

Jakavi

MR (F)

Novartis

Tablett 15 mg

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

Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare

Aktiv substans:

Ruxolitinib

ATC-kod:

L01XE18

Läkemedel från Novartis omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Jakavi tablett 5 mg, 10 mg, 15 mg och 20 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

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

Texten är baserad på produktresumé: 2019-06-28. Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

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

Kontraindikationer

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

Graviditet och amning.

Dosering

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 Varningar och försiktighet).

Dosering

Startdos

Rekommenderad startdos av ruxolitinib vid MF är 15 mg två gånger dagligen för patienter med ett trombocytal på $100\ 000/\text{mm}^3$ till $200\ 000/\text{mm}^3$ och 20 mg två gånger dagligen för patienter med ett trombocytal $>200\ 000\ \text{mm}^3$. Rekommenderad startdos av ruxolitinib vid PV är 10 mg givet oralt två gånger dagligen.

Det finns begränsad mängd information som kan utgöra grund för rekommendation om startdos för patienter med trombocytal mellan $50\ 000/\text{mm}^3$ och $<100\ 000/\text{mm}^3$. Den högsta rekommenderade startdosen till dessa patienter är 5 mg två gånger dagligen och dosen bör titreras med försiktighet.

Dosändringar

Dosen kan titreras på basis av säkerhet och effekt. Behandlingen ska avbrytas vid trombocytal under $50\ 000/\text{mm}^3$ eller absoluta neutrofilital under $500/\text{mm}^3$. Vid PV, bör behandlingen också avbrytas när hemoglobinvärdet är under 8 g/dl. När blodkroppantalet 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 till under

100 000/mm³. Vid PV, bör dosreduktion också övervägas om hemoglobinvärdet sjunker under 12 g/dl och rekommenderas om det sjunker under 10 g/dl.

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

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

Maximal dos av ruxolitinib är 25 mg två gånger dagligen.

Dosjustering vid samtidig behandling med starka CYP3A4-hämmare eller flukonazol

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

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

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 trombocyttalet för MF-patienter, som ska administreras två gånger dagligen, sänkas med cirka 50 %. Den rekommenderade startdosen för PV-patienter med gravt nedsatt njurfunktion är 5 mg två gånger dagligen. Patienten ska övervakas noga med avseende på säkerhet och effekt under behandling med ruxolitinib.

Det finns begränsad mängd data som kan utgöra grund för bestämning av de bästa doseringsalternativen för patienter med terminal njursjukdom (end-stage renal disease, ESRD) som står på hemodialys. Farmakokinetiska/farmakodynamiska simuleringar baserade på tillgängliga data för denna population tyder på att startdosen för MF-patienter med ESRD på hemodialys är en enda dos av 15-20 mg eller två doser av 10 mg givet med 12 timmars mellanrum, som administreras efter dialys och endast på dagen för hemodialys. En enda dos av 15 mg rekommenderas för MF-patienter med trombocytal $100\ 000/\text{mm}^3$ till $200\ 000/\text{mm}^3$. En enda dos av 20 mg eller två doser av 10 mg givet med 12 timmars mellanrum rekommenderas för MF-patienter med trombocytal på $>200\ 000/\text{mm}^3$. 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 Farmakokinetik).

Nedsatt leverfunktion

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

Äldre patienter (≥ 65 år)

Ingen ytterligare dosjustering rekommenderas för äldre patienter.

Pediatrik population

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

Avbrytande av behandling

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

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

Administreringsätt

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.

Varningar och försiktighet

Benmärgshämning

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

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

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

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

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

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

Fullständig blodkroppsräkning bör göras på klinisk indikation och dosen justeras efter behov (se Dosering och Biverkningar).

Infektioner

Allvarliga bakterie-, mykobakterie-, svamp- och virusinfektioner och andra opportunistiska infektioner har förekommit hos patienter som behandlats med Jakavi. Patienterna bör bedömas för risken att utveckla allvarliga infektioner. Läkare bör noga observera patienter

som får Jakavi med avseende på tecken och symtom på infektioner och omgående sätta in lämplig behandling. Behandling med Jakavi ska inte sättas in förrän aktiva, allvarliga infektioner har läkt ut.

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

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

Herpes zoster

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

Progressiv multifokal leukoencefalopati

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har rapporterats vid behandling med Jakavi. Läkare bör vara särskilt uppmärksamma på symtom som tyder på PML som patienten själv kanske inte noterar

(t.ex. kognitiva, neurologiska eller psykiatriska symtom eller tecken). Patienter ska övervakas med avseende på nya eller förvärrade symtom eller tecken, och om sådana symtom/tecken uppstår ska remiss till neurolog och relevanta diagnostiska åtgärder för PML övervägas. Om PML misstänks måste fortsatt dosering avbrytas tills man kan utesluta PML.

Icke-melanom hudcancer

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

Blodfettssrubbingar/-förhöjningar

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

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Startdosen av Jakavi bör sänkas hos patienter med grav njurfunktionsnedsättning. För patienter med terminal njursjukdom som står på hemodialys bör startdosen för MF-patienter baseras på trombocyttallet (se Dosering). 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 Dosering och Farmakokinetik).

Nedsatt leverfunktion

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

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 Dosering och Interaktioner).

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

Utsättningseffekter

Efter avbrott eller utsättning av Jakavi kan symtom på MF återkomma över en period om cirka en vecka. Det har förekommit fall där patienter som har slutat ta Jakavi har upplevt allvarligare händelser, särskilt i samband med akut tillstötande sjukdom. Det är inte klarlagt om abrupt utsättning av Jakavi har bidragit till dessa

händelser. Om det inte är nödvändigt att avbryta behandlingen abrupt, kan nedtrappning av dosen av Jakavi övervägas, även om nyttan med nedtrappning inte är belagd.

Hjälpämnen

Jakavi innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel:

galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

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 Dosering).

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-enzym (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 Dosering).

Hos friska studiedeltagare som gavs ruxolitinib (50 mg enkeldos) efter den potenta CYP3A4-induceraren rifampicin (600 mg daglig dos i 10 dagar) minskade AUC för ruxolitinib med 70 % jämfört med efter administrering av ruxolitinib ensamt. Exponeringen för aktiva metaboliter av ruxolitinib var oförändrad. Totalt sett var ruxolitinibs farmakodynamiska aktivitet liknande, vilket tyder på CYP3A4-inducering resulterade i minimal effekt på

farmakodynamiken. Detta skulle dock kunna vara relaterat till den höga dos av ruxolitinib som resulterade i farmakodynamiska effekter nära E_{\max} . Det är möjligt att hos den enskilda patienten, behövs en ökning av den dos av ruxolitinib som krävs när behandling inleds med en stark enzyminducerare.

Övriga interaktioner som ska anses påverka ruxolitinib

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

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

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

Effekter av ruxolitinib på andra läkemedel

Substanser som transporteras av P-glykoprotein eller andra transportproteiner

Ruxolitinib kan hämma P-glykoprotein och breast cancer resistance protein (BCRP) i tarmen. Detta kan resultera i ökad systemisk exponering av substrat för dessa transportproteiner, såsom

dabigatranetexilat, ciklosporin, rosuvastatin och eventuellt digoxin. Terapeutisk övervakning (TDM) eller klinisk övervakning rekommenderas av den påverkade substansen.

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

Hematopoetiska tillväxtfaktorer

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

Cytoreduktiva behandlingar

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

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.

Graviditet

Kategori B:3.

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 Prekliniska uppgifter). Den potentiella risken för människa är okänd. Som en försiktighetsåtgärd är användning av Jakavi under graviditet kontraindicerad (se Kontraindikationer).

Kvinnor i fertil ålder/Antikonception

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

Amning

Grupp IVa.

Jakavi får inte användas under amning (se Kontraindikationer) 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 Prekliniska uppgifter).

Fertilitet

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

Trafik

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.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Myelofibros

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

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

De oftast rapporterade biverkningarna var trombocytopeni och anemi.

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

Anemi, trombocytopeni och neutropeni är dosrelaterade effekter.

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

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

Långtidssäkerhet

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

Polycythaemia vera

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

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

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

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

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

Långtidssäkerhet utvärderades med hjälp av data från två fas 3-studier med data från patienter, som initialt randomiserades till ruxolitinib (n=184; exponering under 0,03 till 43,5 månader, med

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

Tabell över biverkningar från kliniska studier

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

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

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

Biverkning	Frekvenskategori för MF-patienter	Frekvenskategori för PV-patienter
Infektioner och infestationer		
Urinvägsinfektioner ^{a,d}	Mycket vanliga	Vanliga

Pneumoni	Vanliga	-
Herpes zoster ^{a,d}	Vanliga	Vanliga
Sepsis	Vanliga	-
Tuberkulos ^e	Mindre vanliga	-
Blodet och lymfsystemet^{b,d}		
Anemi^b	-	-
CTCAE-grad 4 ^c ($<6,5$ g/dl)	Mycket vanliga	Mindre vanliga
CTCAE-grad 3 ^c ($<8,0 - 6,5$ g/dl)	Mycket vanliga	Mindre vanliga
Alla CTCAE-grader ^c	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Trombocytopeni^b		
CTCAE-grad 4 ($<25\ 000/\text{mm}^3$)	Vanliga	Mindre vanliga
CTCAE-grad 3 ($50\ 000 - 25\ 000/\text{mm}^3$)	Vanliga	Vanliga
Alla CTCAE-grader ^c	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Neutropeni^b		
CTCAE-grad 4 ($<500/\text{mm}^3$)	Vanliga	-
CTCAE-grad 3 ($<1\ 000 - 500/\text{mm}^3$)	Vanliga	-
Alla CTCAE-grader	Mycket vanliga	-
Blödning (alla blödningar inklusive)	Mycket vanliga	Mycket vanliga

intrakraniell och gastrointestinal blödning, blåmärken och andra blödningar)		
Intrakraniell blödning	Vanliga	-
Gastrointestinal blödning	Vanliga	-
Blåmärken	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Andra blödning (inklusive näsblod, blödning efter ingrepp och hematuri)	Vanliga	Mycket vanliga
Metabolism och nutrition		
Viktökning ^a	Mycket vanliga	Vanliga
Hyperkolesterolemi ^b CTCAE-grad 1 och 2 ^c	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hypertriglyceridemi ^b CTCAE-grad 1 ^c	-	Mycket vanliga
Centrala och perifera nervsystemet		
Yrsel ^a	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Huvudvärk ^a	Mycket vanliga	-
Magtarmkanalen		
Flatulens ^a	Vanliga	-
Förstoppning ^a	-	Vanliga
Lever och gallvägar		

Förhöjt alaninaminotransferas ^b		
CTCAE-grad 3 ^c (> 5x - 20 x ULN)	Vanliga	Mindre vanliga
Alla CTCAE-grader ^c	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Förhöjt aspartataminotransferas ^b		
Alla CTCAE-grader ^c	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Blodkärl		
Hypertoni ^a	-	Mycket vanliga

^a Frekvensen är baserad på biverkningsdata.

- En studiedeltagare med flera förekomster av en biverkning räknas bara en gång i den aktuella biverkningskategorin.
- Rapporterade biverkningar uppträdde under behandling och upp till 28 dagar efter sista behandlingsdagen.

^b Frekvensen är baserad på laboratorievärden.

- En studiedeltagare med flera förekomster av en biverkning räknas bara en gång i den aktuella biverkningskategorin.
- Rapporterade biverkningar uppträdde under behandling och upp till 28 dagar efter sista behandlingsdagen.

^c CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 3.0: grad 1=lindrig, grad 2=måttlig, grad 3=svår, grad 4=livshotande

^d Dessa biverkningar diskuteras i texten.

^e Frekvensen är baserad på alla patienter som fått ruxolitinib i kliniska studier (N=4 755).

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

Beskrivning av valda biverkningar

Anemi

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

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

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

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

Trombocytopeni

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

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

Neutropeni

Hos de MF-patienter som utvecklade neutropeni av grad 3 eller 4 i de kliniska fas 3-studierna var mediantiden till debut cirka 12

veckor. Under randomiseringsperioden gjordes doseringsuppehåll eller dossänkning på grund av neutropeni hos 1,0 % av patienterna och 0,3 % avbröt behandlingen på grund av neutropeni.

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

Blödning

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

I den jämförande perioden av fas 3-studier hos PV-patienter, rapporterades blödningar (inklusive intrakraniella och

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

Infektioner

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

I den randomiserade perioden för den pivotala studien hos PV-patienter, rapporterades en (0,5 %) urinvägsinfektion, CTCAE-grad 3 och ingen grad 4. Förekomsten av herpes zoster var

liknande hos PV-patienter (4,3 %) och MF-patienter (4,0 %). Det fanns en rapport av postherpetisk neuralgi, CTCAE-grad 3 bland PV-patienterna.

Ökat systoliskt blodtryck

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

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.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

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

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 moderssubstansen 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 trombocyttalet.

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 symtampoäng, förändringar i totala symtampoäng från baslinjen till vecka 24 mätt med den modifierade MFSAF-(MF Symptom Assessment Form)-dagboken v2.0 och total överlevnad.

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

Sekundära effektmått inkluderade andelen patienter som uppnådde en minskning ≥ 35 % av mjältens volym från baslinjen

vid vecka 24 och durationen av upprätthållandet av en minskning ≥ 35 % av mjältens volym från baslinjen.

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

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

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

En signifikant större andel patienter i Jakavi-gruppen uppnådde ≥ 35 % minskning av mjältens volym (tabell 2) från baslinjen

oavsett förekomst eller frånvaro av JAK2V617F-mutation och sjukdomssubtyp (primär MF, post-polycythaemia vera-MF eller post-essentiell trombocytemi-MF).

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

	COMFORT-I				COMFORT-II			
	Jakavi		Placebo		Jakavi		Bästa tillgängliga terapi	
JAK-mutationsstatus	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 symtompöäng (mätt med hjälp MFSAF-dagbok v2.0), jämfört med 5,3 % i placebogruppen ($p < 0,0001$ med användning av X2-test). Den genomsnittliga förändringen i global hälsostatus vid vecka 24, mätt med EORTC QLQ-C30 var +12,3 för Jakavi och -3,4 för placebo ($p < 0,0001$).

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

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

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

erhållna från subgrupperna post-polycythaemia vera och post-essentiell trombocytemi.

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

Polycythaemia vera

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

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

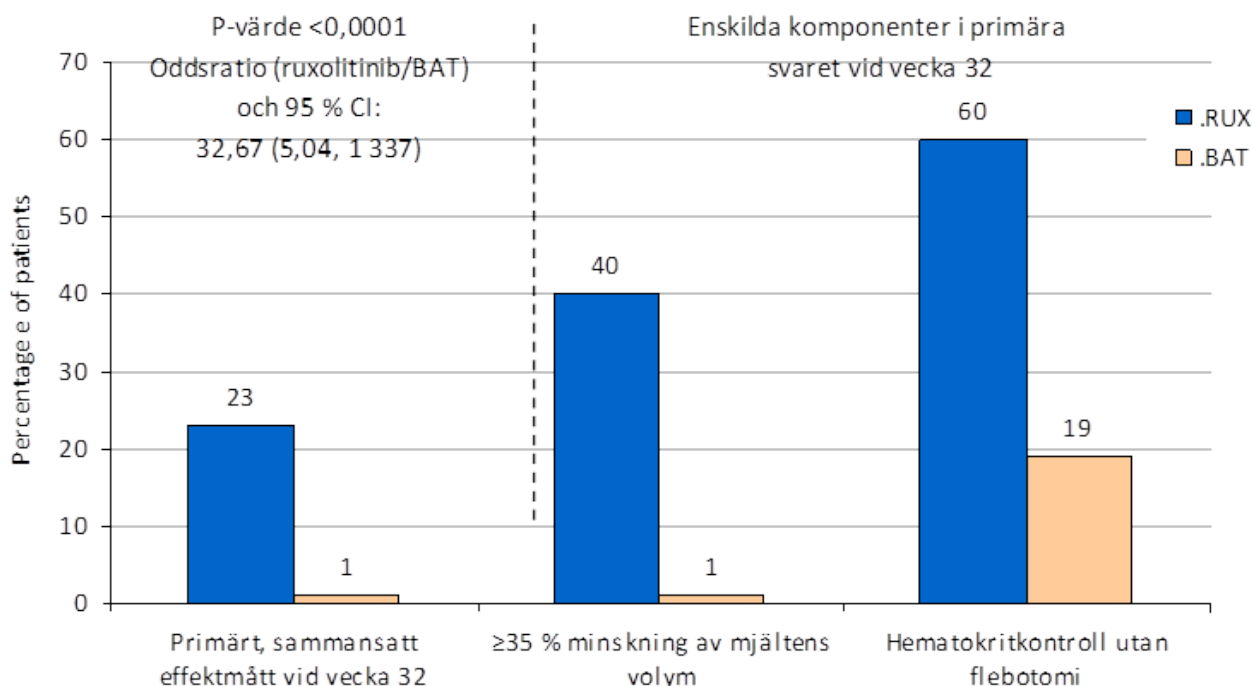
screening. Jämförande uppgifter om långsiktig överlevnad och förekomst av sjukdomskomplikationer saknas.

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

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

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

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



Symtombördan bedömdes med hjälp av MPN-SAF totala 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 endast i Jakavi-armen. I denna arm var 83 % av patienterna fortfarande på behandlingen vid "data cut-off" vid vecka 80. Av de patienter som uppnådde en primär respons vid vecka 32, bibehöll 80 % sin respons under minst 48 veckor efter initial respons.

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

Pediatrik population

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

Farmakokinetik

Absorption

Ruxolitinib är en klass 1-substans enligt det biofarmaceutiska klassificeringssystemet (BCS), med hög permeabilitet, hög löslighet och snabb upplösning. I kliniska studier absorberades ruxolitinib snabbt efter peroral administrering och maximal plasmakoncentration (C_{max}) uppnåddes cirka 1 timme efter

dosering. Baserat på en massbalansstudie på människa är den perorala absorptionen av ruxolitinib, som ruxolitinib eller metaboliter bildade under första passagen, 95 % eller högre. Genomsnittlig C_{\max} och total exponering (AUC) ökade proportionellt över ett enkeldosintervall på 5-200 mg. Ingen kliniskt relevant förändring av ruxolitinibs farmakokinetik vid administrering tillsammans med en fettrik måltid konstaterades. C_{\max} och total exponering (AUC) för ruxolitinib ökade proportionellt över ett enkeldosintervall på 5-200 mg. Ingen kliniskt relevant förändring av ruxolitinibs farmakokinetik observerades vid administrering tillsammans med en fettrik måltid. Genomsnittlig C_{\max} minskade måttligt (24 %) medan genomsnittlig AUC var nästan oförändrad (4 % ökning) vid dosering med en fettrik måltid. C_{\max} minskade måttligt (24 %) medan genomsnittlig AUC var i det närmaste oförändrad (4 % ökning) vid dosering med en fettrik måltid.

Distribution

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

Metabolism

Ruxolitinib metaboliseras huvudsakligen av CYP3A4 (>50 %), med ytterligare bidrag från CYP2C9. Modersubstansen är den dominerande formen i human plasma och svarar för cirka 60 % av det läkemedelsrelaterade materialet i cirkulationen. Två aktiva

huvudmetaboliter återfinns i plasma, vilka representerade 25 % respektive 11 % av AUC för moderssubstanten. Dessa metaboliter har 20-50 % av moderssubstantens 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 [¹⁴C]-märkt ruxolitinib till friska vuxna studiedeltagare, skedde elimineringen främst genom metabolism; 74 % av radioaktiviteten utsöndrades i urin och 22 % i feces. Oförändrad moderssubstans stod för mindre än 1 % av den totalt utsöndrade radioaktiviteten.

Linjäritet/icke-linjäritet

Dosproportionaliteten visades i studier med enkeldos och multipla doser.

Särskilda populationer

Effekter av ålder, kön och etniskt ursprung

Baserat på studier hos friska studiedeltagare observerades inga relevanta skillnader i ruxolitinibs farmakokinetik med hänsyn till kön eller etniskt ursprung. I en populationsfarmakokinetisk utvärdering hos MF-patienter sågs inget samband mellan oralt clearance och patientens ålder eller etniska ursprung. Förutsett

oralt clearance var 17,7 l/tim hos kvinnor och 22,1 l/tim hos män, med en interindividuell variabilitet på 39 % hos MF-patienter. Clearance var 12,7 l/tim hos PV-patienter, med en interindividuell variabilitet på 42 % och ingen relation sågs mellan oralt clearance och kön, patientens ålder eller ras, baserad på en populationsfarmakokinetisk utvärdering hos PV-patienter.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Jakavi hos pediatrika patienter har inte fastställts (se Farmakodynamik, "Pediatrik population").

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

Efter en enkeldos ruxolitinib på 25 mg till patienter med varierande grader av leverfunktionsnedsättning ökade genomsnittlig AUC för ruxolitinib hos patienter med lindrig, måttlig och grav

leverfunktionsnedsättning med 87 %, 28 % respektive 65 %, jämfört med patienter med normal leverfunktion. Det fanns inget tydligt samband mellan AUC och graden av leverfunktionsnedsättning baserad på Child-Pugh-poäng. Den terminala halveringstiden var förlängd hos patienter med nedsatt leverfunktion jämfört med friska kontroller (4,1-5,0 timmar mot 2,8 timmar). En dossänkning på cirka 50 % rekommenderas till patienter med nedsatt leverfunktion (se Dosering).

Prekliniska uppgifter

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

I studier på unga råttor resulterade administrering av ruxolitinib i effekter på tillväxt och benmätt. 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 postnatalet 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 frakturer inträffade vid exponeringar som var 1,5- och 13-faldiga hos vuxna patienter vid 25 mg två gånger dagligen. Effekterna var generellt allvarligare när administrering initierades tidigare i postnataletiden. 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 råtta och kanin. Men exponeringsmarginalerna jämfört med den högsta kliniska dosen var låg och resultaten är därför av begränsad relevans för människa. Inga effekter på fertiliteten noterades. I en studie av pre- och postnatal utveckling observerades en något förlängd gestationsperiod, minskat antal implantationsställen och minskat antal framfödda ungar. Hos ungarna observerades minskad genomsnittlig initial kroppsvikt och en kort period med minskad genomsnittlig viktökning. Hos lakterande råtta utsöndrades ruxolitinib och/eller dess metaboliter i mjölken med en koncentration som var 13 gånger högre än plasmakoncentrationen hos modern. Ruxolitinib var varken mutagent eller klastogent. Ruxolitinib var inte karcinogent i Tg.rasH2-transgen musmodell.

Innehåll

Aktiva ämnen

Varje tablett innehåller 5 mg, 10 mg, 15 mg resp 20 mg ruxolitinib (som fosfat).

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 71,45 mg, 142,90 mg, 214,35 mg resp. 285,80 mg laktosmonohydrat.

Övriga ämnen

Mikrokristallin cellulosa

Magnesiumstearat

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Natriumstärkelseglykolat (typ A)

Povidon K30

Hydroxipropylcellulosa 300-600 cps

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Ruxolitinib

Miljörisk: Användning av ruxolitinib har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Ruxolitinib är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Ruxolitinib har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$\text{PEC} = 0.00022 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 1.4822 kg ruxolitinib phosphate (total sold amount API in Sweden year 2016, data from QuintilesIMS).

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)

P = number of inhabitants in Sweden = $9 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (ECHA 2008)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (ECHA 2008)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae (Pseudokirchneriella subcapitata) (OECD 201) (NOTOX Project 495601):

ErC50 72 h (growth rate) = 15'000 $\mu\text{g/L}$

NOEC = 1'000 $\mu\text{g/L}$

Crustacean (Daphnia magna):

Acute toxicity

EC50 48 h (immobilization) = 13'000 $\mu\text{g/L}$ (OECD 202) (NOTOX Project 495598)

Fish (Cyprinus carpio):

Acute toxicity

LC50 96 h (lethality) = 15'000 µg/L (OECD 203) (NOTOX Project 495598)

PNEC = 13.0 µg/L

The PNEC (µg/L) is based on the lowest EC50/1000, where 1000 is the assessment factor used if acute data for 3 trophic levels is available. EC50 for *Daphnia magna* has been used for this calculation since it is the most sensitive of the three tested species.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = 0.00022 µg/L / 13.0 µg/L = 0.000017, i.e. PEC/PNEC ≤ 0.1 which justifies the phrase "Use of ruxolitinib has been considered to result in insignificant environmental risk."

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

4-22 % degradation in 28 days (OECD 301B). (NOTOX Project 495602)

Justification of chosen degradation phrase:

Ruxolitinib is not readily biodegradable. The phrase "Ruxolitinib is potentially persistent" is thus chosen.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

Log Dow = 2.3-2.4 at pH 7 (EC440/2008 A.8; OECD 107). (NOTOX Project 495597)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since log Dow < 4 at pH 7, ruxolitinib has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

Following a single oral dose of [¹⁴C]-labeled ruxolitinib in healthy adult subjects, elimination was predominately through metabolism with 74% of radioactivity excreted in urine and 22% excretion via feces. Unchanged drug accounted for less than 1% of the excreted total radioactivity. (Novartis Core Data Sheet, 2017)

PBT/vPvB assessment

According to the established EU criteria, ruxolitinib cannot be regarded as a PBT/vPvB substance, as it has low potential for bioaccumulation and is not toxic.

References

- ECHA 2008, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/informa
- NOTOX Project 495601. Fresh water algal growth inhibition test with INC424-AZA. Final report: 17 June 2011.
- NOTOX Project 495598. Acute toxicity study in *Daphnia magna* with INC424- AZA (static). Final report: 17 June 2011.
- NOTOX Project 495598. 96-hour acute toxicity study in carp with INC424-AZA (static). Final report: 17 June 2011.

- NOTOX Project 495602. Determination of 'ready' biodegradability: carbon dioxide (CO₂) evolution test (Modified Sturm Test) of INC424-AZA. Final report: 17 June 2011.
- NOTOX Project 495597. Determination of physic-chemical properties of INC424-AZA. Final report: 19 April 2011.
- Novartis Core Data Sheet, JAKAVI[®] (ruxolitinib), Version 2.3, 12 May 2017.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Förvaras vid högst 30 °C.

Inga särskilda anvisningar.

Förpackningsinformation

Tablett 5 mg (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.)

56 tablett(er) blister, 18469:20, (F)

60 tablett(er) burk (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

Tablett 10 mg (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.)

56 tablett(er) blister, 34969:90, (F)

Tablett 15 mg 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.

56 tablett(er) blister, 34969:90, (F)

60 tablett(er) burk (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

Tablett 20 mg 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.

56 tablett(er) blister, 34969:90, (F)

60 tablett(er) burk (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

Följande produkter har även paralleldistribuerade förpackningar:

Tablett 5 mg

Tablett 10 mg

Tablett 15 mg

Tablett 20 mg