^{a,d}		
Anemi ^a		
CTCAE-grad 4 ^c (< 65 g/L)	Mycket vanliga	Mindre vanliga
CTCAE-grad 3 ^c ($< 80 - 65$ g/L)	Mycket vanliga	Vanliga
Alla CTCAE-grader ^c	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Trombocytopeni ^a		
CTCAE-grad 4 ^c ($< 25 \times 10^9$ /L)	Vanliga	Mindre vanliga
CTCAE-grad 3 ^c ($50 - 25 \times 10^9$ /L)	Mycket vanliga	Vanliga
Alla CTCAE-grader ^c	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Neutropeni ^a		

CTCAE-grad 4 ^c ($<0,5 \times 10^9/L$)	Vanliga	Mindre vanliga
CTCAE-grad 3 ^c ($<1 \times 10^9/L - 0,5 \times 10^9/L$)	Vanliga	Mindre vanliga
Alla CTCAE-grader ^c	Mycket vanliga	Vanliga
Pancytopeni ^{a,b}	Vanliga	Vanliga
Blödning (alla blödningar inklusive intrakraniell och gastrointestinal blödning, blåmärken och andra blödningar)	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Blåmärken	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Gastrointestinal blödning	Mycket vanliga	Vanliga
Intrakraniell blödning	Vanliga	Mindre vanliga
Andra blödningar (inklusive näsblod, blödning efter ingrepp och hematuri)	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Metabolism och nutrition		
Hyperkolesterolemi ^a Alla CTCAE-grader ^c	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hypertriglyceridemi ^a Alla CTCAE-grader ^c	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Viktökning	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Centrala och perifera nervsystemet		
Yrsel	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Huvudvärk	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Magtarmkanalen		
Förhöjt lipas, alla CTCAE-grader ^c	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Förstoppning	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Flatulens	Vanliga	Vanliga
Lever och gallvägar		
Förhöjt alaninaminotransferas ^a		
CTCAE-grad 3 ^c ($> 5 \times - 20 \times \text{ULN}$)	Vanliga	Vanliga
Alla CTCAE-grader ^c	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Förhöjt aspartataminotransferas ^a		
Alla CTCAE-grader ^c	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Blodkärl		
Hypertoni ^a	Mycket vanliga	Mycket vanliga
^a Frekvensen baseras på nya eller försämrade laboratorieavvikelser jämfört med studiestart. ^b Pancytopeni definieras som hemoglobinnivå $<100 \text{ g/L}$, trombocyttal $<100 \times 10^9/L$ och neutrofilantal $<1,5 \times 10^9/L$ (eller lågt antal vita blodkroppar av grad 2 om neutrofilantal saknas), samtidigt i samma laboratoriebedömning.		

^c	CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 3.0: grad 1=lindrig, grad 2=måttlig, grad 3=svår, grad 4=livshotande.
^d	Dessa biverkningar diskuteras i texten.
^e	Biverkningen härrör från erfarenhet efter marknadsgodkännandet.

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

Tabell 5 Frekvenskategori för biverkningar som rapporterats i fas 3-studierna med GVHD

	Akut GVHD (REACH2)	Kronisk GVHD (REACH3)
Biverkning	Frekvenskategori	Frekvenskategori
Infektioner och infestationer		
CMV-infektioner	Mycket vanliga	Vanliga
CTCAE ³ -grad ≥3	Mycket vanliga	Vanliga
Sepsis	Mycket vanliga	-
CTCAE-grad ≥3	Mycket vanliga	-
Urinvägsinfektion	Mycket vanliga	Vanliga
CTCAE-grad ≥3	Vanliga	Vanliga
BK-virusinfektioner	-	Vanliga
CTCAE-grad ≥3	-	Mindre vanliga
Blodet och lymfsystemet		
Trombocytopeni ¹	Mycket vanliga	Mycket vanliga
CTCAE-grad 3	Mycket vanliga	Vanliga
CTCAE-grad 4	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Anemi ¹	Mycket vanliga	Mycket vanliga
CTCAE-grad 3	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Neutropeni ¹	Mycket vanliga	Mycket vanliga
CTCAE-grad 3	Mycket vanliga	Vanliga
CTCAE-grad 4	Mycket vanliga	Vanliga
Pancytopeni ^{1,2}	Mycket vanliga	-
Metabolism och nutrition		
Hyperkolesterolemi ¹	Mycket vanliga	Mycket vanliga
CTCAE-grad 3	Vanliga	Vanliga
CTCAE-grad 4	Vanliga	Mindre vanliga
Viktökning	-	Vanliga
CTCAE-grad ≥3	-	N/A ⁵
Centrala och perifera nervsystemet		
Huvudvärk	Vanliga	Mycket vanliga
CTCAE-grad ≥3	Mindre vanliga	Vanliga
Blodkärl		
Hypertoni	Mycket vanliga	Mycket vanliga

CTCAE-grad ≥ 3	Vanliga	Vanliga
Magtarmkanalen		
Förhöjt lipas ¹	-	Mycket vanliga
CTCAE-grad 3	-	Vanliga
CTCAE-grad 4	-	Mindre vanliga
Förhöjt amylas ¹	-	Mycket vanliga
CTCAE-grad 3	-	Vanliga
CTCAE-grad 4	-	Vanliga
Illamående	Mycket vanliga	-
CTCAE-grad ≥ 3	Mindre vanliga	-
Förstoppning	-	Vanliga
CTCAE-grad ≥ 3	-	N/A ⁵
Lever och gallvägar		
Förhöjt alaninaminotransferas ¹	Mycket vanliga	Mycket vanliga
CTCAE-grad 3	Mycket vanliga	Vanliga
CTCAE-grad 4	Vanliga	Mindre vanliga
Förhöjt aspartataminotransferas ¹	Mycket vanliga	Mycket vanliga
CTCAE-grad 3	Vanliga	Vanliga
CTCAE-grad 4	N/A ⁵	Mindre vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv		
Förhöjt blodkreatinfosfokinas ¹	-	Mycket vanliga
CTCAE-grad 3	-	Vanliga
CTCAE-grad 4	-	Vanliga
Njurar och urinvägar		
Förhöjt blodkreatinin ¹	-	Mycket vanliga
CTCAE-grad 3	-	Vanliga
CTCAE-grad 4	-	N/A ⁵
¹ Frekvensen baseras på nya eller försämrade laboratorieavvikelser jämfört med studiestart. ² Pancytopeni definieras som hemoglobinnivå <100 g/L, trombocyttal $<100 \times 10^9$ /L och neutrofilantal $<1,5 \times 10^9$ /L (eller lågt antal vita blodkroppar av grad 2 om neutrofilantal saknas), samtidigt i samma laboratoriebedömning. ³ CTCAE Version 4.03. ⁴ Sepsis grad ≥ 3 inkluderar 20 (10 %) händelser av grad 5. ⁵ N/A (Ej tillämpligt): inga fall rapporterade.		

Beskrivning av valda biverkningar

Anemi

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

Hos patienter som fick ruxolitinib nådde genomsnittliga sänkningar av hemoglobinvärdet ett nadir som var cirka 10 g/L lägre än värdet vid baslinjen efter 8-12 veckors behandling och återhämtade sig sedan gradvis

för att nå ett nytt steady state som var cirka 5 g/L lägre än värdet vid baslinjen. Detta mönster observerades hos patienter oavsett om de under behandlingen hade fått transfusioner eller inte.

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

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

I fas 3-studierna för akut och kronisk GVHD rapporterades anemi av CTCAE-grad 3 hos 47,7 % respektive 14,8 % av patienterna.

Trombocytopeni

Hos de MF-patienter som utvecklade trombocytopeni av grad 3 eller 4 i de kliniska fas 3-studierna var mediantiden till debut cirka 8 veckor. Trombocytopeni var i allmänhet reversibel vid dossänkning eller behandlingsavbrott. Mediantiden till återhämtning av trombocytter över $50 \times 10^9/L$ var 14 dagar. Under randomiseringsperioden gavs trombocyttransfusioner till 4,7 % av patienterna som fick ruxolitinib och till 4,0 % av patienterna som fick kontrollregimer. 0,7 % av patienterna som fick ruxolitinib och 0,9 % av patienterna som fick kontrollregimer avbröt behandlingen på grund av trombocytopeni. Patienter med ett trombocytantal på $100 \times 10^9/L$ till $200 \times 10^9/L$ före behandling med ruxolitinib hade en högre frekvens av trombocytopeni av grad 3 eller 4 jämfört med patienter med trombocytantal $>200 \times 10^9/L$ (64,2 % mot 38,5 %).

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

I fas 3-studien med akut GVHD observerades trombocytopeni av grad 3 och 4 hos 31,3 % respektive 47,7 % av patienterna. I fas 3-studien med kronisk GVHD, var trombocytopeni av grad 3 och 4 lägre (5,9 % och 10,7 %) än vid akut GVHD.

Neutropeni

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

I den randomiserade perioden av fas 3-studierna hos PV-patienter, rapporterades neutropeni hos 1,6 % av de patienter som exponerades för ruxolitinib jämfört med 7 % för referensbehandlingar. I ruxolitinibarmen utvecklade en patient neutropeni, CTCAE-grad 4. En utökad uppföljning av patienter som behandlats med ruxolitinib, visade på 2 patienter som rapporterades med neutropeni, CTCAE-grad 4.

I fas 3-studien med akut GVHD observerades neutropeni av grad 3 och 4 hos 17,9 % respektive 20,6 % av patienterna. I fas 3-studien med kronisk GVHD, var neutropeni av grad 3 och 4 lägre (9,5 % och 6,7 %) än vid akut GVHD.

Blödning

I de pivotala fas 3-prövningarna vid MF rapporterades blödningar (inklusive intrakraniella och gastrointestinala, blåmärken och andra blödningar) hos 32,6 % av patienterna som exponerades för ruxolitinib och hos 23,2 % av patienterna som exponerades för referensbehandlingar (placebo eller bästa tillgängliga behandling). Frekvensen av händelser av grad 3-4 var likartad för patienter som behandlades med ruxolitinib respektive referensbehandling (4,7 % mot 3,1 %). De flesta patienterna med blödningar under behandlingen rapporterade blåmärken (65,3 %). Blåmärken rapporterades med högre frekvens hos patienter som tog ruxolitinib jämfört med referensbehandlingarna (21,3 % mot 11,6 %). Intrakraniell blödning rapporterades hos 1 % av patienter som exponerats för ruxolitinib och 0,9 % som utsatts för referensbehandling. Gastrointestinal blödning rapporterades hos 5,0 % av patienter som exponerats för ruxolitinib jämfört med 3,1 % utsatta för referensbehandlingar. Andra blödningar (inklusive händelser som näsblod, blödning efter ingrepp och hematuri) rapporterades hos 13,3 % av patienterna behandlade med ruxolitinib och 10,3 % som behandlats med referensbehandlingar.

Under långtidsuppföljningen av kliniska fas 3-studier i MF ökade den kumulativa frekvensen av blödningar proportionellt med ökningen i uppföljningstiden. Blåmärken var de mest rapporterade blödningarna (33,3 %). Intrakraniella och gastrointestinala blödningar rapporterades hos 1,3 % respektive 10,1 % av patienterna.

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

Under långtidsuppföljningen av fas 3-studier i PV ökade den kumulativa frekvensen av blödningar proportionellt med ökningen i uppföljningstiden. Blåmärken var de mest rapporterade blödningarna (17,4 %). Intrakraniella och gastrointestinala blödningar rapporterades hos 0,3 % respektive 3,5 % av patienterna.

Under den jämförande perioden av fas 3-studien med akut GVHD rapporterades blödningshändelser hos 25,0 % och 22,0 % av patienterna i ruxolitinib- respektive BAT-armarna. Undergrupperna av blödningshändelser var i allmänhet lika mellan behandlingsarmarna: blåmärken (5,9 % i ruxolitinib- mot 6,7 % i BAT-armen), gastrointestinala händelser (9,2 % mot 6,7 %) och andra blödningar (13,2 % mot 10,7 %). Intrakraniella blödningar rapporterades hos 0,7 % av patienterna i BAT-armen och hos inga patienter i ruxolitinibarmen.

Under jämförelseperioden för fas 3-studien med kronisk GVHD rapporterades blödningshändelser hos 11,5 % och 14,6 % av patienterna i ruxolitinib- respektive BAT-armarna. Undergrupperna av blödningshändelser var generellt lika mellan behandlingsarmarna: blåmärken (4,2 % i ruxolitinib- mot 2,5 % i BAT-armen), gastrointestinala händelser (1,2 % mot 3,2 %) och andra blödningar (6,7 % mot 10,1 %). Inga intrakraniella blödningar rapporterades i någon av behandlingsarmarna.

Infektioner

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

I den randomiserade perioden av fas 3-studierna hos PV-patienter, rapporterades en (0,5 %) urinvägsinfektion, CTCAE-grad 3 och ingen grad 4. Förekomsten av herpes zoster var liknande hos PV-patienter (4,3 %) och MF-patienter (4,0 %). Det fanns en rapport av postherpetisk neuralgi, CTCAE-grad 3 bland PV-patienterna. Lunginflammation rapporterades hos 0,5 % av patienterna som behandlades med ruxolitinib jämfört med 1,6 % av patienterna i referensbehandlingar. Inga patienter i ruxolitinibarmen rapporterade sepsis eller tuberkulos.

Under långtidsuppföljning av fas 3-studier vid PV var urinvägsinfektioner (11,8 %), herpes zoster (14,7 %) och lunginflammation (7,1 %) ofta rapporterade infektioner. Sepsis rapporterades hos 0,6 % av patienterna. Inga patienter rapporterade tuberkulos vid långtidsuppföljning.

Under *jämförelseperioden* i fas 3-studien med akut GVHD rapporterades urinvägsinfektioner hos 9,9 % (grad ≥ 3 ; 3,3 %) av patienterna i ruxolitinibarmen jämfört med 10,7 % (grad ≥ 3 ; 6,0 %) i BAT-armen. CMV-infektioner rapporterades hos 28,3 % (grad ≥ 3 ; 9,3 %) av patienterna i ruxolitinibarmen jämfört med 24,0 % (grad ≥ 3 ; 10,0 %) i BAT-armen. Sepsishändelser rapporterades hos 12,5 % (grad ≥ 3 ; 11,1 %) av patienterna i ruxolitinibarmen jämfört med 8,7 % (grad ≥ 3 ; 6,0 %) i BAT-armen. BK-virusinfektion rapporterades endast i ruxolitinibarmen hos 3 patienter med en händelse av grad 3. Under *utökad uppföljning* av patienter behandlade med ruxolitinib, rapporterades urinvägsinfektioner hos 17,9 % (grad ≥ 3 ; 6,5 %) av patienterna och CMV-infektioner rapporterades hos 32,3 % (grad ≥ 3 ; 11,4 %) av patienterna. CMV-infektion med organinblandning sågs hos mycket få patienter; CMV-kolit, CMV-enterit och CMV-gastrointestinal infektion oavsett grad rapporterades hos fyra, två respektive en patient. Sepsishändelser, inklusive septisk chock, oavsett grad rapporterades hos 25,4 % (grad ≥ 3 ; 21,9 %) av patienterna.

Under *jämförelseperioden* i fas 3-studien med kronisk GVHD rapporterades urinvägsinfektioner hos 8,5 % (grad ≥ 3 ; 1,2 %) av patienterna i ruxolitinibarmen jämfört med 6,3 % (grad ≥ 3 ; 1,3 %) i BAT-armen. BK-virusinfektion rapporterades hos 5,5 % (grad ≥ 3 ; 0,6 %) av patienterna i ruxolitinibarmen jämfört med 1,3 % i BAT-armen. CMV-infektioner rapporterades hos 9,1 % (grad ≥ 3 ; 1,8 %) av patienterna i ruxolitinibarmen jämfört med 10,8 % (grad ≥ 3 ; 1,9 %) i BAT-armen. Sepsishändelser rapporterades hos 2,4 % (grad ≥ 3 ; 2,4 %) av patienterna i ruxolitinibarmen jämfört med 6,3 % (grad ≥ 3 ; 5,7 %) i BAT-armen. Under

utökad uppföljning av patienter behandlade med ruxolitinib, rapporterades urinvägsinfektioner och BK-virusinfektioner hos 9,3 % (grad ≥ 3 ; 1,3 %) respektive 4,9 % (grad ≥ 3 ; 0,4 %) av patienterna. CMV-infektioner och sepsishändelser rapporterades hos 8,8 % (grad ≥ 3 ; 1,3 %) respektive 3,5 % (grad ≥ 3 ; 3,5 %) av patienterna.

Förhöjt lipas

Under den randomiserade perioden i RESPONSE-studien var försämringen av lipasvärden högre i ruxolitinibarmen jämfört med kontrollarmen, främst på grund av skillnaderna mellan förhöjningarna i grad 1 (18,2 % mot 8,1 %). Förhöjningarna i grad ≥ 2 var liknande mellan behandlingsarmarna. I RESPONSE 2 var frekvenserna jämförbara mellan ruxolitinib och kontrollarmen (10,8 % mot 8 %). Under långtidsuppföljning av fas 3-studier vid PV, rapporterade 7,4 % respektive 0,9 % av patienterna förhöjning i grad 3 och grad 4 av lipasvärden. Inga samtidiga tecken och symtom på pankreatit med förhöjda lipasvärden rapporterades hos dessa patienter.

I fas 3-studier vid MF rapporterades höga lipasvärden hos 18,7 % och 19,3 % av patienterna i ruxolitinibarmarna jämfört med 16,6 % och 14,0 % i kontrollarmarna i COMFORT-I respektive COMFORT-II-studierna. Hos patienter med förhöjda lipasvärden rapporterades inga samtidiga tecken och symtom på pankreatit.

Under *jämförelseperioden* i fas 3-studien med akut GVHD rapporterades nya eller försämrade lipasvärden hos 19,7 % av patienterna i ruxolitinibarmen jämfört med 12,5 % i BAT-armen; motsvarande ökning i grad 3 (3,1 % mot 5,1 %) och grad 4 (0 % mot 0,8 %) var likartade. Under *utökad uppföljning* av patienter behandlade med ruxolitinib rapporterades ökade lipasvärden hos 32,2 % av patienterna; grad 3 och 4 rapporterades hos 8,7 % respektive 2,2 % av patienterna.

Under *jämförelseperioden* i fas 3-studien med kronisk GVHD rapporterades nya eller försämrade lipasvärden hos 32,1 % av patienterna i ruxolitinibarmen jämfört med 23,5 % i BAT-armen; motsvarande ökning i grad 3 (10,6 % mot 6,2 %) och grad 4 (0,6 % mot 0 %) var likartade. Under *utökad uppföljning* av patienter som behandlats med ruxolitinib rapporterades ökade lipasvärden hos 35,9 % av patienterna; grad 3 och 4 observerades hos 9,5 % respektive 0,4 % av patienterna.

Ökat systoliskt blodtryck

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

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

Pediatriska patienter

Totalt 20 patienter i åldern 12 till <18 år med GVHD analyserades med avseende på säkerhet: 9 patienter (5 i ruxolitinibarmen och 4 i BAT-armen) i studien REACH2 och 11 patienter (4 i ruxolitinibarmen och 7 i BAT-armen) i studien REACH3. Baserat på den liknande exponering som observerats hos ungdomar och vuxna, är säkerheten för ruxolitinib vid den rekommenderade dosen på 10 mg två gånger dagligen likartad i frekvens och svårighetsgrad.

Äldre

Totalt 29 patienter i studien REACH2 och 25 patienter i studien REACH3 i åldern >65 år och behandlade med ruxolitinib analyserades med avseende på säkerhet. Sammantaget identifierades inga nya säkerhetsproblem och säkerhetsprofilen hos patienter >65 år är generellt överensstämmande med den för patienter i åldern 18-65 år.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

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

Hemodialys förväntas inte öka elimineringen av ruxolitinib.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01EJ01

Verkningsmekanism

Ruxolitinib är en selektiv hämmare av januskinaserna (JAK) JAK1 och JAK2 (IC_{50} -värden på 3,3 nM och 2,8 nM för JAK-1 respektive JAK2-enzym). Dessa medierar ett antal cytokinernas och tillväxtfaktorers signalering som är viktig för hematopoesen och immunfunktionen.

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

Ruxolitinib hämmar JAK-STAT-signalering och cellproliferation hos cytokinberoende cellmodeller av hematologiska maligniteter, liksom hos Ba/F3-celler som gjorts cytokinberoende genom att uttrycka det JAK2V617F-muterade proteinet, med IC_{50} i intervallet 80-320 nM.

JAK-STAT-signalvägar spelar en roll för att reglera utvecklingen, spridningen och aktiveringen av flera immuncellstyper som är viktiga för patogenesen av GVHD.

Farmakodynamisk effekt

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

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

Myelofibros

Två randomiserade fas 3-studier (COMFORT-I och COMFORT-II) utfördes på MF-patienter (primär MF, post-polycythaemia vera-MF eller post-essentiell trombocytemi-MF). I båda studierna hade patienterna palpabel splenomegali minst 5 cm under nedersta revbenet och riskkategori intermediär-2 eller högre risk baserat på IWG:s (International Working Group) konsensuskriterier. Startdosen av Jakavi var baserad på trombocyttallet. Patienter med trombocytantal $\leq 100 \times 10^9/L$ uppfyllde inte inklusionskriterierna för COMFORT-studierna, men 69 patienter inkluderades i EXPAND-studien, en fas Ib, öppen dosstudie på patienter med MF (primär MF, post-polycythaemia vera-MF eller post-essentiell trombocytemi-MF) och trombocytantal vid studiestart $\geq 50 \times 10^9/L$ och $< 100 \times 10^9/L$.

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

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

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

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

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

Tabell 6 Procentandel patienter med ≥ 35 % minskning av mjältens volym från baslinjen vid vecka 24 i COMFORT-I och vid vecka 42 i COMFORT-II (ITT)

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

95 % konfidensintervall				
p-värde	<0,0001			<0,0001

En signifikant större andel patienter i Jakavi-gruppen uppnådde ≥ 35 % minskning av mjältens volym (tabell 6) från baslinjen oavsett förekomst eller frånvaro av JAK2V617F-mutation (tabell 7) och sjukdomssubtyp (primär MF, post-polycythaemia vera-MF eller post-essentiell trombocytemi-MF).

Tabell 7 Procentandel patienter med ≥ 35 % minskning av mjältens volym från baslinjen avseende JAK-mutationsstatus (säkerhetsgrupper)

	COMFORT-I				COMFORT-II			
	Jakavi		Placebo		Jakavi		Bästa tillgängliga terapi	
JAK-mutations-status	Positiv (N=113) n (%)	Negativ (N=40) n (%)	Positiv (N=121) n (%)	Negativ (N=27) n (%)	Positiv (N=110) n (%)	Negativ (N=35) n (%)	Positiv (N=49) n (%)	Negativ (N=20) n (%)
Andel (%) patienter med ≥ 35 % minskning av mjältens volym	54 (47,8)	11 (27,5)	1 (0,8)	0	36 (32,7)	5 (14,3)	0	0
Tidpunkt	Efter 24 veckor				Efter 48 veckor			

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

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

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

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

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

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

Polycythaemia vera

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

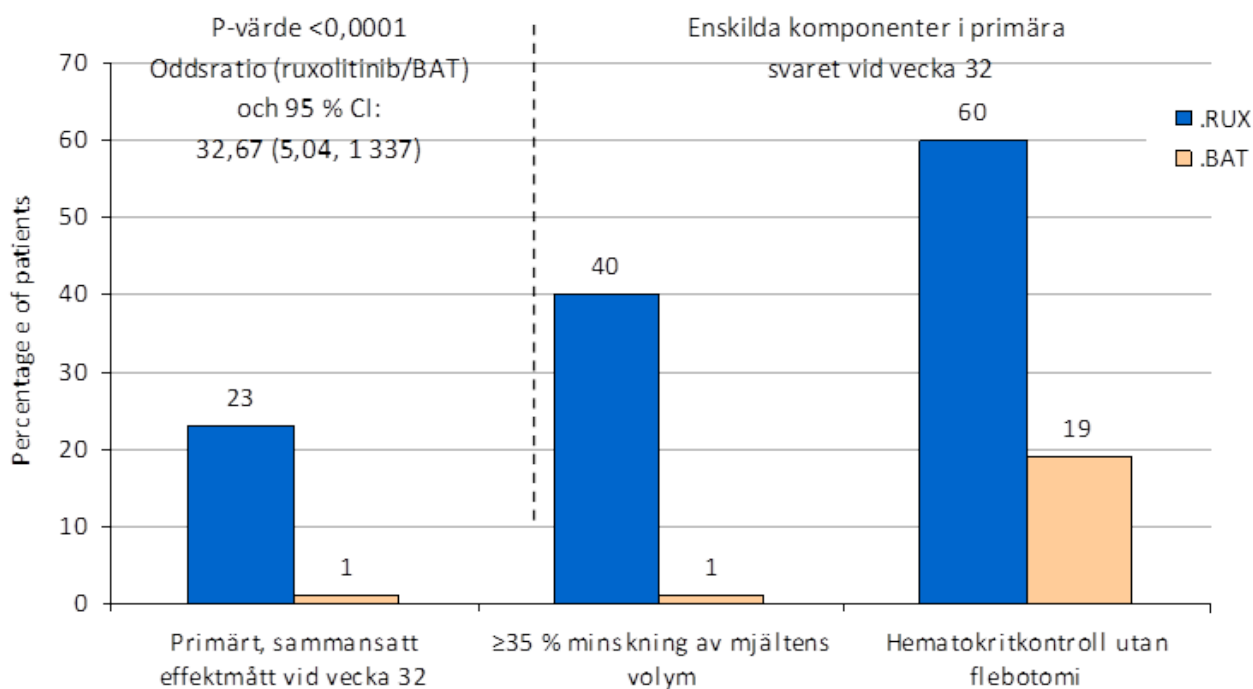
Baslinjedemografi och sjukdomskaraktäristika var jämförbara mellan de två behandlingsarmarna. Medianåldern var 60 år (intervall 33-90 år). Patienter i ruxolitinibarmen hade PV-diagnos under en mediantid på 8,2 år och hade tidigare fått hydroxiurea under en mediantid på cirka 3 år. De flesta patienter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

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

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

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

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



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

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

Ytterligare analyser från RESPONSE-studien för att utvärdera varaktig respons genomfördes vid vecka 80 och vecka 256 efter randomisering. Av 25 patienter som hade uppnått primärt svar vid vecka 32 hade 3 patienter försämrats vid vecka 80 och 6 patienter under vecka 256. Sannolikheten att ha bibehållit ett svar från vecka 32 upp till vecka 80 respektive vecka 256 var 92 % respektive 74 % (se tabell 8).

Tabell 8 Varaktighet av primärt svar i RESPONSE-studien

	Vecka 32	Vecka 80	Vecka 256
Primärt svar uppnått vid vecka 32* n/N (%)	25/110 (23 %)	n/a	n/a
Patienter som upprätthåller primärt svar	n/a	22/25	19/25
Sannolikhet för att upprätthålla primära svar	n/a	92 %	74 %
* Enligt de sammansatta svarskriterierna för det primära effektmåttet: frånvaro av kvalificering för flebotomi (HCT-kontroll) och en reduktion i mjältvolym ≥ 35 % från behandlingsstart. n/a: not applicable (inte tillämplig).			

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

Transplantat-mot-värdsjukdom (GVHD)

Två randomiserade fas 3-, öppna multicenterstudier undersökte Jakavi hos patienter 12 år och äldre med akut GVHD (REACH2) och kronisk GVHD (REACH3) efter allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (alloSCT) och otillräckligt svar på kortikosteroider och/eller andra systemiska terapier. Startdosen av Jakavi var 10 mg två gånger dagligen.

Akut GVHD

I REACH2 randomiserades 309 patienter med kortikosteroidrefraktär, akut GVHD av grad II till IV 1:1 till Jakavi eller BAT. Patienterna stratifierades efter svårighetsgraden av akut GVHD vid tidpunkten för randomisering. Kortikosteroidrefraktäritet bestämdes när patienter hade progression efter minst 3 dagar, misslyckades med att uppnå svar efter 7 dagar eller misslyckades med kortikosteroidnedtrappning.

BAT valdes ut av prövaren patient för patient och inkluderade antitymocyoglobulin (ATG), extrakorporeal fotoferes (ECP), mesenkymala stromaceller (MSC), lågdos metotrexat (MTX), mykofenolatmofetil (MMF), mTOR-hämmare (everolimus eller sirolimus), etanercept eller infliximab.

Förutom Jakavi eller BAT kunde patienter ha fått standardstödande vård för allogen stamcellstransplantation inklusive antiinfektionsläkemedel och transfusionsstöd. Ruxolitinib lades till vid fortsatt användning av kortikosteroider och/eller kalcineurinhämmare (CNI) såsom ciklosporin eller takrolimus och/eller topikala eller inhalede kortikosteroidterapier enligt institutionella riktlinjer.

Patienter som fått en tidigare systemisk behandling annan än kortikosteroider och CNI för akut GVHD var berättigade att inkluderas i studien. Förutom kortikosteroider och CNI, fick tidigare systemiskt läkemedel för akut GVHD fortsätta endast om de användes för profylax för akut GVHD (dvs. påbörjades före diagnosen av akut GVHD) enligt vanlig medicinsk praxis.

Patienter på BAT kunde gå över till ruxolitinib efter dag 28 om de uppfyllde följande kriterier:

- Misslyckades med att uppfylla definitionen av svar enligt det primära effektmåttet (fullständigt svar [CR] eller partiellt svar [PR]) på dag 28; ELLER
- Förlorade svaret därefter och uppfyllde kriterierna för progression, blandat svar eller inget svar, vilket nödvändiggjorde ny ytterligare systemisk immunsuppressiv behandling för akut GVHD, OCH
- Hade inga tecken/symtom på kronisk GVHD.

Nedtrappning av Jakavi tillåts efter besöket dag 56 för patienter med behandlingssvar.

Demografi vid studiestart och sjukdomsegenskaper balanserades mellan de två behandlingsarmarna. Medianåldern var 54 år (intervall 12 till 73 år). Studien inkluderade 2,9 % ungdomar, 59,2 % män och 68,9 % vita patienter. Majoriteten av de inskrivna patienterna hade malign underliggande sjukdom.

Svårighetsgraden av akut GVHD var grad II hos 34 % respektive 34 %, grad III hos 46 % respektive 47 % och grad V hos 20 % respektive 19 % av Jakavi- och BAT-armarna.

Orsakerna till patienters otillräckliga svar på kortikosteroider i Jakavi- och BAT-armarna var i) misslyckande med att uppnå svar efter 7 dagars kortikosteroidbehandling (46,8 % respektive 40,6 %), ii) misslyckande med kortikosteroidnedtrappning (30,5 % respektive 31,6 %) eller iii) sjukdomsprogression efter 3 dagars behandling (22,7 % respektive 27,7 %).

Bland alla patienter med akut GVHD var hud (54,0 %) och nedre mag-tarmkanalen (68,3 %) bland de vanligaste organen som berördes. Fler patienter i Jakavi-armen hade akut GVHD som berörde hud (60,4 %) och lever (23,4 %), jämfört med BAT-armen (hud: 47,7 % och lever: 16,1 %).

De vanligast använda tidigare systemiska behandlingarna vid akut GVHD var kortikosteroider+CNI (49,4 % i Jakavi-armen och 49,0 % i BAT-armen).

Det primära effektmåttet var den totala svarsfrekvensen (ORR) på dag 28, definierad som andelen patienter i varje arm med ett fullständigt svar (CR) eller ett partiellt svar (PR) utan krav på ytterligare systemiska terapier för en tidigare progression, blandat svar eller bortfall baserat på prövarens bedömning enligt kriterierna av Harris et al. (2016).

Det viktigaste sekundära effektmåttet var andelen patienter som uppnådde en CR eller PR vid dag 28 och bibehöll en CR eller PR vid dag 56.

REACH2 uppfyllde sitt primära mål. ORR på dag 28 av behandlingen var högre i Jakavi-armen (62,3 %) jämfört med BAT-armen (39,4 %). Det fanns en statistiskt signifikant skillnad mellan behandlingsarmarna (stratifierat Cochrane-Mantel-Haenszel-test $p < 0,0001$, tvåsidigt, OR: 2,64; 95 % CI: 1,65, 4,22).

Det fanns också en högre andel patienter med fullständigt svar i Jakavi-armen (34,4 %) jämfört med BAT-armen (19,4 %).

ORR vid dag 28 var 76% för GVHD av grad II, 56% för GVHD av grad III och 53 % för GVHD av grad IV i Jakavi-armen och 51 % för GVHD av grad II, 38 % för GVHD av grad III och 23 % för GVHD av grad IV i BAT-armen.

Bland de som inte svarade på dag 28 i Jakavi- och BAT-armarna hade 2,6 % respektive 8,4 % sjukdomsprogression.

Övergripande resultat presenteras i tabell 9.

Tabell 9 Total svarsfrekvens vid dag 28 i REACH2

	Jakavi N=154		BAT N=155	
	n (%)	95 % CI	n (%)	95 % CI
Total svarsfrekvens	96 (62,3)	54,2; 70,0	61 (39,4)	31,6; 47,5
OR (95 % CI)	2,64 (1,65; 4,22)			
p-värde (2-sidigt)	$p < 0,0001$			
Komplett svar	53 (34,4)		30 (19,4)	
Partiellt svar	43 (27,9)		31 (20,0)	

Studien uppfyllde det sekundära effektmåttet baserat på den primära dataanalysen (databrytpunkt: 25 juli 2019). Varaktigt ORR dag 56 var 39,6 % (95 % CI: 31,8; 47,8) i Jakavi-armen och 21,9 % (95 % CI: 15,7; 29,3) i BAT-armen. Det fanns en statistiskt signifikant skillnad mellan de två behandlingsarmarna (OR: 2,38;

95 % CI: 1,43; 3,94; $p=0,0007$). Andelen patienter med CR var 26,6 % i Jakavi-armen jämfört med 16,1 % i BAT-armen. Totalt gick 49 patienter (31,6 %) som ursprungligen randomiserades till BAT-armen över till Jakavi-armen.

Kronisk GVHD

I REACH3 randomiserades 329 patienter med måttlig eller svår kortikosteroidrefraktär, kronisk GVHD 1:1 till Jakavi eller BAT. Patienterna stratifierades efter svårighetsgraden av kronisk GVHD vid tidpunkten för randomiseringen. Kortikosteroidrefraktäritet fastställdes när patienter hade bristande svar eller sjukdomsprogression efter 7 dagar, eller hade sjukdomsbeständighet i 4 veckor eller misslyckats med kortikosteroidnedtrappning två gånger.

BAT valdes ut av prövaren patient för patient och inkluderade extrakorporeal fotoferes (ECP), lågdos metotrexat (MTX), mykofenolatmofetil (MMF), mTOR-hämmare (everolimus eller sirolimus), infliximab, rituximab, pentostatin, imatinib eller ibrutinib.

Förutom Jakavi eller BAT kunde patienter ha fått standardstödande vård för allogen stamcellstransplantation inklusive antiinfektionsläkemedel och transfusionsstöd. Fortsatt användning av kortikosteroider och CNI såsom ciklosporin eller takrolimus och topikala eller inhaleda kortikosteroidterapi var tillåtna enligt institutionella riktlinjer.

Patienter som fått en tidigare systemisk behandling förutom kortikosteroider och/eller CNI för kronisk GVHD var berättigade att inkluderas i studien. Förutom kortikosteroider och CNI, fick tidigare systemiskt läkemedel för kronisk GVHD fortsätta endast om det användes för profylax för kronisk GVHD (dvs. påbörjades före diagnosen av kronisk GVHD) enligt vanlig medicinsk praxis.

Patienter på BAT kunde gå över till ruxolitinib på cykel 7 dag 1 och därefter på grund av sjukdomsprogression, blandat svar eller oförändrat svar, på grund av toxicitet för BAT eller på grund av förvärrad kronisk GVHD.

Effekten hos patienter som övergår från aktiv akut GVHD till kronisk GVHD utan nedtrappning av kortikosteroider och eventuell systemisk behandling är okänd. Effekten vid akut eller kronisk GVHD efter donatorlymfocytinfusion (DLI) och hos patienter som inte tolererade steroidbehandling är okänd.

Nedtrappning av Jakavi var tillåten efter besöket vid cykel 7 dag 1.

Demografi vid studiestart och sjukdomsegenskaper balanserades mellan de två behandlingsarmarna. Medianåldern var 49 år (intervall 12 till 76 år). Studien inkluderade 3,6 % ungdomar, 61,1 % män och 75,4 % vita patienter. Majoriteten av de inskrivna patienterna hade malign underliggande sjukdom.

Svårighetsgraden vid diagnos av kortikosteroidrefraktär, kronisk GVHD balanserades mellan de två behandlingsarmarna, med 41 % respektive 45 % måttlig och 59 % respektive 55 % svår, i Jakavi- och BAT-armarna.

Patienternas otillräckliga svar på kortikosteroider i Jakavi- och BAT-armen kännetecknades av i) avsaknad av svar eller sjukdomsprogression efter kortikosteroidbehandling i minst 7 dagar med 1 mg/kg/dag av prednisonekvivalenter (37,6 % respektive 44,5 %), ii) sjukdomsbeständighet efter 4 veckor vid 0,5 mg/kg/dag (35,2 % och 25,6 %), eller iii) kortikosteroidberoende (27,3 % respektive 29,9 %).

Bland alla patienter hade 73 % respektive 45 % hud- och lungpåverkan i Jakavi-armen, jämfört med 69 % respektive 41 % i BAT-armen.

De vanligast använda tidigare systemiska behandlingarna vid kronisk GVHD var endast kortikosteroider (43 % i Jakavi-armen och 49 % i BAT-armen) och kortikosteroider+CNI (41 % patienter i Jakavi-armen och 42 % i BAT-armen).

Det primära effektmåttet var ORR på dag 1 av cykel 7, definierat som andelen patienter i varje arm med en CR eller en PR utan krav på ytterligare systemiska terapier för en tidigare progression, blandat svar eller uteblivet svar baserat på prövarens bedömning enligt National Institutes of Health (NIH) kriterier.

Ett viktigt sekundärt effektmått var felfri överlevnad (FFS), en sammansatt tid till händelseändpunkt, som inkluderar den tidigaste av följande händelser: i) återfall eller återfall av underliggande sjukdom eller död på grund av underliggande sjukdom, ii) dödlighet utan återfall, eller iii) tillägg eller initiering av annan systemisk behandling för kronisk GVHD.

REACH3 uppfyllde sitt primära mål. Vid tidpunkten för primär analys (databrytpunkt: 08-maj-2020) var ORR vid vecka 24 högre i Jakavi-armen (49,7 %) jämfört med BAT-armen (25,6 %). Det fanns en statistiskt signifikant skillnad mellan behandlingsarmarna (stratifierat Cochrane-Mantel-Haenszel-test $p < 0,0001$, tvåsidigt, OR: 2,99; 95 % CI: 1,86; 4,80). Resultaten presenteras i tabell 10.

Bland de som inte svarade vid cykel 7 dag 1 i Jakavi- och BAT-armarna hade 2,4 % respektive 12,8 % sjukdomsprogression.

Tabell 10 Total svarsfrekvens vid cykel 7 dag 1 i REACH3

	Jakavi N=165		BAT N=164	
	n (%)	95 % CI	n (%)	95 % CI
Total svarsfrekvens	82 (49,7)	41,8; 57,6	42 (25,6)	19,1; 33,0
OR (95 % CI)	2,99 (1,86; 4,80)			
p-värde (2-sidigt)	$p < 0,0001$			
Komplett svar	11 (6,7)		5 (3,0)	
Partiellt svar	71 (43,0)		37 (22,6)	

Det viktigaste sekundära effektmåttet, FFS, visade en statistiskt signifikant 63 % riskreduktion av Jakavi jämfört med BAT (HR: 0,370; 95 % KI: 0,268; 0,510, $p < 0,0001$). Efter 6 månader var majoriteten av FFS-händelserna "tillägg eller initiering av en annan systemisk behandling kronisk GVHD" (sannolikheten för den händelsen var 13,4 % mot 48,5 % för Jakavi- respektive BAT-armarna). Resultaten för "återfall av underliggande sjukdom" och icke-återfallsmortalitet (non-relapse mortality, NRM) var 2,46 % mot 2,57 % och 9,19 % mot 4,46 %, i Jakavi- respektive BAT-armarna. Ingen skillnad i kumulativ incidens mellan behandlingsarmarna observerades när man fokuserade enbart på NRM.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Jakavi, för alla grupper av den pediatrika populationen för behandlingen av MF och PV. Hos pediatrika patienter (12 år och äldre) med GVHD stöds säkerheten och effekten av Jakavi av bevis från de randomiserade fas 3-studierna REACH2 och REACH3 (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2). I REACH2 observerades svar vid dag 28 hos 4/5 ungdomar med akut GVHD (3 hade CR och 1 hade PR) i

ruxolitinibarmen och hos 3/4 ungdomar (3 hade CR) i BAT-armen. I REACH3 observerades svar vid cykel 7 dag 1 hos 3/4 ungdomar med kronisk GVHD (alla hade PR) i ruxolitinibarmen och hos 2/8 ungdomar (båda hade PR) i BAT-armen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

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

Linjäritet/icke-linjäritet

Dosproportionaliteten visades i studier med enkeldos och multipla doser.

Särskilda populationer

Effekter av kroppsytta, ålder, kön och etniskt ursprung

Baserat på studier hos friska studiedeltagare observerades inga relevanta skillnader i ruxolitinibs farmakokinetik med hänsyn till kön eller etniskt ursprung. I en populationsfarmakokinetisk utvärdering hos MF-patienter sågs inget samband mellan oralt clearance och patientens ålder eller etniska ursprung. Förutsett oralt clearance var 17,7 l/tim hos kvinnor och 22,1 l/tim hos män, med en interindividuell variabilitet på 39 % hos MF-patienter. Clearance var 12,7 l/tim hos PV-patienter, med en interindividuell variabilitet på 42 % och ingen relation sågs mellan oralt clearance och kön, patientens ålder eller ras, baserad på en populationsfarmakokinetisk utvärdering hos PV-patienter. Clearance var 10,4 l/tim hos patienter med akut GVHD och 7,8 l/tim hos patienter med kronisk GVHD, med en variabilitet mellan patienter på 49 %. Inget samband var uppenbart mellan oral clearance och kön, patientens ålder eller ras, baserat på en farmakokinetisk utvärdering av populationen hos patienter med GVHD. Exponeringen ökade hos GVHD-patienter med låg kroppsytta. Hos försökspersoner med en kroppsytta på 1 m², 1,25 m² och 1,5 m² var den förväntade medeleksponeringen (AUC) 31 %, 22 % respektive 12 % högre än en typisk vuxen (1,79 m²).

Pediatrisk population

Farmakokinetiken för Jakavi hos pediatrika patienter <18 år med MF och PV har inte fastställts. Den farmakokinetiska profilen som observerades hos ungdomar med akut eller kronisk GVHD var jämförbar med den totala patientpopulationen (se avsnitt 5.1, "Pediatrik population"). Ruxolitinib har ännu inte utvärderats hos pediatrika patienter under 12 år med akut eller kronisk GVHD.

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Hos patienter med GVHD och med nedsatt leverfunktion som inte är relaterad till GVHD, ska startdosen av ruxolitinib minskas med 50 %.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

I studier på unga råttor resulterade administrering av ruxolitinib i effekter på tillväxt och benmått. Minskad bentillväxt observerades vid doser ≥ 5 mg/kg/dag när behandlingen påbörjades på postnatal dag 7 (jämförbar med nyfödd) och vid ≥ 15 mg/kg/dag när behandlingen startades på postnatal dag 14 eller 21 (jämförbar med spädbarn, 1-3 år). Frakturer och förtida terminering hos råttor observerades vid doser ≥ 30 mg/kg/dag när behandlingen påbörjades postnatalt dag 7. Baserat på obundet AUC var exponeringen vid NOAEL (ingen observerad skadlig effektnivå) hos unga råttor behandlade så tidigt som postnatal dag 7, 0,3 gånger den hos vuxna patienter vid 25 mg två gånger dagligen, medan minskad bentillväxt och fraktur er inträffade vid exponeringar som var 1,5- och 13-faldiga hos vuxna patienter vid 25 mg två gånger dagligen. Effekterna var generellt allvarigare när administrering initierades tidigare i postnataltiden. Annat än benutveckling var effekterna av ruxolitinib hos unga råttor liknande de hos vuxna råttor. Unga råttor är känsligare än vuxna råttor för toxicitet av ruxolitinib.

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

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

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

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Jakavi 5 mg tabletter

EU/1/12/773/004-006

Jakavi 10 mg tabletter

EU/1/12/773/014-016

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

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

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 23 augusti 2012

Förnyat godkännande: 24 april 2017

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-03-21

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