

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Jakavi 5 mg tabletten  
Jakavi 10 mg tabletten  
Jakavi 15 mg tabletten  
Jakavi 20 mg tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### Jakavi 5 mg tabletten

Elke tablet bevat 5 mg ruxolitinib (als fosfaat).

### Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 71,45 mg lactosemonohydraat.

### Jakavi 10 mg tabletten

Elke tablet bevat 10 mg ruxolitinib (als fosfaat).

### Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 142,90 mg lactosemonohydraat.

### Jakavi 15 mg tabletten

Elke tablet bevat 15 mg ruxolitinib (als fosfaat).

### Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 214,35 mg lactosemonohydraat.

### Jakavi 20 mg tabletten

Elke tablet bevat 20 mg ruxolitinib (als fosfaat).

### Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 285,80 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

### Jakavi 5 mg tabletten

Ronde, gewelfde, witte tot bijna witte tabletten, met een diameter van ongeveer 7,5 mm en met “NVR” gegraveerd aan de ene zijde en “L5” gegraveerd aan de andere zijde.

### Jakavi 10 mg tabletten

Ronde, gewelfde, witte tot bijna witte tabletten, met een diameter van ongeveer 9,3 mm en met “NVR” gegraveerd aan de ene zijde en “L10” gegraveerd aan de andere zijde.

### Jakavi 15 mg tabletten

Ovaalvormige, gewelfde, witte tot bijna witte tabletten van ongeveer 15,0 x 7,0 mm, met “NVR” gegraveerd aan de ene zijde en “L15” gegraveerd aan de andere zijde.

### Jakavi 20 mg tabletten

Langwerpige, gewelfde, witte tot bijna witte tabletten van ongeveer 16,5 x 7,4 mm, met “NVR” gegraveerd aan de ene zijde en “L20” gegraveerd aan de andere zijde.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### Myelofibrose (MF)

Jakavi is geïndiceerd voor de behandeling van aan de ziekte gerelateerde splenomegalie of symptomen bij volwassen patiënten met primaire myelofibrose (ook chronische idiopathische myelofibrose genoemd), post-polycythemia vera-myelofibrose of post-essentiële trombocytemie-myelofibrose.

#### Polycythemia vera (PV)

Jakavi is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met polycythemia vera die resistent zijn tegen hydroxycarbamide of die dit middel niet verdragen.

#### Graft-versus-host disease (GvHD)

Jakavi is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten van 12 jaar en ouder met acute graft-versus-host disease of chronische graft-versus-host disease die een ontoereikende respons vertonen op corticosteroiden of andere systemische behandelingen (zie rubriek 5.1).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Jakavi dient alleen te worden gestart door een arts die ervaring heeft met het gebruik van geneesmiddelen tegen kanker.

Voordat een behandeling met Jakavi wordt gestart, moet een complete bloedceltelling worden uitgevoerd met inbegrip van een differentiële witte bloedceltelling.

De complete bloedtelling met inbegrip van een differentiële wittebloedceltelling dient elke 2-4 weken te worden gecontroleerd tot de dosering van Jakavi gestabiliseerd is en daarna indien klinisch geïndiceerd (zie rubriek 4.4).

#### Dosering

##### Startdosering

De aanbevolen startdosering van Jakavi bij myelofibrose (MF) is gebaseerd op de bepaling van het aantal bloedplaatjes (zie Tabel 1):

**Tabel 1 Startdosering bij myelofibrose**

<b>Aantal bloedplaatjes</b>	<b>Startdosering</b>
Hoger dan 200.000/mm <sup>3</sup>	20 mg oraal toegediend, tweemaal daags
100.000 tot 200.000/mm <sup>3</sup>	15 mg oraal toegediend, tweemaal daags
75.000 tot minder dan 100.000/mm <sup>3</sup>	10 mg oraal toegediend, tweemaal daags
50.000 tot minder dan 75.000/mm <sup>3</sup>	5 mg oraal toegediend, tweemaal daags

De aanbevolen startdosering van Jakavi bij polycythemia vera (PV) is tweemaal daags 10 mg oraal toegediend.

De aanbevolen startdosering van Jakavi bij acute en chronische graft-versus-host disease (GvHD) is tweemaal daags 10 mg oraal toegediend. Jakavi kan worden gebruikt in combinatie met corticosteroiden en/of calcineurineremmers (CNI's), die dan ook gebruikt kunnen blijven worden.

### Dosisaanpassingen

De dosering mag worden getitreerd op geleide van de werkzaamheid en de veiligheid.

#### *Myelofibrose en polycythemia vera*

Als de werkzaamheid onvoldoende geacht wordt en de bloedwaardenbepalingen nauwkeuring zijn, kan de dosis met maximaal 5 mg tweemaal daags verhoogd worden tot een maximale dosis van 25 mg tweemaal daags.

De startdosis mag niet worden verhoogd gedurende de eerste 4 weken van de behandeling en daarna niet vaker dan met een interval van 2 weken.

De behandeling moet worden gestaakt als het aantal bloedplaatjes lager is dan 50.000/mm<sup>3</sup> of als het absolute aantal neutrofielen lager is dan 500/mm<sup>3</sup>. Bij PV dient de behandeling ook te worden onderbroken wanneer de concentratie hemoglobine lager is dan 8 g/dl (5,0 mmol/l). Na herstel van de bloedwaarden boven deze waarden, mag de toediening worden hervat met tweemaal daags 5 mg en geleidelijk worden verhoogd gebaseerd op zorgvuldige controle van de complete bloedceltelling met inbegrip van de differentiële witte bloedceltelling.

Een verlaging van de dosering moet worden overwogen als het aantal bloedplaatjes gedurende de behandeling daalt zoals weergegeven in Tabel 2, om een onderbreking van de toediening wegens trombocytopenie te voorkomen.

**Tabel 2 Doseringaanbevelingen voor MF-patiënten met trombocytopenie**

	<b>Dosis op het moment van daling van het aantal bloedplaatjes</b>				
	25 mg tweemaal daags	20 mg tweemaal daags	15 mg tweemaal daags	10 mg tweemaal daags	5 mg tweemaal daags
<b>Aantal bloedplaatjes</b>	<b>Nieuwe dosis</b>				
100.000 tot <125.000/mm <sup>3</sup>	20 mg tweemaal daags	15 mg tweemaal daags	Geen wijziging	Geen wijziging	Geen wijziging
75.000 tot <100.000/mm <sup>3</sup>	10 mg tweemaal daags	10 mg tweemaal daags	10 mg tweemaal daags	Geen wijziging	Geen wijziging
50.000 tot <75.000/mm <sup>3</sup>	5 mg tweemaal daags	5 mg tweemaal daags	5 mg tweemaal daags	5 mg tweemaal daags	Geen wijziging
Minder dan 50.000/mm <sup>3</sup>	Behandeling staken	Behandeling staken	Behandeling staken	Behandeling staken	Behandeling staken

Bij PV dienen dosisverminderingen ook te worden overwogen als de concentratie hemoglobine onder 12 g/dl (7,5 mmol/l) daalt en worden dosisverminderingen aanbevolen als de concentratie hemoglobine onder 10 g/dl (6,2 mmol/l) daalt.

#### *Graft-versus-host disease*

Dosisreducties en tijdelijke behandelingsonderbrekingen kunnen vereist zijn voor GvHD-patiënten met trombocytopenie, neutropenie of verhoogd totaal bilirubine na standaard ondersteunende therapie inclusief groeifactoren, infectiebestrijdende behandelingen en transfusies. Er wordt een enkele stap voor reductie van het dosisniveau aanbevolen (van 10 mg tweemaal daags naar 5 mg tweemaal daags of van 5 mg tweemaal daags naar 5 mg eenmaal daags). Bij patiënten die een dosis Jakavi van 5 mg eenmaal daags niet kunnen verdragen, dient de behandeling te worden onderbroken. Gedetailleerde doseringaanbevelingen staan vermeld in Tabel 3.

**Tabel 3 Doseringsaanbevelingen gedurende ruxolitinib-therapie voor GvHD-patiënten met trombocytopenie, neutropenie of verhoogd totaal bilirubine**

<b>Laboratoriumparameter</b>	<b>Doseringsaanbeveling</b>
Aantal bloedplaatjes <20.000/mm <sup>3</sup>	Jakavi met één dosisniveau verlagen. Indien aantal bloedplaatjes ≥20.000/mm <sup>3</sup> binnen 7 dagen, kan dosis worden verhoogd tot aanvankelijke dosis, anders verlaagde dosis aanhouden.
Aantal bloedplaatjes <15.000/mm <sup>3</sup>	Jakavi staken tot aantal bloedplaatjes ≥20.000/mm <sup>3</sup> , vervolgens hervatten met één dosisniveau lager.
Absoluut aantal neutrofielen ( <i>absolute neutrophil count</i> , ANC) ≥500/mm <sup>3</sup> tot <750/mm <sup>3</sup>	Jakavi met één dosisniveau verlagen. Hervatten met aanvankelijk dosisniveau indien ANC >1.000/mm <sup>3</sup> .
Absoluut aantal neutrofielen <500/mm <sup>3</sup>	Jakavi stoppen totdat ANC >500/mm <sup>3</sup> , dan hervatten met één dosisniveau lager. Indien ANC >1.000/mm <sup>3</sup> , kan dosering met aanvankelijk dosisniveau worden hervat.
Totaal bilirubine verhoogd, niet veroorzaakt door GvHD (geen lever-GvHD)	>3,0 tot 5,0 x bovenste normale limiet ( <i>upper limit of normal</i> , ULN): Jakavi voortzetten met één dosisniveau lager totdat ≤3,0 x ULN.
	>5,0 tot 10,0 x ULN: Jakavi maximaal 14 dagen stoppen totdat totaal bilirubine ≤3,0 x ULN. Indien totaal bilirubine ≤3,0 x ULN, kan dosering met huidige dosis worden hervat. Indien niet ≤3,0 x ULN na 14 dagen, hervatten met één dosisniveau lager.
	>10,0 x ULN: Jakavi stoppen totdat totaal bilirubine ≤3,0 x ULN, vervolgens hervatten met één dosisniveau lager.
Totaal bilirubine verhoogd, veroorzaakt door GvHD (lever-GvHD)	>3,0 x ULN: Jakavi voortzetten met één dosisniveau lager totdat totaal bilirubine ≤3,0 x ULN.

*Dosisaanpassing bij gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-remmers of duale CYP2C9/3A4-remmers*

Wanneer ruxolitinib wordt toegediend met sterke CYP3A4-remmers of tweevoudige remmers van CYP2C9- en CYP3A4-enzymen (bv. fluconazol), moet de eenheidsdosis van ruxolitinib worden verlaagd met ongeveer 50%, tweemaal daags toe te dienen (zie rubriek 4.5). Het gelijktijdig gebruik van ruxolitinib en fluconazoldoses hoger dan 200 mg per dag moet worden vermeden.

Frequenter controle (bv. tweemaal per week) van de hematologische parameters en de klinische verschijnselen en klachten van aan ruxolitinib gerelateerde bijwerkingen wordt aanbevolen gedurende de behandeling met sterke CYP3A4-remmers of tweevoudige remmers van CYP2C9- en CYP3A4-enzymen.

*Speciale patiëntgroepen*

*Nierfunctiestoornissen*

Er is geen specifieke dosisaanpassing nodig bij patiënten met milde of matige nierfunctiestoornissen.

Bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring lager dan 30 ml/min) moet de aanbevolen startdosering gebaseerd op het aantal bloedplaatjes bij MF-patiënten worden verlaagd met ongeveer 50%, tweemaal per dag toe te dienen. De aanbevolen startdosering bij PV- en GvHD-patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis bedraagt 5 mg tweemaal daags. De patiënten moeten tijdens de behandeling met ruxolitinib zorgvuldig worden gevolgd wat betreft de veiligheid en de werkzaamheid.

Er zijn beperkte gegevens om de beste doseringsopties te bepalen voor patiënten met nierziekte in het eindstadium (ESRD) die hemodialyse ondergaan. Farmacokinetische/farmacodynamische simulaties op basis van beschikbare gegevens in deze patiëntgroep wijzen erop dat de startdosis bij MF-patiënten met ESRD die hemodialyse ondergaan een enkelvoudige dosis van 15-20 mg of twee doses van 10 mg, gegeven met een interval van 12 uur, is, die moet worden toegediend na de dialyse en enkel op de dag van de hemodialyse. Een enkelvoudige dosis van 15 mg is aanbevolen voor MF-patiënten met het aantal bloedplaatjes tussen de 100.000/mm<sup>3</sup> en 200.000/mm<sup>3</sup>. Een enkelvoudige dosis van 20 mg of twee doses van 10 mg, gegeven met een interval van 12 uur, is aanbevolen voor MF-patiënten met het aantal bloedplaatjes >200.000/mm<sup>3</sup>. De volgende doses (enkelvoudige toediening of twee doses van 10 mg, gegeven met een interval van 12 uur) moeten enkel worden toegediend op de hemodialyседagen na elke dialysesessie.

De aanbevolen startdosering voor PV-patiënten met ESRD op hemodialyse is één enkele dosis van 10 mg of twee doses van 5 mg met een interval van 12 uur, toe te dienen na de dialyse en alleen op de dag van de hemodialyse. Deze dosisaanbevelingen zijn gebaseerd op simulaties en elke dosisaanpassing in ESRD zou moeten gebeuren onder zorgvuldige controle van de veiligheid en de werkzaamheid bij individuele patiënten. Er zijn geen gegevens beschikbaar over dosering bij patiënten die peritoneale dialyse of continue venoveneuze hemofiltratie ondergaan (zie rubriek 5.2).

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor GvHD-patiënten met ESRD.

#### *Leverfunctiestoornissen*

Bij MF-patiënten met leverfunctiestoornissen moet de aanbevolen startdosering gebaseerd op het aantal bloedplaatjes worden verlaagd met ongeveer 50%, tweemaal per dag toe te dienen. De volgende doses moeten worden aangepast onder zorgvuldige controle van de veiligheid en de werkzaamheid. De aanbevolen startdosering is 5 mg tweemaal daags voor PV-patiënten. Patiënten met een leverfunctiestoornis die ruxolitinib krijgen, dienen een complete bloedceltelling te krijgen met inbegrip van een differentiële witte bloedceltelling. Dit dient ten minste elke één tot twee weken tijdens de eerste 6 weken na de start van de behandeling met ruxolitinib te worden gecontroleerd en daarna indien klinisch geïndiceerd zodra hun leverfunctie en het aantal bloedcellen gestabiliseerd zijn. De dosering van ruxolitinib kan worden getitreerd om het risico op cytopenie te verlagen.

Bij patiënten met lichte, matige of ernstige leverfunctiestoornis die geen verband houdt met GvHD moet de startdosering van ruxolitinib met 50% worden verlaagd (zie rubriek 5.2).

Bij patiënten met GvHD-symptomen van de lever en verhoging van totaal bilirubine tot >3 x ULN moeten de bloedwaarden vaker worden gemonitord op toxiciteit en is een dosisreductie met één niveau aanbevolen.

#### *Oudere patiënten (≥65 jaar)*

Er zijn geen aanvullende dosisaanpassingen aanbevolen voor oudere patiënten.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Jakavi bij kinderen en jongeren in de leeftijd tot 18 jaar met MF en PV zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie rubriek 5.1).

Bij pediatrische patiënten (12 jaar en ouder) met GvHD worden de veiligheid en werkzaamheid van Jakavi onderbouwd door bewijs uit de gerandomiseerde fase 3-studies REACH2 en REACH3. De Jakavi-dosis bij pediatrische patiënten met GvHD van 12 jaar en ouder is identiek aan die voor volwassenen. De veiligheid en werkzaamheid van Jakavi bij patiënten onder de 12 jaar zijn niet aangetoond.

### Staken van de behandeling

De behandeling van MF en PV mag worden voortgezet zolang de baten-risicoverhouding gunstig blijft. De behandeling moet echter na 6 maanden worden gestaakt indien er geen vermindering van de miltgrootte is of geen verbetering van symptomen sinds de start van de behandeling.

Het is aanbevolen dat, voor patiënten die enige mate van klinische vooruitgang vertonen, de behandeling met ruxolitinib wordt gestaakt indien ze een toename van de miltlengte van 40% behouden in vergelijking met de uitgangswaarde (ruwweg overeenkomend met een 25% toename van het miltvolume) en niet langer een voelbare verbetering vertonen van ziektegerelateerde symptomen.

Bij GvHD kan geleidelijke verlaging van Jakavi worden overwogen voor patiënten met een respons nadat gebruik van corticosteroiden is gestaakt. Een dosisreductie van 50% van Jakavi om de twee maanden wordt aanbevolen. Indien de tekenen of symptomen van GvHD zich opnieuw voordoen na het afbouwen van de dosis Jakavi, moet herescalatie van de behandeling worden overwogen.

### Wijze van toediening

Jakavi wordt oraal ingenomen, met of zonder voedsel.

Indien een dosis wordt vergeten, dient de patiënt geen aanvullende dosis in te nemen, maar moet hij de gebruikelijke volgende dosis innemen.

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Zwangerschap en borstvoeding.

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Myelosuppressie

Een behandeling met Jakavi kan hematologische bijwerkingen veroorzaken waaronder trombocytopenie, anemie en neutropenie. Voor de start van de behandeling met Jakavi moet een complete bloedtelling met inbegrip van een differentiële witte bloedceltelling worden uitgevoerd. De behandeling moet worden gestaakt bij MF-patiënten met het aantal bloedplaatjes lager dan 50.000/mm<sup>3</sup> of een absoluut aantal neutrofielen van minder dan 500/mm<sup>3</sup> (zie rubriek 4.2).

Er werd waargenomen dat MF-patiënten met een laag aantal bloedplaatjes (<200.000/mm<sup>3</sup>) bij de start van de behandeling meer kans hebben op het ontwikkelen van trombocytopenie tijdens de behandeling.

Trombocytopenie is doorgaans omkeerbaar en wordt gewoonlijk behandeld door de dosering te verlagen of door Jakavi tijdelijk te staken (zie rubrieken 4.2 en 4.8). Plaatjestransfusies kunnen echter noodzakelijk zijn indien klinisch geïndiceerd.

Patiënten die anemie ontwikkelen, kunnen bloedtransfusies nodig hebben. Ook kan een aanpassing of onderbreking van de dosering vereist zijn bij patiënten die anemie ontwikkelen.

Patiënten met een hemoglobinewaarde lager dan 10,0 g/dl (6,2 mmol/l) bij de aanvang van de behandeling hebben een groter risico op de ontwikkeling van een hemoglobinewaarde lager dan 8,0 g/dl (5,0 mmol/l) gedurende de behandeling in vergelijking met patiënten met een hogere hemoglobinewaarde in de uitgangssituatie (79,3% versus 30,1%). Meer frequente opvolging van hematologische parameters en van de klinische klachten en symptomen van Jakavi-gerelateerde bijwerkingen is aanbevolen voor patiënten met een hemoglobinewaarde lager dan 10,0 g/dl (6,2 mmol/l) in de uitgangssituatie.

Neutropenie (absoluut aantal neutrofielen <500) was doorgaans omkeerbaar en werd behandeld door Jakavi tijdelijk te staken (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Complete bloedtellingen dienen te worden gecontroleerd zoals klinisch geïndiceerd en indien nodig moet de dosering worden aangepast (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

### Infecties

Ernstige schimmelinfecties, bacteriële, mycobacteriële, virale en andere opportunistische infecties zijn voorgekomen bij patiënten behandeld met Jakavi. Patiënten moeten worden beoordeeld op het risico op het ontwikkelen van ernstige infecties. Artsen moeten patiënten die Jakavi krijgen zorgvuldig observeren op verschijnselen en klachten van infecties en moeten meteen een geschikte behandeling starten. Een behandeling met Jakavi mag niet worden gestart voordat ernstige actieve infecties verdwenen zijn.

Tuberculose is gemeld bij patiënten die Jakavi kregen. Alvorens de behandeling te starten, moeten patiënten worden onderzocht op actieve en inactieve (“latente”) tuberculose, volgens de lokale aanbevelingen. Dit kan de medische voorgeschiedenis, mogelijk eerder contact met tuberculose en/of geschikte screening zoals een röntgenfoto van de longen, een tuberculinetest en/of een interferon-gamma release assay omvatten, naargelang wat van toepassing is. Voorschrijvers worden herinnerd aan het risico op vals-negatieve testresultaten voor de tuberculinehuidtest, vooral bij patiënten die ernstig ziek of immuungecompromiteerd zijn.

Stijgingen van de *viral load* van hepatitis B (HBV-DNA-titer), met en zonder hiermee samenhangende stijgingen van de concentraties alanineaminotransferase en aspartaataminotransferase, zijn gemeld bij patiënten met chronische HBV-infecties die Jakavi innemen. Het wordt aanbevolen om te screenen op HBV alvorens een behandeling met Jakavi te starten. Patiënten met een chronische HBV-infectie dienen te worden behandeld en gemonitord volgens de klinische richtlijnen.

### Herpes zoster

Artsen moeten hun patiënten inlichten over vroege verschijnselen en klachten van herpes zoster en hen aanraden om zich zo snel mogelijk te laten behandelen.

### Progressieve multifocale leukencefalopathie

Progressieve multifocale leukencefalopathie (PML) is gemeld bij behandeling met Jakavi. Artsen moeten in het bijzonder alert zijn op symptomen die kunnen wijzen op PML en die patiënten misschien zelf niet opmerken (bv. cognitieve, neurologische of psychiatrische symptomen of tekenen). Patiënten moeten worden opgevolgd voor elk van deze nieuwe of verslechterende symptomen of tekenen en als dergelijke symptomen/tekenen voorkomen, moeten doorverwijzing naar een neuroloog en passende diagnostische maatregelen voor PML overwogen worden. Indien PML vermoed wordt, moet verder doseren worden uitgesteld tot PML is uitgesloten.

### Lipiden-afwijkingen/-verhogingen

De behandeling met Jakavi werd geassocieerd met verhogingen van de lipidenparameters met inbegrip van cholesterol, hogedichtheid lipoproteïnecholesterol (HDL), lagedichtheid lipoproteïnecholesterol (LDL) en triglyceriden. Lipidenmonitoring en de behandeling van dyslipidemie volgens klinische richtlijnen is aanbevolen.



### Ernstige cardiale bijwerkingen (MACE, *major adverse cardiac events*)

In een grote gerandomiseerde actief-gecontroleerde studie met tofacitinib (een andere JAK-remmer) bij patiënten met reumatoïde artritis van 50 jaar en ouder met ten minste één extra cardiovasculaire risicofactor werd een hoger percentage MACE, gedefinieerd als cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct (MI) en niet-fatale beroerte, waargenomen met tofacitinib in vergelijking met *tumor necrosis factor* (TNF)-remmers.

MACE is gemeld bij patiënten die Jakavi ontvingen. Voorafgaand aan het starten of voortzetten van de behandeling met Jakavi moeten de voordelen en risico's voor de individuele patiënt in overweging worden genomen, met name bij patiënten van 65 jaar en ouder, patiënten die huidige of voormalige rokers zijn en patiënten met een voorgeschiedenis van atherosclerose of andere cardiovasculaire risicofactoren.

### Trombose

In een grote gerandomiseerde actief-gecontroleerde studie met tofacitinib (een andere JAK-remmer) bij patiënten met reumatoïde artritis van 50 jaar en ouder met ten minste één extra cardiovasculaire risicofactor werd een dosisafhankelijk hoger percentage veneuze trombo-embolische (VTE) voorvallen, waaronder diepveneuze trombose (DVT) en longembolie (LE), waargenomen met tofacitinib in vergelijking met TNF-remmers.

Voorvallen van diepveneuze trombose (DVT) en longembolie (LE) zijn gemeld bij patiënten die Jakavi ontvingen. Bij patiënten met MF en PV die behandeld werden met Jakavi in klinische studies waren de percentages van trombo-embolische voorvallen bij met Jakavi behandelde patiënten en de patiënten in de controlegroep vergelijkbaar.

Voorafgaand aan het starten of voorzetten van de behandeling met Jakavi, moeten de voordelen en risico's voor de individuele patiënt worden afgewogen. Met name bij patiënten met cardiovasculaire risicofactoren (zie ook rubriek 4.4 “Ernstige cardiale bijwerkingen (MACE, *major adverse cardiac events*)”).

Patiënten met symptomen van trombose moeten onmiddellijk worden onderzocht en op de juiste manier worden behandeld.

### Secundaire primaire maligniteiten

In een grote gerandomiseerde actief-gecontroleerde studie met tofacitinib (een andere JAK-remmer) bij patiënten van 50 jaar en ouder met reumatoïde artritis met ten minste één extra cardiovasculaire risicofactor werd een hoger percentage maligniteiten, met name longkanker, lymfoom en non-melanoma huidkanker (*non melanoma skin cancers*, NMSC's) waargenomen met tofacitinib in vergelijking met TNF-remmers.

Lymfoom en andere maligniteiten zijn gemeld bij patiënten die JAK-remmers ontvingen, waaronder Jakavi.

Non-melanoma huidkanker (NMSC's), waaronder basaalcel-, plaveiselcel- en Merkelcelcarcinoom, zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met ruxolitinib. De meeste van deze MF- en PV-patiënten hadden een voorgeschiedenis van uitgebreide behandeling met hydroxycarbamide en eerdere NMSC of premaligne huidlaesies. Periodiek huidonderzoek wordt aanbevolen voor patiënten met een verhoogd risico op huidkanker.

## Speciale patiëntgroepen

### *Nierfunctiestoornissen*

De startdosering van Jakavi moet worden verlaagd bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen. Bij patiënten met nierziekte in het eindstadium die hemodialyse ondergaan, moet de startdosering worden gebaseerd op het aantal bloedplaatjes voor MF-patiënten, terwijl de aanbevolen startdosering voor PV-patiënten een enkele dosis van 10 mg is (zie rubriek 4.2). De verdere doses (eenmalige dosis van 20 mg of twee doses van 10 mg, gegeven met een interval van 12 uur bij MF-patiënten; eenmalige dosis van 10 mg of twee doses van 5 mg met een interval van 12 uur bij PV-patiënten) moeten enkel worden toegediend op de hemodialyседagen na elke dialysesessie. Verdere aanpassingen van de dosering dienen te gebeuren onder zorgvuldige controle van de veiligheid en de werkzaamheid (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

### *Leverfunctiestoornissen*

De startdosering van Jakavi moet met ongeveer 50% worden verlaagd bij MF- en PV-patiënten met leverfunctiestoornissen. Verdere aanpassingen van de dosering moeten worden gebaseerd op de veiligheid en de werkzaamheid van het geneesmiddel. Bij GvHD-patiënten met leverfunctiestoornissen die geen verband houden met GvHD moet de startdosering Jakavi met circa 50% worden verlaagd (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

## Interacties

Indien Jakavi samen met sterke CYP3A4-remmers of tweevoudige remmers van CYP3A4- en CYP2C9-enzymen (bv. fluconazol) moet worden toegediend, moet de eenheidsdosis van Jakavi met ongeveer 50% worden verlaagd, tweemaal daags toe te dienen (voor de controlefrequentie zie rubrieken 4.2 en 4.5).

Het gelijktijdig gebruik van cytoreductieve therapieën en Jakavi werd geassocieerd met beheersbare cytopenie (zie rubriek 4.2 voor dosisaanpassingen bij cytopenie).

## Effecten van het staken

Na onderbreking of staken van Jakavi kunnen de symptomen van MF terugkomen over een periode van ongeveer één week. Er zijn gevallen bekend van patiënten die na staken van Jakavi ernstigere bijwerkingen hebben ervaren, vooral in geval van een acute bijkomende ziekte. Het is niet vastgesteld of plotseling staken van Jakavi heeft bijgedragen aan deze complicaties. Tenzij plotseling staken vereist is, kan een geleidelijke verlaging van de dosering van Jakavi worden overwogen, hoewel het nut daarvan niet bewezen is.

## Hulpstoffen

Jakavi bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Ruxolitinib wordt uitgescheiden via het metabolisme gekatalyseerd door CYP3A4 en CYP2C9. Daarom kunnen geneesmiddelen die deze enzymen remmen een verhoogde blootstelling aan ruxolitinib veroorzaken.

## Interacties die resulteren in een dosisverlaging van ruxolitinib

### CYP3A4-remmers

*Sterke CYP3A4-remmers (zoals, maar niet beperkt tot boceprevir, claritromycine, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, ritonavir, mibefradil, nefazodon, nelfinavir, posaconazol, saquinavir, telaprevir, telitromycine, voriconazol)*

Bij gezonde personen resulteerde gelijktijdige toediening van ruxolitinib (eenmalige dosis van 10 mg) met de sterke CYP3A4-remmer ketoconazol in een  $C_{max}$  en AUC van ruxolitinib die respectievelijk 33% en 91% hoger waren dan met ruxolitinib alleen. De halfwaardetijd werd verlengd van 3,7 tot 6,0 uur bij gelijktijdige toediening van ketoconazol.

Bij toediening van ruxolitinib met sterke CYP3A4-remmers moet de eenheidsdosis van ruxolitinib met ongeveer 50% worden verlaagd, tweemaal daags toe te dienen.

De patiënten moeten nauwgezet worden gecontroleerd (bv. tweemaal per week) op cytopenieën en de dosering moet worden getitreerd op geleide van de veiligheid en de werkzaamheid (zie rubriek 4.2).

### Tweevoudige CYP2C9- en CYP3A4-remmers

Bij gezonde vrijwilligers resulteerde de gelijktijdige toediening van ruxolitinib (10 mg eenmalige dosis) met een tweevoudige CYP2C9- en CYP3A4-remmer, fluconazole, in een ruxolitinib  $C_{max}$  en een AUC, die respectievelijk 47% en 332% hoger waren dan met ruxolitinib alleen.

Een 50% dosisverlaging moet worden overwogen wanneer geneesmiddelen gebruikt worden die tweevoudige remmers van CYP2C9- en CYP3A4-enzymen zijn (bv. fluconazol). Vermijd het gelijktijdig gebruik van ruxolitinib en fluconazoldoses hoger dan 200 mg per dag.

## Enzym-inductoren

*CYP3A4-inductoren (zoals, maar niet beperkt tot avasimibe, carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, rifabutine, rifampine (rifampicine), sint-janskruid (Hypericum perforatum))*

Patiënten moeten nauwgezet worden gecontroleerd en de dosering moet worden getitreerd op geleide van de veiligheid en de werkzaamheid (zie rubriek 4.2).

Bij gezonde personen die ruxolitinib (eenmalige dosis van 50 mg) kregen na de krachtige CYP3A4-inductor rifampicine (600 mg per dag gedurende 10 dagen), was de AUC van ruxolitinib 70% lager dan na toediening van ruxolitinib alleen. De blootstelling aan actieve metabolieten van ruxolitinib bleef onveranderd. In totaal was de farmacodynamische activiteit van ruxolitinib vergelijkbaar, wat doet veronderstellen dat de CYP3A4-inductie resulteert in een minimaal effect op de farmacodynamiek. Dit kan echter verband houden met de hoge dosis ruxolitinib die resulteert in farmacodynamische effecten dichtbij  $E_{max}$ . Het is mogelijk dat bij de individuele patiënt een verhoging van de ruxolitinibdosis nodig is wanneer behandeling met een sterke enzym-inductor wordt gestart.

## Andere interacties die ruxolitinib beïnvloeden en die in overweging moeten worden genomen

*Lichte of matige CYP3A4-remmers (zoals, maar niet beperkt tot ciprofloxacine, erytromycine, amprenavir, atazanavir, diltiazem, cimetidine)*

Bij gezonde personen resulteerde gelijktijdige toediening van ruxolitinib (eenmalige dosis van 10 mg) en erytromycine 500 mg tweemaal daags gedurende vier dagen in een  $C_{max}$  en AUC van ruxolitinib die respectievelijk 8% en 27% hoger waren dan met ruxolitinib alleen.

Er is geen dosisaanpassing aanbevolen als ruxolitinib tegelijk wordt toegediend met lichte of matige CYP3A4-remmers (bijv. erytromycine). De patiënten moeten echter nauwgezet worden gecontroleerd op cytopenieën indien een behandeling met een matige CYP3A4-remmer wordt gestart.

## Invloed van ruxolitinib op andere geneesmiddelen

### Stoffen getransporteerd door P-glycoproteïne of andere transporters

Ruxolitinib kan P-glycoproteïne en het borstkankerresistentieproteïne (BCRP) in de darm remmen. Dit kan resulteren in een verhoogde systemische blootstelling aan substraten van deze transporters, zoals dabigatran etexilaat, ciclosporine, rosuvastatine en mogelijk digoxine. Therapeutische monitoring van geneesmiddelen (TDM) of klinische opvolging van de betrokken stof wordt aangeraden.

Het is mogelijk dat de potentiële remming van P-gp en BCRP in de darm geminimaliseerd kan worden als de tijd tussen de toedieningen zo lang mogelijk wordt gehouden.

Een studie bij gezonde vrijwilligers toonde aan dat ruxolitinib het metabolisme van het orale CYP3A4-substraat midazolam niet remt. Daarom wordt geen toename van de blootstelling aan CYP3A4-substraten verwacht wanneer deze gecombineerd worden met ruxolitinib. Een andere studie bij gezonde vrijwilligers toonde aan dat ruxolitinib geen invloed heeft op de farmacokinetiek van een oraal anticonceptivum dat ethinylestradiol en levonorgestrel bevat. Daarom wordt niet verwacht dat de anticonceptieve werkzaamheid van deze combinatie in gevaar gebracht zal worden door het gelijktijdig toedienen van ruxolitinib.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Jakavi bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is gebleken dat ruxolitinib embryotoxisch en foetotoxisch is. Teratogeniteit werd niet waargenomen bij ratten en konijnen. De uiterste waarden van blootstelling waren echter laag in vergelijking met de hoogste klinische dosis, waardoor de resultaten weinig relevant zijn voor mensen (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor mensen is niet bekend. Uit voorzorg is het gebruik van Jakavi tijdens de zwangerschap gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

### Vrouwen die zwanger kunnen worden / Anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken gedurende de behandeling met Jakavi. Mocht er een zwangerschap optreden tijdens behandeling met Jakavi, dan moet een risico-batenanalyse worden uitgevoerd op een individuele basis en moet zorgvuldig informatie worden gegeven over de mogelijke risico's voor de foetus (zie rubriek 5.3).

### Borstvoeding

Jakavi mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven (zie rubriek 4.3). Daarom moet de borstvoeding gestaakt worden wanneer de behandeling gestart wordt. Het is niet bekend of ruxolitinib en/of zijn metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Risico voor met moedermelk gevoede kinderen kan niet worden uitgesloten. Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat ruxolitinib en de metabolieten ervan in melk worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3).

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van ruxolitinib op de vruchtbaarheid bij de mens. In dierstudies werd geen effect op de vruchtbaarheid waargenomen.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Jakavi heeft geen of een verwaarloosbaar sedatief effect. Patiënten die zich echter duizelig voelen na het innemen van Jakavi moeten zich onthouden van het besturen van een voertuig of het gebruik van machines.

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

#### Myelofibrose

De meest frequent gemelde bijwerkingen waren trombocytopenie en anemie.

Hematologische bijwerkingen (ongeacht de “Common Terminology Criteria for Adverse Events”-graad [CTCAE]) waren anemie (83,8%), trombocytopenie (80,5%) en neutropenie (20,8%).

Anemie, trombocytopenie en neutropenie zijn dosisgebonden effecten.

De drie meest voorkomende niet-hematologische bijwerkingen waren blauwe plekken (33,3%), andere bloedingen (met inbegrip van neusbloedingen, post-procedurele hemorragie en hematurie) (24,3%) en duizeligheid (21,9%).

De drie meest voorkomende niet-hematologische laboratoriumafwijkingen die als bijwerking werden geïdentificeerd, waren verhoogd alanine-aminotransferase (40,7%), verhoogd aspartaataminotransferase (31,5%) en hypertriglyceridemie (25,2%). In klinische fase 3-studies bij MF werden noch hypertriglyceridemie CTCAE-graad 3 of 4 of verhoogd aspartaataminotransferase, noch verhoogd alanineaminotransferase CTCAE-graad 4 of hypercholesterolemie waargenomen.

Het stoppen van de behandeling omwille van bijwerkingen, ongeacht de oorzaak, werd waargenomen bij 30,0% van de patiënten.

#### Polycythemia vera

De frequentst gemelde bijwerkingen waren anemie en verhoogd alanineaminotransferase.

Hematologische bijwerkingen (elke CTCAE-graad) omvatten anemie (61,8%), trombocytopenie (25,0%) en neutropenie (5,3%). Anemie en trombocytopenie van CTCAE-graad 3 of 4 zijn gemeld bij respectievelijk 2,9% en 2,6% van de patiënten.

De drie meest voorkomende niet-hematologische bijwerkingen waren gewichtstoename (20,3%), duizeligheid (19,4%) en hoofdpijn (17,9%).

De drie meest voorkomende niet-hematologische laboratoriumafwijkingen (elke CTCAE-graad) geïdentificeerd als bijwerking waren verhoogd alanineaminotransferase (45,3%), verhoogd aspartaataminotransferase (42,6%), en hypercholesterolemie (34,7%). Er werden geen gevallen van verhoogd alanineaminotransferase of hypercholesterolemie van CTCAE-graad 4, en één geval van verhoogd aspartaataminotransferase van CTCAE-graad 4 waargenomen.

Het stoppen van de behandeling omwille van bijwerkingen, ongeacht de oorzaak, werd waargenomen bij 19,4% van de patiënten.

#### Acute GvHD

De meest voorkomende algemene bijwerkingen waren: trombocytopenie, anemie en neutropenie.

Afwijkingen in de hematologische laboratoriumwaarden die als bijwerkingen werden geïdentificeerd omvatten: trombocytopenie (85,2%), anemie (75,0%) en neutropenie (65,1%). Anemie van graad 3 werd waargenomen bij 47,7% van de patiënten (graad 4 niet van toepassing volgens CTCAE v4.03). Trombocytopenie van graad 3 en 4 werd waargenomen bij respectievelijk 31,3% en 47,7% van de patiënten.

De drie meest voorkomende niet-hematologische bijwerkingen waren: cytomegalovirusinfectie (CMV-infectie) (32,3%), sepsis (25,4%) en urineweginfecties (17,9%).

De drie meest voorkomende niet-hematologische laboratoriumafwijkingen die werden geïdentificeerd als bijwerkingen waren: verhoogd alanineaminotransferase (54,9%), verhoogd aspartaataminotransferase (52,3%) en hypercholesterolemie (49,2%). Het merendeel hiervan was graad 1 en 2.

Staking vanwege bijwerkingen, ongeacht de oorzaak, werd bij 29,4% van de patiënten waargenomen.

#### Chronische GvHD

De meest voorkomende algemene bijwerkingen waren: anemie, hypercholesterolemie en verhoogd aspartaataminotransferase.

Afwijkingen in de hematologische laboratoriumwaarden die als bijwerkingen werden geïdentificeerd omvatten: anemie (68,6%), trombocytopenie (34,4%) en neutropenie (36,2%). Anemie van graad 3 werd waargenomen bij 14,8% van de patiënten (graad 4 niet van toepassing volgens CTCAE v4.03). Neutropenie van graad 3 en 4 werd bij respectievelijk 9,5% en 6,7% van de patiënten waargenomen.

De drie meest voorkomende niet-hematologische bijwerkingen waren: hypertensie (15,0%), hoofdpijn (10,2%) en urineweginfecties (9,3%).

De drie meest voorkomende niet-hematologische laboratoriumafwijkingen die werden geïdentificeerd als bijwerkingen waren: hypercholesterolemie (52,3%), verhoogd aspartaataminotransferase (52,2%) en verhoogd alanineaminotransferase (43,1%). Het merendeel hiervan was graad 1 en 2.

Staking vanwege bijwerkingen, ongeacht de oorzaak, werd bij 18,1% van de patiënten waargenomen.

#### Bijwerkingen uit klinische studies in tabelvorm

De veiligheid van Jakavi bij MF-patiënten werd geëvalueerd op basis van de gegevens uit de langetermijnfollow-up van twee fase 3-studies (COMFORT-I en COMFORT-II) met inbegrip van gegevens van patiënten die initieel gerandomiseerd werden naar ruxolitinib (n=301) en patiënten die ruxolitinib kregen na het overstappen vanuit een controlebehandeling (n=156). De mediane blootstelling waarop de frequentie categorieën van de bijwerkingen voor MF-patiënten gebaseerd zijn, was 30,5 maanden (bereik 0,3 tot 68,1 maanden).

De veiligheid van Jakavi bij PV-patiënten werd geëvalueerd op basis van de gegevens uit de langetermijnfollow-up van twee fase 3-studies (RESPONSE, RESPONSE 2) met inbegrip van gegevens van patiënten die initieel gerandomiseerd werden naar ruxolitinib (n=184) en patiënten die ruxolitinib kregen na het overstappen vanuit een controlebehandeling (n=156). De mediane blootstelling waarop de frequentie categorieën van de bijwerkingen voor PV-patiënten gebaseerd zijn, was 41,7 maanden (bereik 0,03 tot 59,7 maanden).

De veiligheid van Jakavi bij patiënten met acute GvHD werd geëvalueerd in de fase 3-studie REACH2, inclusief gegevens van patiënten die aanvankelijk waren gerandomiseerd voor Jakavi (n=152) en patiënten die Jakavi ontvingen nadat ze waren overgestapt uit de beste-beschikbare-therapiearm (*best available therapy*, BAT) (n=49). De mediane blootstelling waarop de frequentie categorieën van de bijwerkingen gebaseerd zijn, was 8,9 weken (bereik: 0,3 tot 66,1 weken).

De veiligheid van Jakavi bij patiënten met chronische GvHD werd geëvalueerd in de fase 3-studie REACH3, inclusief gegevens van patiënten die aanvankelijk waren gerandomiseerd voor Jakavi (n=165) en patiënten die Jakavi ontvingen nadat ze waren overgestapt uit de BAT-arm (n=61). De mediane blootstelling waarop de frequentie categorieën van de bijwerkingen gebaseerd zijn, was 41,4 weken (bereik: 0,7 tot 127,3 weken).

In het klinisch studieprogramma werd de ernst van de bijwerkingen beoordeeld op basis van de CTCAE, met de volgende definities: graad 1 = mild, graad 2 = matig, graad 3 = ernstig, graad 4 = levensbedreigend of invaliderend, graad 5 = dood.

Bijwerkingen uit klinische studies voor MF en PV (Tabel 4) en voor acute en chronische GvHD (Tabel 5) zijn gerangschikt volgens de MedDRA-systeem/orgaanklassen. Binnen elke systeem/orgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt naar frequentie, met de meest voorkomende bijwerkingen eerst. Daarnaast is de overeenkomstige frequentie categorie voor elke bijwerking gebaseerd op de volgende afspraak: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

**Tabel 4 Frequentie categorie van bijwerkingen in de fase 3-studies voor MF en PV**

Bijwerking	Frequentie categorie voor MF-patiënten	Frequentie categorie voor PV-patiënten
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>		
Urineweginfecties <sup>d</sup>	Zeer vaak	Zeer vaak
Herpes zoster <sup>d</sup>	Zeer vaak	Zeer vaak
Pneumonie	Zeer vaak	Vaak
Sepsis	Vaak	Soms
Tuberculose	Soms	Niet bekend <sup>c</sup>
HBV-reactivatie	Niet bekend <sup>c</sup>	Soms
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen<sup>a,d</sup></b>		
Anemie <sup>a</sup>	-	-
CTCAE <sup>c</sup> -graad 4 (<6,5 g/dl (<4,0 mmol/l))	Zeer vaak	Soms
CTCAE <sup>c</sup> -graad 3 (<8,0 – 6,5 g/dl (<5,0 – 4,0 mmol/l))	Zeer vaak	Vaak
Elke CTCAE <sup>c</sup> -graad	Zeer vaak	Zeer vaak
<b>Trombocytopenie<sup>a</sup></b>		
CTCAE <sup>c</sup> -graad 4 (<25.000/mm <sup>3</sup> )	Vaak	Soms
CTCAE <sup>c</sup> -graad 3 (50.000 – 25.000/mm <sup>3</sup> )	Zeer vaak	Vaak
Elke CTCAE <sup>c</sup> -graad	Zeer vaak	Zeer vaak
<b>Neutropenie<sup>a</sup></b>		
CTCAE <sup>c</sup> -graad 4 (<500/mm <sup>3</sup> )	Vaak	Soms
CTCAE <sup>c</sup> -graad 3 (<1.000 – 500/mm <sup>3</sup> )	Vaak	Soms
Elke CTCAE <sup>c</sup> -graad	Zeer vaak	Vaak
<b>Pancytopenie<sup>a,b</sup></b>		
Pancytopenie <sup>a,b</sup>	Vaak	Vaak
<b>Bloedingen (elke bloeding, waaronder intracranieële en gastro-intestinale bloedingen, bloeduitstortingen en andere bloedingen)</b>		
Bloeduitstortingen	Zeer vaak	Zeer vaak
Gastro-intestinale bloeding	Zeer vaak	Vaak
Intracranieële bloeding	Vaak	Soms
Andere bloedingen (waaronder epistaxis, postprocedurele hemorragie en hematurie)	Zeer vaak	Zeer vaak

<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>		
Hypercholesterolemie <sup>a</sup> elke CTCAE <sup>c</sup> -graad	Zeer vaak	Zeer vaak
Hypertriglyceridemie <sup>a</sup> elke CTCAE <sup>c</sup> -graad	Zeer vaak	Zeer vaak
Gewichtstoename	Zeer vaak	Zeer vaak
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>		
Duizeligheid	Zeer vaak	Zeer vaak
Hoofdpijn	Zeer vaak	Zeer vaak
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>		
Verhoogd lipase, elke CTCAE <sup>c</sup> -graad	Zeer vaak	Zeer vaak
Obstipatie	Zeer vaak	Zeer vaak
Flatulentie	Vaak	Vaak
<b>Lever- en galaandoeningen</b>		
Verhoogd alanineaminotransferase <sup>a</sup>		
CTCAE <sup>c</sup> -graad 3 ( $>5x - 20x$ ULN)	Vaak	Vaak
Elke CTCAE <sup>c</sup> -graad	Zeer vaak	Zeer vaak
Verhoogd aspartaataminotransferase <sup>a</sup>		
Elke CTCAE <sup>c</sup> -graad	Zeer vaak	Zeer vaak
<b>Bloedvataandoeningen</b>		
Hypertensie	Zeer vaak	Zeer vaak
<sup>a</sup> De frequentie is gebaseerd op nieuwe of verslechterde laboratoriumafwijkingen vergeleken met baseline.		
<sup>b</sup> Pancytopenie is gedefinieerd als gelijktijdig in dezelfde bloedanalyse een hemoglobinegehalte $<100$ g/l, een bloedplaatjesaantal $<100 \times 10^9/l$ en een neutrofielenaantal $<1,5 \times 10^9/l$ (of een lage waarde van graad 2 voor de wittebloedceltelling als een neutrofielentelling ontbreekt).		
<sup>c</sup> Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versie 3.0; graad 1 = licht, graad 2 = matig, graad 3 = ernstig, graad 4 = levensbedreigend.		
<sup>d</sup> Deze bijwerkingen worden in de tekst besproken.		
<sup>e</sup> Bijwerkingen afgeleid uit postmarketingervaring.		

Bij staking kunnen MF-patiënten een terugkeer van de MF-symptomen ondervinden zoals vermoeidheid, botpijn, koorts, pruritus, nachtelijk zweten, symptomatische splenomegalie en gewichtsdaling. In klinische studies bij MF keerde de totale symptomenscore van MF-symptomen geleidelijk weer terug tot de uitgangswaarde binnen 7 dagen na staking van de toediening (zie rubriek 4.4).



**Tabel 5 Frequentie categorie van bijwerkingen gemeld in fase 3-onderzoeken bij GvHD**

<b>Bijwerking</b>	<b>Acute GvHD (REACH2) Frequentie categorie</b>	<b>Chronische GvHD (REACH3) Frequentie categorie</b>
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>		
CMV-infecties	Zeer vaak	Vaak
CTCAE <sup>3</sup> -graad $\geq 3$	Zeer vaak	Vaak
Sepsis	Zeer vaak	-
CTCAE-graad $\geq 3$	Zeer vaak	-
Urineweginfecties	Zeer vaak	Vaak
CTCAE-graad $\geq 3$	Vaak	Vaak
BK-virusinfecties	-	Vaak
CTCAE-graad $\geq 3$	-	Soms
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>		
Trombocytopenie <sup>1</sup>	Zeer vaak	Zeer vaak
CTCAE-graad 3	Zeer vaak	Vaak
CTCAE-graad 4	Zeer vaak	Zeer vaak
Anemie <sup>1</sup>	Zeer vaak	Zeer vaak
CTCAE-graad 3	Zeer vaak	Zeer vaak
Neutropenie <sup>1</sup>	Zeer vaak	Zeer vaak
CTCAE-graad 3	Zeer vaak	Vaak
CTCAE-graad 4	Zeer vaak	Vaak
Pancytopenie <sup>1,2</sup>	Zeer vaak	-
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>		
Hypercholesterolemie <sup>1</sup>	Zeer vaak	Zeer vaak
CTCAE-graad 3	Vaak	Vaak
CTCAE-graad 4	Vaak	Soms
Gewichtstoename	-	Vaak
CTCAE-graad $\geq 3$	-	N.v.t. <sup>5</sup>
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>		
Hoofdpijn	Vaak	Zeer vaak
CTCAE-graad $\geq 3$	Soms	Vaak
<b>Bloedvataandoeningen</b>		
Hypertensie	Zeer vaak	Zeer vaak
CTCAE-graad $\geq 3$	Vaak	Vaak
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>		
Verhoogd lipase <sup>1</sup>	-	Zeer vaak
CTCAE-graad 3	-	Vaak
CTCAE-graad 4	-	Soms
Verhoogd amylase <sup>1</sup>	-	Zeer vaak
CTCAE-graad 3	-	Vaak
CTCAE-graad 4	-	Vaak
Misselijkheid	Zeer vaak	-
CTCAE-graad $\geq 3$	Soms	-
Obstipatie	-	Vaak
CTCAE-graad $\geq 3$	-	N.v.t. <sup>5</sup>
<b>Lever- en galaandoeningen</b>		
Verhoogd alanineaminotransferase <sup>1</sup>	Zeer vaak	Zeer vaak
CTCAE-graad 3	Zeer vaak	Vaak
CTCAE-graad 4	Vaak	Soms
Verhoogd aspartaataminotransferase <sup>1</sup>	Zeer vaak	Zeer vaak
CTCAE-graad 3	Vaak	Vaak
CTCAE-graad 4	N.v.t. <sup>5</sup>	Soms

<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen</b>		
Verhoogd creatinefosfokinase bloed <sup>1</sup>	-	Zeer vaak
CTCAE-graad 3	-	Vaak
CTCAE-graad 4	-	Vaak
<b>Nier- en urinewegstoornissen</b>		
Verhoogd creatinine bloed <sup>1</sup>	-	Zeer vaak
CTCAE-graad 3	-	Vaak
CTCAE-graad 4	-	N.v.t. <sup>5</sup>
<sup>1</sup>	De frequentie is gebaseerd op nieuwe of verslechterde laboratoriumafwijkingen vergeleken met baseline.	
<sup>2</sup>	Pancytopenie wordt gedefinieerd als gelijktijdig in dezelfde bloedanalyse een hemoglobinegehalte <100 g/l, een bloedplaatjesaantal <100 x 10 <sup>9</sup> /l en een neutrofielenaantal <1,5 x 10 <sup>9</sup> /l (of een lage waarde van graad 2 voor de wittebloedceltelling als een neutrofielentelling ontbreekt).	
<sup>3</sup>	CTCAE-versie 4.03.	
<sup>4</sup>	Sepsis graad ≥3 inclusief 20 (10%) voorvallen van graad 5.	
<sup>5</sup>	Niet van toepassing: geen gevallen gemeld.	

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### Anemie

In klinische fase 3-studies bij MF was de mediane tijd tot optreden van de eerste anemie van CTCAE-graad 2 of hoger 1,5 maanden. Eén patiënt (0,3%) heeft de behandeling gestaakt wegens anemie.

Bij patiënten die ruxolitinib kregen, bereikten de gemiddelde dalingen van hemoglobine een nadir van ongeveer 10 g/l onder de uitgangswaarde na 8 tot 12 weken behandeling en herstelde daarna geleidelijk tot een nieuwe 'steady-state', die ongeveer 5 g/l lager was dan de uitgangswaarde. Dit patroon werd waargenomen bij patiënten ongeacht of ze een transfusie tijdens de behandeling hadden gekregen.

In de gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie COMFORT-I kreeg 60,6% van de MF-patiënten die met Jakavi werden behandeld en 37,7% van de MF-patiënten die met placebo werden behandeld, erythrocytentransfusies tijdens de gerandomiseerde behandeling. In de COMFORT-II-studie was het percentage transfusies met geconcentreerde rode bloedcellen 53,4% in de Jakavi-arm en 41,1% in de arm met de beste beschikbare behandeling.

In de gerandomiseerde periode van de pivotale studies trad anemie minder frequent op bij PV-patiënten dan bij MF-patiënten (40,8% versus 82,4%). In de PV-populatie werden CTCAE-graad 3 en 4 bijwerkingen gerapporteerd bij 2,7% van de patiënten, terwijl deze frequentie bij MF-patiënten 42,56% was.

In de fase 3-studies bij acute en chronische GvHD werd anemie van CTCAE-graad 3 gemeld bij respectievelijk 47,7% en 14,8% van de patiënten.

### Trombocytopenie

Bij patiënten die een graad 3 of 4 trombocytopenie ontwikkelden in de klinische fase 3-studies bij MF, bedroeg de mediane tijd tot het optreden ongeveer 8 weken. De trombocytopenie was gewoonlijk omkeerbaar door dosisverlaging of toedieningsonderbreking. De mediane tijd tot het herstel van het aantal bloedplaatjes tot boven de  $50.000/\text{mm}^3$  was 14 dagen. Gedurende de gerandomiseerde periode werden plaatjestransfusies toegediend aan 4,7% van de patiënten die ruxolitinib kregen en aan 4,0% van de patiënten die controletherapieën kregen. Staking van de behandeling wegens trombocytopenie kwam voor bij 0,7% van de patiënten die ruxolitinib kregen en bij 0,9% van de patiënten die controletherapieën kregen. Bij patiënten met een plaatjesaantal van  $100.000/\text{mm}^3$  tot  $200.000/\text{mm}^3$  voor de start van ruxolitinib was het percentage graad 3 of graad 4 trombocytopenie hoger dan bij patiënten met het aantal bloedplaatjes  $>200.000/\text{mm}^3$  (64,2% versus 38,5%).

In de gerandomiseerde periode van de pivotale studies was het percentage patiënten met trombocytopenie lager voor PV-patiënten (16,8%) dan voor MF-patiënten (69,8%). De frequentie van ernstige (d.w.z. CTCAE-graad 3 en 4) trombocytopenie was lager voor PV-patiënten (2,7%) dan voor MF-patiënten (11,6%).

In de fase 3-studie bij acute GvHD werd trombocytopenie van graad 3 en 4 waargenomen bij respectievelijk 31,3% en 47,7% van de patiënten. In de fase 3-studie bij chronische GvHD lag trombocytopenie van graad 3 en 4 lager (5,9% en 10,7%) dan bij acute GvHD.

### Neutropenie

Bij patiënten die een graad 3 of 4 neutropenie ontwikkelden in de klinische fase 3-studies bij MF was de mediane tijd tot het moment van optreden 12 weken. Gedurende de gerandomiseerde periode werd dosisonderbreking of -verlaging vanwege neutropenie bij 1,0% van de patiënten gemeld en 0,3% van de patiënten heeft de behandeling gestaakt wegens neutropenie.

In de gerandomiseerde periode van de fase 3-studies bij PV-patiënten werd neutropenie gemeld bij 1,6% van de patiënten blootgesteld aan ruxolitinib tegenover bij 7% in referentiebehandelingen. In de ruxolitinib-arm ontwikkelde één patiënt neutropenie van CTCAE-graad 4. Gedurende een verlengde follow-up van patiënten behandeld met ruxolitinib, werd voor 2 patiënten neutropenie van CTCAE-graad 4 gemeld.

In de fase 3-studie bij acute GvHD werd neutropenie van graad 3 en 4 waargenomen bij respectievelijk 17,9% en 20,6% van de patiënten. In de fase 3-studie bij chronische GvHD lag neutropenie van graad 3 en 4 lager (9,5% en 6,7%) dan bij acute GvHD.

### Bloeding

In de pivotale fase 3-studies bij MF werden bloedingen (met inbegrip van intracranieële en gastro-intestinale bloedingen, blauwe plekken en andere bloedingen) gemeld bij 32,6% van de patiënten die werden blootgesteld aan ruxolitinib en bij 23,2% van de patiënten die werden blootgesteld aan de referentiebehandelingen (placebo of beste beschikbare behandeling). Het percentage graad 3-4 bijwerkingen was gelijk voor patiënten behandeld met ruxolitinib en voor de referentiebehandelingen (4,7% versus 3,1%). De meeste patiënten met bloedingen tijdens de behandeling meldden blauwe plekken (65,3%). Blauwe plekken werden vaker gemeld bij patiënten die ruxolitinib innamen in vergelijking met referentiebehandelingen (21,3% versus 11,6%). Intracranieële bloeding werd gemeld bij 1% van de patiënten blootgesteld aan ruxolitinib en bij 0,9% van de patiënten blootgesteld aan de referentiebehandelingen. Gastro-intestinale bloeding werd gemeld bij 5,0% van de patiënten blootgesteld aan ruxolitinib in vergelijking met 3,1% van de patiënten blootgesteld aan de referentiebehandelingen. Andere bloedingen (met inbegrip van epistaxis, bloeding na een ingreep en hematurie) werden gemeld bij 13,3% van de patiënten behandeld met ruxolitinib en bij 10,3% van de patiënten behandeld met referentiebehandelingen.

Gedurende de langetermijnfollow-up van de fase 3-studies in MF, nam de cumulatieve frequentie van bloedingen proportioneel toe met de toename van de follow-upduur. Blauwe plekken waren de vaakst gemelde bloedingen (33,3%). Intracranieële en gastro-intestinale bloedingen werden gemeld bij respectievelijk 1,3% en 10,1% van de patiënten.

In de vergelijkbare periode van de fase 3 studies bij PV-patiënten werden bloedingen (waaronder intracranieële en gastro-intestinale bloedingen, bloeduitstortingen en andere bloedingen) gemeld bij 16,8% van de patiënten die met ruxolitinib werden behandeld, bij 15,3% van de patiënten die met de best beschikbare therapie werden behandeld in de RESPONSE-studie en bij 12,0% van de patiënten die met de best beschikbare therapie werden behandeld in de RESPONSE-2-studie. Bloeduitstortingen werden gemeld bij 10,3% van de patiënten die met ruxolitinib werden behandeld, bij 8,1% van de patiënten die met de best beschikbare therapie werden behandeld in de RESPONSE-studie en bij 2,7% van de patiënten die met de best beschikbare therapie werden behandeld in de RESPONSE-2-studie. Er werden geen voorvallen van intracranieële bloedingen of gastro-intestinale hemorragieën gemeld bij patiënten die met ruxolitinib werden behandeld. Bij één patiënt die werd behandeld met ruxolitinib deed zich een bloeding van graad 3 voor (postprocedurele bloeding); er werden geen bloedingen van graad 4 gemeld. Andere bloedingen (waaronder voorvallen zoals epistaxis, postprocedurele hemorragie, tandvleesbloedingen) werden gemeld bij 8,7% van de patiënten die met ruxolitinib werden behandeld, bij 6,3% van de patiënten die met de best beschikbare therapie werden behandeld in de RESPONSE-studie en bij 6,7% van de patiënten die met de best beschikbare therapie werden behandeld in de RESPONSE-2-studie.

Gedurende de langetermijnfollow-up van de fase 3-studies in PV nam de cumulatieve frequentie van bloedingen proportioneel toe met de toename van de follow-upduur. Blauwe plekken waren de vaakst gemelde bloedingen (17,4%). Intracranieële en gastro-intestinale bloedingen werden gemeld bij respectievelijk 0,3% en 3,5% van de patiënten.

In de vergelijkende periode van de fase 3-studie naar acute GvHD werden bloedingen gemeld bij respectievelijk 25,0% en 22,0% van de patiënten in de ruxolitinib- en de BAT-arm. De subgroepen van bloedingen waren over het algemeen vergelijkbaar tussen de behandelarmen: blauwe plekken (5,9% in ruxolitinib- vs. 6,7% in BAT-arm), gastro-intestinale bloedingen (9,2% vs. 6,7%) en andere bloedingen (13,2% vs. 10,7%). Intracranieële bloedingen werden gemeld bij 0,7% van de patiënten in de BAT-arm en bij geen enkele patiënt in de ruxolitinib-arm.

In de vergelijkende periode van de fase 3-studie naar chronische GvHD werden bloedingen gemeld bij respectievelijk 11,5% en 14,6% van de patiënten in de ruxolitinib- en de BAT-arm. De subgroepen van het type bloedingen waren over het algemeen vergelijkbaar tussen de behandelarmen: blauwe plekken (4,2% in ruxolitinib- vs. 2,5% in de BAT-arm), gastro-intestinale bloedingen (1,2% vs. 3,2%) en andere bloedingen (6,7% vs. 10,1%). In geen van beide behandelarmen werden intracranieële bloedingen gemeld.

### Infecties

In de pivotale fase 3-studies bij MF werd een graad 3 of graad 4 urineweginfectie gemeld bij 1,0% van de patiënten, herpes zoster bij 4,3% en tuberculose bij 1,0%. In fase 3 klinische studies werd sepsis gemeld bij 3,0% van de patiënten. Een verlengde follow-up van patiënten behandeld met ruxolitinib liet geen trend zien van een toegenomen percentage sepsis in de tijd.

In de gerandomiseerde periode van de fase 3-studies bij PV-patiënten werd één (0,5%) urineweginfectie van CTCAE-graad 3 en geen van CTCAE-graad 4 gemeld. Het percentage herpes zoster was vergelijkbaar bij PV-patiënten (4,3%) en MF-patiënten (4,0%). Er was één melding van posttherpetische neuralgie van CTCAE-graad 3 bij de PV-patiënten. Pneumonie werd gemeld bij 0,5% van de patiënten behandeld met ruxolitinib tegenover bij 1,6% van de patiënten in referentiebehandelingen. Geen van de patiënten in de ruxolitinib-arm meldde sepsis of tuberculose.

Gedurende de langetermijnfollow-up van de fase 3-studies in PV waren urineweginfecties (11,8%), herpes zoster (14,7%) en pneumonie (7,1%) vaak gemelde infecties. Sepsis werd gemeld bij 0,6% van de patiënten. Geen van de patiënten meldde tuberculose gedurende de langetermijnfollow-up.

Gedurende de *vergelijkende periode* van de fase 3-studie naar acute GvHD werden urineweginfecties gemeld bij 9,9% (graad  $\geq 3$ : 3,3%) van de patiënten in de ruxolitinib-arm vergeleken met 10,7% (graad  $\geq 3$ : 6,0%) in de BAT-arm. Er werden CMV-infecties gemeld bij 28,3% (graad  $\geq 3$ : 9,3%) van de patiënten in de ruxolitinib-arm vergeleken met 24,0% (graad  $\geq 3$ : 10,0%) in de BAT-arm. Er werden sepsisvoorvallen gemeld bij 12,5% (graad  $\geq 3$ : 11,1%) van de patiënten in de ruxolitinib-arm vergeleken met 8,7% (graad  $\geq 3$ : 6,0%) in de BAT-arm. BK-virusinfectie werd alleen gemeld in de ruxolitinib-arm bij 3 patiënten, met één voorval van graad 3. Gedurende de *langetermijnfollow-up* van patiënten behandeld met ruxolitinib werden urineweginfecties gemeld bij 17,9% (graad  $\geq 3$ : 6,5%) van de patiënten en werden CMV-infecties gemeld bij 32,3% (graad  $\geq 3$ : 11,4%) van de patiënten. CMV-infectie met betrokkenheid van organen werd bij zeer weinig patiënten waargenomen; CMV-colitis, CMV-enteritis en CMV-maag-darminfecties van om het even welke graad werden gemeld bij respectievelijk 4, 2 en 1 patiënt(en). Sepsisvoorvallen, inclusief septische shock, van om het even welke graad werden gemeld bij 25,4% (graad  $\geq 3$ : 21,9%) van de patiënten.

Gedurende de *vergelijkende periode* van de fase 3-studie naar chronische GvHD werden urineweginfecties gemeld bij 8,5% (graad  $\geq 3$ : 1,2%) van de patiënten in de ruxolitinib-arm vergeleken met 6,3% (graad  $\geq 3$ : 1,3%) in de BAT-arm. BK-virusinfectie werd gemeld bij 5,5% (graad  $\geq 3$ : 0,6%) van de patiënten in de ruxolitinib-arm vergeleken met 1,3% in de BAT-arm. CMV-infecties werden gemeld bij 9,1% (graad  $\geq 3$ : 1,8%) van de patiënten in de ruxolitinib-arm vergeleken met 10,8% (graad  $\geq 3$ : 1,9%) in de BAT-arm. Sepsisvoorvallen werden gemeld bij 2,4% (graad  $\geq 3$ : 2,4%) van de patiënten in de ruxolitinib-arm vergeleken met 6,3% (graad  $\geq 3$ : 5,7%) in de BAT-arm. Gedurende de *langetermijnfollow-up* van patiënten behandeld met ruxolitinib werden urineweginfecties en BK-virusinfecties gemeld bij respectievelijk 9,3% (graad  $\geq 3$ : 1,3%) en 4,9% (graad  $\geq 3$ : 0,4%) van de patiënten. CMV-infecties en sepsisvoorvallen werden gemeld bij respectievelijk 8,8% (graad  $\geq 3$ : 1,3%) en 3,5% (graad  $\geq 3$ : 3,5%) van de patiënten.

#### Verhoogd lipase

Gedurende de gerandomiseerde periode van de RESPONSE-studie, was de verslechtering van de lipasewaarden groter in de ruxolitinib-arm in vergelijking met de controle-arm, hoofdzakelijk door de verschillen tussen toenames van graad 1 (18,2% vs. 8,1%). Toenames van graad  $\geq 2$  waren vergelijkbaar in de beide behandelingsarmen. In RESPONSE 2 waren de frequenties vergelijkbaar tussen de ruxolitinib- en de controle-arm (10,8% vs. 8%). Gedurende de *langetermijnfollow-up* van de fase 3 PV-studies, meldde 7,4% en 0,9% van de patiënten verhogingen van de lipasewaarden van graad 3 en graad 4. Er werden bij verhoogde lipasewaarden geen gelijktijdige verschijnselen en symptomen van pancreatitis gemeld bij deze patiënten.

In fase 3-studies in MF, werden hoge lipasewaarden gemeld bij 18,7% en 19,3% van de patiënten in de ruxolitinib-armen in vergelijking met respectievelijk bij 16,6% en 14,0% van de patiënten in de controle-armen in de COMFORT-I en COMFORT-II studies. Bij patiënten met verhoogde lipasewaarden werden geen gelijktijdige verschijnselen en symptomen van pancreatitis gemeld.

Gedurende de *vergelijkende periode* van de fase 3-studie naar acute GvHD werden nieuwe of verslechterde lipasewaarden gemeld bij 19,7% van de patiënten in de ruxolitinib-arm vergeleken met 12,5% in de BAT-arm; overeenkomstige toenames van graad 3 (3,1% vs. 5,1%) en graad 4 (0% vs. 0,8%) waren vergelijkbaar. Tijdens *langetermijnfollow-up* van patiënten behandeld met ruxolitinib werden verhoogde lipasewaarden gemeld bij 32,2% van de patiënten; graad 3 en 4 werden gemeld bij respectievelijk 8,7% en 2,2% van de patiënten.

Gedurende de *vergelijkende periode* van de fase 3-studie naar chronische GvHD werden nieuwe of verslechterde lipasewaarden gemeld bij 32,1% van de patiënten in de ruxolitinib-arm vergeleken met 23,5% in de BAT-arm; overeenkomstige toenames van graad 3 (10,6% vs. 6,2%) en graad 4 (0,6% vs. 0%) waren vergelijkbaar. Tijdens *langetermijnfollow-up* van patiënten behandeld met ruxolitinib werden verhoogde lipasewaarden gemeld bij 35,9% van de patiënten; graad 3 en 4 werden waargenomen bij respectievelijk 9,5% en 0,4% van de patiënten.

### Verhoogde systolische bloeddruk

In de pivotale klinische fase 3-studies bij MF werd een verhoging van de systolische bloeddruk met 20 mmHg of meer ten opzichte van de uitgangswaarde genoteerd bij 31,5% van de patiënten bij ten minste 1 bezoek in vergelijking met 19,5% van de patiënten die een controlebehandeling kregen. In COMFORT-I (MF-patiënten) was de gemiddelde toename van de systolische bloeddruk ten opzichte van de uitgangswaarde 0-2 mmHg bij ruxolitinib versus een vermindering van 2-5 mmHg in de placebo-arm. In COMFORT-II vertoonden de gemiddelde waarden weinig verschil tussen de patiënten behandeld met ruxolitinib en de MF-patiënten die een controlebehandeling kregen.

In de gerandomiseerde periode van de pivotale studie bij PV-patiënten nam de gemiddelde systolische bloeddruk toe met 0,65 mmHg in de ruxolitinib -groep versus een vermindering van 2 mmHg in de BAT-groep.

### Pediatrische patiënten

In totaal werden 20 patiënten van 12 tot <18 jaar met GvHD geanalyseerd op veiligheid: 9 patiënten (5 in de ruxolitinib-arm en 4 in de BAT-arm) in de REACH2-studie en 11 patiënten (4 in de ruxolitinib-arm en 7 in de BAT-arm) in de REACH3-studie. Op basis van de vergelijkbare blootstelling die is waargenomen bij adolescenten en volwassenen, is de veiligheid van ruxolitinib bij de aanbevolen dosis van 10 mg tweemaal daags vergelijkbaar in frequentie en ernst.

### Ouderen

In totaal werden 29 patiënten in de studie REACH2 en 25 patiënten in REACH3 in de leeftijd >65 jaar en behandeld met ruxolitinib geanalyseerd op veiligheid. Over het algemeen werden geen nieuwe veiligheidsproblemen vastgesteld en komt het veiligheidsprofiel bij patiënten >65 jaar overeen met dat van patiënten in de leeftijd van 18-65 jaar.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

Er is geen antidotum bekend voor een overdosis Jakavi. Er zijn eenmalige doses tot 200 mg gegeven met een aanvaardbare acute verdraagbaarheid. Herhaalde doses die hoger zijn dan aanbevolen, gaan gepaard met verhoogde myelosuppressie zoals leukopenie, anemie en trombocytopenie. Er moet een geschikte ondersteunende behandeling worden gegeven.

Hemodialyse zal de eliminatie van ruxolitinib naar verwachting niet verhogen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische agentia, proteïnekinase-inhibitoren, ATC-code: L01EJ01

### Werkingsmechanisme

Ruxolitinib is een selectieve remmer van de Janus-geassocieerde kinases (JAK's) JAK1 en JAK2 (IC<sub>50</sub>-waarden van 3,3 nM en 2,8 nM voor respectievelijk JAK1- en JAK2-enzymen). Deze mediëren de signalering van een aantal cytokines en groeifactoren die belangrijk zijn voor de hematopoëse en de immuunfunctie.

MF en PV zijn myeloproliferatieve neoplasma's waarvan bekend is dat deze geassocieerd is met een ontregeling van de JAK1- en JAK2-signalering. Er wordt verondersteld dat de basis van de ontregeling bestaat uit hoge circulerende spiegels van cytokines die de JAK-STAT-route activeren, 'gain-of-function' mutaties zoals JAK2V617F en onderdrukking van negatieve regelmechanismen. MF-patiënten vertonen een ontregelde JAK-signalering ongeacht de JAK2V617F-mutatiestatus. Activerende mutaties in JAK2 (V617F of exon 12) worden gevonden bij >95% van de PV-patiënten.

Ruxolitinib remt de JAK-STAT-signalering en de celproliferatie van cytokine-afhankelijke celmodellen van hematologische maligniteiten zowel als van Ba/F3-cellen die cytokine-onafhankelijk zijn geworden door expressie van het JAK2V617F gemuteerde eiwit met een IC<sub>50</sub> van 80-320 nM.

JAK-STAT-signalerende pathways spelen een rol bij het reguleren van de ontwikkeling, proliferatie en activering van diverse immuunceltypen die van belang zijn voor de pathogenese van GvHD.

### Farmacodynamische effecten

Ruxolitinib remt de door cytokines geïnduceerde STAT3-fosforylering in volbloed van gezonde personen, MF-patiënten en PV-patiënten. Ruxolitinib gaf 2 uur na toediening een maximale remming van STAT3-fosforylering, die na 8 uur dicht bij de uitgangswaarde terugkwam bij zowel gezonde personen als bij MF-patiënten. Dat wijst erop dat er geen accumulatie optreedt van onveranderd ruxolitinib of de actieve metabolieten.

Verhoogde uitgangswaarden van ontstekingsmarkers die geassocieerd zijn met constitutionele symptomen, zoals TNF $\alpha$ , IL-6 en CRP, waren na behandeling met ruxolitinib gedaald bij MF-patiënten. MF-patiënten werden na verloop van tijd niet ongevoelig voor de farmacodynamische effecten van behandeling met ruxolitinib. Op dezelfde wijze vertoonden PV-patiënten verhoogde uitgangswaarden van ontstekingsmarkers en namen deze markers af na behandeling met ruxolitinib.

In een grondige studie van het QT-interval bij gezonde personen waren er geen aanwijzingen van een QT/QTc-verlengend effect van eenmalige doses van ruxolitinib tot een suprathérapeutische dosis van 200 mg. Dat wijst erop dat ruxolitinib geen effect heeft op de repolarisatie van het hart.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

#### *Myelofibrose*

Er werden twee gerandomiseerde fase 3-studies (COMFORT-I en COMFORT-II) uitgevoerd bij patiënten met MF (primaire MF, post-polycythemia vera-MF of post-essentiële trombocytomie-MF). In beide studies hadden de patiënten een palpabele splenomegalie ten minste 5 cm onder de ribbenboog en een risicocategorie van intermediair-2 of hoog risico gebaseerd op de International Working Group (IWG) consensuscriteria. De startdosering van Jakavi werd gebaseerd op het aantal bloedplaatjes. Patiënten met een bloedplaatjesaantal  $\leq 100.000/\text{mm}^3$  kwamen niet in aanmerking voor deelname aan de COMFORT-studies, maar 69 patiënten werden geïnccludeerd in de EXPAND-studie, een fase Ib, open-label, dosisbepalingsstudie bij patiënten met MF (primaire MF, post-polycythemia vera MF of post-essentiële trombocytomie MF) en baseline aantal bloedplaatjes  $\geq 50.000$  en  $< 100.000/\text{mm}^3$ .

COMFORT-I was een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie bij 309 patiënten die ongevoelig waren of niet in aanmerking kwamen voor de beschikbare behandeling. Het primaire werkzaamheidseindpunt was het percentage patiënten bij wie de grootte van de milt na 24 weken  $\geq 35\%$  was afgenomen in vergelijking met de uitgangswaarde zoals gemeten met magnetische-resonantiebeeldvorming (MRI) of computertomografie (CT).

Secundaire eindpunten waren de duur van het behoud van een  $\geq 35\%$  afname van de miltgrootte in vergelijking met het beginvolume, het percentage patiënten met een daling van  $\geq 50$  van de totale symptomenscore, veranderingen in totale symptomenscores vanaf de uitgangswaarde tot week 24 en gemeten met behulp van het gewijzigde MF Symptom Assessment Form (MFSAF) v2.0-dagboek, en de totale overleving.

COMFORT-II was een open-label, gerandomiseerde studie bij 219 patiënten. De patiënten werden in een 2:1-verhouding gerandomiseerd naar ruxolitinib of de beste beschikbare behandeling. In de arm met de beste beschikbare behandeling kreeg 47% van de patiënten hydroxycarbamide en 16% van de patiënten kreeg glucocorticoïden. Het primaire werkzaamheidseindpunt was het percentage patiënten bij wie de grootte van de milt na 48 weken  $\geq 35\%$  was afgenomen in vergelijking met de uitgangswaarde zoals gemeten met MRI of CT.

Secundaire eindpunten omvatten het percentage patiënten dat een  $\geq 35\%$  afname van de miltgrootte bereikte na 24 weken in vergelijking met de uitgangswaarde, en de duur van het behoud van een  $\geq 35\%$  afname van de miltgrootte ten opzichte van de uitgangswaarde.

In COMFORT-I en COMFORT-II waren de initiële demografische kenmerken en de ziektekenmerken van de patiënten vergelijkbaar tussen de behandelingsarmen.

**Tabel 6 Percentage patiënten met een  $\geq 35\%$  afname van de miltgrootte ten opzichte van de uitgangswaarde na 24 weken in COMFORT-I en na 48 weken in COMFORT-II (ITT)**

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Jakavi (N=155)	Placebo (N=153)	Jakavi (N=144)	Beste beschikbare behandeling (N=72)
Tijdstippen	Week 24		Week 48	
Aantal (%) personen met afname miltgrootte van $\geq 35\%$	65 (41,9)	1 (0,7)	41 (28,5)	0
95%-betrouwbaarheidsintervallen	34,1; 50,1	0; 3,6	21,3; 36,6	0,0; 5,0
p-waarde	<0,0001		<0,0001	

Een significant hoger percentage van de patiënten in de Jakavi-groep bereikte een  $\geq 35\%$  afname van de miltgrootte ten opzichte van de uitgangswaarde (Tabel 6) ongeacht de aan- of afwezigheid van de JAK2V617F-mutatie (Tabel 7) of het ziektesubtype (primaire MF, post-polycythemia vera-MF, post-essentiële trombocytomie-MF).

**Tabel 7 Percentage patiënten met een  $\geq 35\%$  afname van de miltgrootte ten opzichte van de uitgangswaarde volgens de JAK-mutatiestatus (veiligheidsreeks)**

	COMFORT-I				COMFORT-II			
	Jakavi		Placebo		Jakavi		Beste beschikbare therapie	
JAK-mutatiestatus	Positief (N=113) n (%)	Negatief (N=40) n (%)	Positief (N=121) n (%)	Negatief (N=27) n (%)	Positief (N=110) n (%)	Negatief (N=35) n (%)	Positief (N=49) n (%)	Negatief (N=20) n (%)
Aantal (%) patiënten met afname miltgrootte van $\geq 35\%$	54 (47,8)	11 (27,5)	1 (0,8)	0	36 (32,7)	5 (14,3)	0	0
Tijdstip	Na 24 weken				Na 48 weken			



De waarschijnlijkheid van een aanhoudende miltrespons ( $\geq 35\%$  afname) op Jakavi gedurende minstens 24 weken bedroeg 89% in COMFORT-I en 87% in COMFORT-II; 52% had een aanhoudende miltrespons gedurende minstens 48 weken in COMFORT-II.

In COMFORT-I bereikte 45,9% van de proefpersonen in de Jakavi-groep een verbetering van  $\geq 50\%$  voor de totale symptomenscore in week 24 ten opzichte van de uitgangswaarde (gemeten aan de hand van het MFSAF-dagboek v2.0) in vergelijking met 5,3% in de placebogroep ( $p < 0,0001$  gebruikmakend van de chi-kwadraattoets). De gemiddelde wijziging in de algehele gezondheidsstatus in week 24, zoals gemeten aan de hand van EORTC QLQ C30, was +12,3 voor Jakavi en -3,4 voor placebo ( $p < 0,0001$ ).

In COMFORT-I was, na een mediane follow-up van 34,3 maanden, het overlijdenspercentage bij patiënten gerandomiseerd naar de ruxolitinibgroep 27,1% versus 35,1% bij patiënten gerandomiseerd naar placebo; HR 0,687; 95%-BI 0,459-1,029;  $p = 0,0668$ .

In COMFORT-I was, na een mediane follow-up van 61,7 maanden, het overlijdenspercentage bij patiënten gerandomiseerd naar de ruxolitinibgroep 44,5% (69 van de 155 patiënten) versus 53,2% (82 van de 154) bij patiënten gerandomiseerd naar placebo. Er was een vermindering van het risico op overlijden van 31% in de ruxolitinibgroep in vergelijking met placebo (HR 0,69; 95%-BI 0,50-0,96;  $p = 0,025$ ).

In COMFORT-II was, na een mediane follow-up van 34,7 maanden, het overlijdenspercentage bij patiënten die waren gerandomiseerd naar ruxolitinib 19,9%, versus 30,1% bij patiënten gerandomiseerd naar de best beschikbare therapie (*best available therapy*, BAT); HR 0,48; 95%-BI 0,28-0,85;  $p = 0,009$ . In beide studies werden de lagere overlijdenspercentages, waargenomen in de ruxolitinibgroep, voornamelijk gedreven door de resultaten verkregen in de subgroepen met post-polycythemia vera en post-essentiële trombocytopenie.

In COMFORT-II was, na een mediane follow-up van 55,9 maanden, het overlijdenspercentage bij patiënten die waren gerandomiseerd naar de ruxolitinibgroep 40,4% (59 van de 146 patiënten) versus 47,9% (35 van de 73 patiënten) bij patiënten gerandomiseerd naar de best beschikbare therapie (*best available therapy*, BAT). Er was een vermindering van het risico op overlijden van 33% in de ruxolitinibgroep in vergelijking met de BAT-groep (HR 0,67; 95%-BI 0,44-1,02;  $p = 0,062$ ).

### Polycythemia vera

Een gerandomiseerde, open-label, werkzame stof-gecontroleerde, fase 3-studie (RESPONSE) werd uitgevoerd bij 222 patiënten met PV die, volgens de door de internationale werkgroep Europese LeukemiaNet (ELN) opgestelde criteria, resistent waren voor hydroxycarbamide of die dit middel niet verdroegen. 110 patiënten werden gerandomiseerd naar de ruxolitinibgroep en 112 patiënten naar de BAT-groep. De startdosering van Jakavi was 10 mg tweemaal daags. De doses werden vervolgens aangepast bij individuele patiënten op basis van de verdraagbaarheid en de werkzaamheid met een maximumdosis van 25 mg tweemaal daags. De BAT werd geselecteerd door de onderzoeker voor elke individuele patiënt en omvatte hydroxycarbamide (59,5%), interferon/gepegyleerd interferon (11,7%), anagrelide (7,2%), pipobroman (1,8%) en observatie (15,3%).

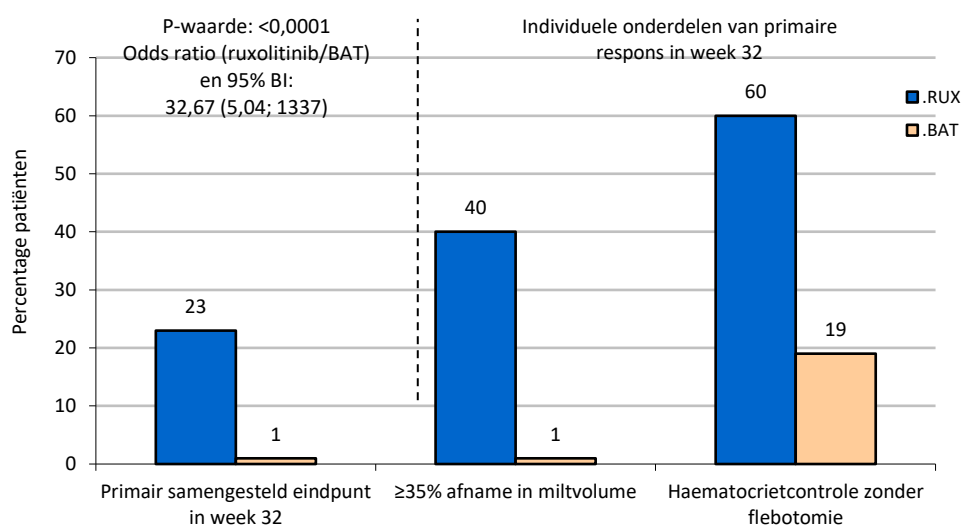
De demografische gegevens en ziektekenmerken in de uitgangssituatie waren vergelijkbaar voor de twee behandelingsgroepen. De mediane leeftijd was 60 jaar (bereik 33 tot 90 jaar). Patiënten in de ruxolitinibgroep hadden een PV-diagnose voor een mediane duur van 8,2 jaar en waren eerder behandeld met hydroxycarbamide voor een mediane duur van ongeveer 3 jaar. Bij de meeste patiënten (>80%) waren minstens twee flebotomieën uitgevoerd in de 24 weken voorafgaand aan de screening. Vergelijkingsgegevens over de overleving op lange termijn en de incidentie van ziektecomplicaties ontbreken.

Het primaire samengestelde eindpunt was het percentage patiënten dat zowel niet meer in aanmerking kwam voor flebotomie (HCT-controle) als een afname vertoonde van  $\geq 35\%$  van de miltgrootte ten opzichte van de uitgangswaarde in week 32. In aanmerking komen voor flebotomie werd gedefinieerd als een bevestigde HCT van  $>45\%$ , d.w.z. minstens 3 procent hoger dan de HCT die werd verkregen als uitgangswaarde of een bevestigde HCT van  $>48\%$ , afhankelijk van welke waarde lager was. Belangrijke secundaire eindpunten omvatten het percentage patiënten dat het primaire eindpunt bereikte en progressievrij bleef in week 48, en ook het percentage patiënten dat een volledige hematologische remissie bereikte in week 32.

De studie voldeed aan de primaire doelstelling en een hoger percentage patiënten in de Jakavi-groep bereikte het primaire samengestelde eindpunt en elk van de individuele componenten. Significant meer patiënten die werden behandeld met Jakavi (23%) bereikten een primaire respons ( $p < 0,0001$ ) in vergelijking met BAT (0,9%). Hematocrietcontrole werd bereikt bij 60% van de patiënten in de Jakavi-groep vergeleken met 18,8% in de BAT-groep. Een afname van  $\geq 35\%$  in de miltgrootte werd bereikt bij 40% van de patiënten in de Jakavi-groep in vergelijking met 0,9% bij de BAT-groep (figuur 1).

De beide belangrijkste secundaire eindpunten werden ook bereikt. Het percentage patiënten met een volledige hematologische remissie was 23,6% met Jakavi in vergelijking met 8,0% met BAT ( $p = 0,0013$ ) en het percentage patiënten dat een duurzame primaire respons bereikte in week 48 was 20% met Jakavi en 0,9% met BAT ( $p < 0,0001$ ).

**Figuur 1** Patiënten die het primaire eindpunt en onderdelen van het primaire eindpunt bereikten in week 32



De symptoomlast werd beoordeeld aan de hand van het elektronische patiëntendagboek met de MPN-SAF totale symptomenscore (TSS) die bestond uit 14 vragen. In week 32 bereikten 49% en 64% van de patiënten die werden behandeld met ruxolitinib een afname van  $\geq 50\%$  voor respectievelijk TSS-14 en TSS-5, in vergelijking met slechts 5% en 11% van de patiënten behandeld met BAT.

De perceptie over het behandelingsvoordeel werd gemeten aan de hand van de vragenlijst *Patient Global Impression of Change* (PGIC). 66% van de patiënten die werden behandeld met ruxolitinib, meldde een verbetering vanaf vier weken na het begin van de behandeling, in vergelijking met 19% van de patiënten behandeld met BAT. De verbetering in perceptie van het behandelingsvoordeel was voor patiënten die werden behandeld met ruxolitinib ook hoger in week 32 (78% versus 33%).

Bijkomende analyses van de RESPONSE-studie om de duur van de respons te beoordelen, werden enkel in de Jakavi-arm uitgevoerd op week 80 en week 256 na randomisatie. Van de 25 patiënten die primaire respons bereikten op week 32, vertoonden 3 patiënten progressie op week 80 en 6 patiënten op week 256. De kans om een respons van week 32 te behouden tot week 80 en week 256 was respectievelijk 92% en 74% (zie Tabel 8).

**Tabel 8 Bestendigheid van de primaire respons in de RESPONSE-studie**

	Week 32	Week 80	Week 256
Primaire respons bereikt op week 32* n/N (%)	25/110 (23%)	n.v.t.	n.v.t.
Patiënten die primaire respons behouden	n.v.t.	22/25	19/25
Kans van het behouden van primaire respons	n.v.t.	92%	74%
* In overeenstemming met het samengesteld eindpunt voor primaire respons; afwezigheid van het in aanmerking komen voor flebotomie (HCT-controle) en een $\geq 35\%$ reductie van het miltvolume sinds baseline. n.v.t.: niet van toepassing			

Een tweede gerandomiseerde, open-label, actief-gecontroleerde fase 3b studie (RESPONSE 2) werd uitgevoerd bij 149 PV-patiënten die resistent waren tegen of intolerant waren voor hydroxycarbamide, maar zonder palpabele splenomegalie. Het primaire eindpunt, gedefinieerd als het deel van de patiënten dat HCT-controle bereikt (niet in aanmerking komt voor flebotomie) op week 28, werd bereikt (62,2% in de Jakavi-arm versus 18,7% in de BAT-arm). Het belangrijkste secundaire eindpunt, gedefinieerd als het deel van de patiënten dat volledige hematologische remissie bereikt op week 28, werd eveneens bereikt (23,0% in de Jakavi-arm versus 5,3% in de BAT-arm).

#### Graft-versus-host disease

In twee gerandomiseerde, open-label, multicenter fase 3-studies werd Jakavi bestudeerd bij patiënten van 12 jaar en ouder met acute GvHD (REACH2) en chronische GvHD (REACH3) na transplantatie van allogene hematopoëtische stamcellen (alloSCT) en ontoereikende respons op corticosteroiden en/of andere systemische behandelingen. De startdosis Jakavi bedroeg 10 mg tweemaal daags.

#### Acute graft-versus-host disease

In REACH2 werden 309 patiënten met corticosteroid-refractaire acute GvHD van graad 3 tot 4 in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd voor Jakavi of BAT. De patiënten werden gestratificeerd op basis van de ernst van de acute GvHD ten tijde van de randomisatie. De corticosteroidresistentie werd vastgesteld als patiënten progressie na ten minste 3 dagen vertoonden, geen respons vertoonden na 7 dagen of als het verlagen van de corticosteroiddosis was mislukt.

De BAT werd door de onderzoeker geselecteerd per patiënt en omvatte anti-thymocytglobuline (ATG), extracorporele fotofereze (ECP), mesenchymale stromacellen (MSC), lagedosis-methotrexaat (MTX), mycofenolaatmofetil (MMF), mTOR-remmers (everolimus of sirolimus), etanercept of infliximab.

Naast Jakavi of BAT konden de patiënten de standaard ondersteunende zorg voor allogene stamceltransplantatie hebben ondergaan, waaronder infectiebestrijdende medicatie en transfusie-ondersteuning. Ruxolitinib werd gebruikt in combinatie met een gecontinueerde behandeling met corticosteroiden en/of calcineurineremmers (CNI's) zoals cyclosporine of tacrolimus en/of topische of geïnhaleerde corticosteroiden conform de richtlijnen van de instelling.

Patiënten die eerder een andere systemische behandeling dan corticosteroïden en CNI voor acute GvHD hadden ondergaan, kwamen in aanmerking voor inclusie in de studie. Naast corticosteroïden en CNI mocht het gebruik van eerdere systemische medicinale producten voor acute GvHD alleen worden voortgezet indien gebruikt voor profylaxe van acute GvHD (d.w.z. begonnen voordat de diagnose acute GvHD was gesteld) volgens de gebruikelijke medische methoden.

Patiënten met BAT konden na 28 dagen overstappen naar ruxolitinib als ze aan de volgende criteria voldeden:

- Niet voldaan aan definitie respons primair eindpunt (volledige respons [CR] of gedeeltelijke respons [PR]) op dag 28; OF
- Respons naderhand verdwenen, voldaan aan criteria voor progressie, gemengde respons of geen respons, wat nieuwe aanvullende systemische immunosuppressieve behandeling voor acute GvHD noodzakelijk maakte; EN
- Geen tekenen/symptomen van chronische GvHD.

Geleidelijke verlaging van Jakavi was toegestaan na het bezoek op dag 56 voor patiënten met behandelingsrespons.

De demografische gegevens en ziektekenmerken bij baseline voor de twee behandelingsarmen waren ongeveer hetzelfde. De gemiddelde leeftijd was 54 jaar (bereik 12 tot 73 jaar). Voor het onderzoek werden 2,9% adolescente, 59,2% mannelijke en 68,9% blanke patiënten geïncludeerd. Het merendeel van de geïncludeerde patiënten had een maligne onderliggende aandoening.

De ernst van acute GvHD voor de Jakavi- en BAT-armen bedroeg respectievelijk graad 2 bij 34% en 34%, graad 3 bij 46% en 47%, en graad 4 bij 20% en 19%.

De redenen voor de ontoereikende respons op corticosteroïden van de patiënten in de Jakavi- en BAT-armen omvatten: i) uitblijven van respons na 7 dagen behandeling met corticosteroïden (respectievelijk 46,8% en 40,6%), ii) mislukken van dosisverlaging corticosteroïden (respectievelijk 30,5% en 31,6%) of iii) ziekteprogressie na 3 dagen behandeling (respectievelijk 22,7% en 27,7%).

Bij alle patiënten waren de bij acute GvHD betrokken organen in de meeste gevallen de huid (54,0%) en de darmen (68,3%). Meer patiënten in de Jakavi-arm hadden acute GvHD met aandoening van de huid (60,4%) en lever (23,4%) dan in de BAT-arm (huid: 47,7% en lever: 16,1%).

De meest gebruikte eerdere systemische behandeling voor acute GvHD was corticosteroïden + CNI's (49,4% in de Jakavi-arm en 49,0% in de BAT-arm).

Het primaire eindpunt was het algehele responspercentage (*overall response rate*, ORR) op dag 28, gedefinieerd als het aantal patiënten in elke arm met een volledige respons (CR) of een gedeeltelijke respons (PR) zonder noodzaak van aanvullende systemische behandelingen voor een eerdere progressie, gemengde respons of afwezigheid van respons gebaseerd op beoordeling door de onderzoeker op basis van de criteria van Harris et al. (2016).

Het belangrijkste secundaire eindpunt was het aantal patiënten die op dag 28 een CR of PR hadden verkregen en een CR of PR tot en met dag 56 behielden.

REACH2 voldeed aan de primaire doelstelling. ORR op dag 28 van de behandeling was hoger voor de Jakavi-arm (62,3%) dan voor de BAT-arm (39,4%). Er was een statistisch significant verschil tussen de behandelingsarmen ( $p < 0,0001$  [gestratificeerde Cochrane-Mantel-Haenszel-toets], tweezijdig, OR: 2,64; 95%-BI: 1,65, 4,22).

Ook het percentage patiënten met volledige respons in de Jakavi-arm (34,4%) was groter dan in de BAT-arm (19,4%).

ORR op dag 28 bedroeg 76% voor graad 2-GvHD, 56% voor graad 3-GvHD en 53% voor graad 4-GvHD in de Jakavi-arm, en 51% voor graad 2-GvHD, 38% voor graad 3-GvHD en 23% voor graad 4-GvHD in de BAT-arm.

Van de patiënten zonder respons op dag 28 in de Jakavi- en BAT-arm vertoonde respectievelijk 2,6% en 8,4% ziekteprogressie.

Tabel 9 bevat een overzicht van de algehele resultaten.

**Tabel 9 Algehele responspercentages op dag 28 in REACH2**

	Jakavi N=154		BAT N=155	
	n (%)	95%-BI	n (%)	95%-BI
Algehele respons	96 (62,3)	54,2, 70,0	61 (39,4)	31,6, 47,5
OR (95%-BI)	2,64 (1,65, 4,22)			
p-waarde (2-zijdig)	p<0,0001			
Volledige respons	53 (34,4)		30 (19,4)	
Gedeeltelijke respons	43 (27,9)		31 (20,0)	

De studie voldeed aan het belangrijkste secundaire eindpunt gebaseerd op analyse van de primaire data ('data cut-off'-datum: 25 juli 2019). Het bestendig ORR op dag 56 bedroeg 39,6% (95%-BI: 31,8, 47,8) in de Jakavi-arm en 21,9% (95%-BI: 15,7, 29,3) in de BAT-arm. Er was een statistisch significant verschil tussen de twee behandelingsarmen (OR: 2,38; 95%-BI: 1,43, 3,94; p=0,0007). Het percentage patiënten met een CR bedroeg 26,6% in de Jakavi-arm en 16,1% in de BAT-arm. 49 patiënten (31,6%) die oorspronkelijk in de BAT-arm waren ingedeeld stapten over naar de Jakavi-arm.

#### *Chronische graft-versus-host disease*

In REACH3 werden 329 patiënten met matige tot ernstige, corticosteroid-refractaire, chronische GvHD in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd voor Jakavi of BAT. De patiënten werden gestratificeerd op basis van de ernst van de chronische GvHD ten tijde van de randomisatie. De corticosteroidenresistentie werd vastgesteld wanneer patiënten geen respons dan wel een ziekteprogressie na 7 dagen vertoonden, of aanhoudende ziekte gedurende 4 weken of tweemaal een mislukte verlaging van de corticosteroidendosis.

De BAT werd door de onderzoeker geselecteerd per patiënt en omvatte extracorporele fotofereze (ECP), lagedosis-methotrexaat (MTX), mycofenolaatmofetil (MMF), mTOR-remmers (everolimus of sirolimus), infliximab, rituximab, pentostatine, imatinib of ibrutinib.

Naast Jakavi of BAT konden de patiënten de standaard ondersteunende zorg voor allogene stamceltransplantatie hebben ondergaan, waaronder infectiebestrijdende medicatie en transfusie-ondersteuning. Voortzetting van het gebruik van corticosteroiden en CNI's zoals cyclosporine of tacrolimus en topische of geïnhaleerde corticosteroidbehandelingen volgens de richtlijnen van de instelling waren toegestaan.

Patiënten die eerder een andere systemische behandeling dan corticosteroiden en/of CNI voor chronische GvHD hadden ondergaan, kwamen in aanmerking voor inclusie in de studie. Naast corticosteroiden en CNI mocht het gebruik van eerdere systemische medicinale producten voor chronische GvHD alleen worden voortgezet indien gebruikt voor profylaxe van chronische GvHD (d.w.z. begonnen voordat de diagnose van chronische GvHD was gesteld) volgens de gebruikelijke medische methoden.

Patiënten in de BAT-arm konden overstappen op ruxolitinib op dag 1 van cyclus 7 en daarna op basis van ziekteprogressie, gemengde respons of onveranderde respons, toxiciteit voor BAT of opflakkeren van de chronische GvHD.

Er zijn geen gegevens bekend over de werkzaamheid bij patiënten die van actieve acute GvHD overgaan op chronische GvHD zonder verlaging van de dosering van de corticosteroiden en eventuele systemische behandelingen. Er zijn geen gegevens bekend over de werkzaamheid bij acute of chronische GvHD na donorlymfocytinfusie (DLI) en bij patiënten die de steroidenbehandeling niet kunnen verdragen.

Na het bezoek op dag 1 van cyclus 7 mocht de dosis Jakavi worden verlaagd.

De demografische gegevens en ziektekenmerken bij baseline voor de twee behandelingsarmen waren ongeveer hetzelfde. De gemiddelde leeftijd was 49 jaar (bereik 12 tot 76 jaar). Voor het onderzoek werden 3,6% adolescenten, 61,1% mannelijke en 75,4% blanke patiënten geïncludeerd. Het merendeel van de geïncludeerde patiënten had een maligne onderliggende aandoening.

De ernst ten tijde van diagnose van corticosteroid-refractaire chronische GvHD voor de twee behandelingsarmen was ongeveer dezelfde met respectievelijk 41% en 45% gematigd en 59% en 55% ernstig voor de Jakavi- en de BAT-arm.

Een ontoereikende respons van de patiënt op corticosteroiden in de Jakavi- en BAT-arm kenmerkte zich door: i) het uitblijven van respons of ziekteprogressie na corticosteroidenbehandeling gedurende ten minste 7 dagen met 1 mg/kg/dag van prednison-equivalenten (respectievelijk 37,6% en 44,5%), ii) aanhoudende ziekte na 4 weken met 0,5 mg/kg/dag (35,2% en 25,6%) of iii) corticosteroidafhankelijkheid (respectievelijk 27,3% en 29,9%).

Van alle patiënten had 73% en 45% huid- en longaantasting in de Jakavi-arm vergeleken met 69% en 41% in de BAT-arm.

De frequentst gebruikte eerdere systemische behandelingen voor chronische GvHD waren: uitsluitend corticosteroiden (43% in de Jakavi-arm en 49% in de BAT-arm) en corticosteroiden + CNI's (41% in de Jakavi-arm en 42% in de BAT-arm).

Het primaire eindpunt was het ORR op dag 1 van cyclus 7, gedefinieerd als het deel van patiënten in elke arm met een CR of PR zonder noodzaak van aanvullende systemische behandelingen voor een eerdere progressie, gemengde respons of afwezigheid van respons gebaseerd op beoordeling door de onderzoeker op basis van de criteria van de National Institutes of Health (NIH).

Een belangrijk secundair eindpunt was *failure free survival* (FFS), een samengesteld tijd-tot-voorval-eindpunt, dat de eerste van de volgende voorvallen omvat: i) relaps of recidief van onderliggende aandoening, of sterfte vanwege onderliggende aandoening, ii) niet-relapsgerelateerde sterfte of iii) toevoeging of starten van nog een systemische behandeling voor chronische GvHD.

REACH3 voldeed aan de primaire doelstelling. Ten tijde van de primaire analyse ('data cut-off'-datum: 8 mei 2020) lag het ORR in week 24 hoger in de Jakavi-arm (49,7%) dan in de BAT-arm (25,6%). Er was een statistisch significant verschil tussen de behandelingsarmen ( $p < 0,0001$  [gestratificeerde Cochrane-Mantel-Haenszel-toets], tweezijdig, OR: 2,99; 95%-BI: 1,86, 4,80). Tabel 10 bevat een overzicht van de resultaten.

Van de patiënten zonder respons op dag 1 van cyclus 7 in de Jakavi- en BAT-arm vertoonde respectievelijk 2,4% en 12,8% ziekteprogressie.

**Tabel 10** Algehele responspercentages op dag 1 van cyclus 7 in REACH3

	Jakavi N=165		BAT N=164	
	n (%)	95%-BI	n (%)	95%-BI
Algehele respons	82 (49,7)	41,8, 57,6	42 (25,6)	19,1, 33,0
OR (95%-BI)	2,99 (1,86, 4,80)			
p-waarde (2-zijdig)	p<0,0001			
Volledige respons	11 (6,7)		5 (3,0)	
Gedeeltelijke respons	71 (43,0)		37 (22,6)	

Het belangrijkste secundaire eindpunt, FFS, vertoonde een statistisch significante risicoreductie van 63% van Jakavi versus BAT (HR: 0,370; 95%-BI: 0,268, 0,510; p<0,0001). Na 6 maanden waren de meeste FFS-voorvallen ‘toevoeging of start van een andere systemische therapie voor cGvHD’ (de kans op dat voorval was respectievelijk 13,4% versus 48,5% voor de Jakavi- en de BAT-arm). De resultaten voor ‘terugval van onderliggende ziekte’ en niet-terugvalmortaliteit (NRM) waren respectievelijk 2,46% versus 2,57% en 9,19% versus 4,46% in de Jakavi- en de BAT-arm. Er werd geen verschil in cumulatieve incidenties tussen behandelarmen waargenomen wanneer alleen werd gefocust op NRM.

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Jakavi in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van MF en PV. Bij pediatriche patiënten (12 jaar en ouder) met GvHD worden de veiligheid en werkzaamheid aangetoond door bewijs uit de gerandomiseerde fase 3-studies REACH2 en REACH3 (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik). In REACH2 werd een respons waargenomen op dag 28 bij 4/5 adolescente patiënten met acute GvHD (3 met CR en 1 met PR) in de ruxolitinib-arm en bij 3/4 adolescente patiënten (3 met CR) in de BAT-arm. In REACH3 werd een respons waargenomen op dag 1 van cyclus 7 bij 3/4 adolescente patiënten met chronische GvHD (alle met PR) in de ruxolitinib-arm en bij 2/8 adolescente patiënten (beide met PR) in de BAT-arm.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Ruxolitinib is een klasse 1-verbinding volgens het biofarmaceutische classificatiesysteem (BCS) met een hoge permeabiliteit, een hoge oplosbaarheid en een snelle dissolutie. In klinische studies wordt ruxolitinib na orale toediening snel geabsorbeerd, waarbij de maximale plasmaconcentratie ( $C_{max}$ ) ongeveer 1 uur na toediening wordt bereikt. Gebaseerd op een massabalansstudie bij de mens is de orale absorptie van ruxolitinib, als ruxolitinib of metabolieten gevormd onder de ‘first-pass’, 95% of hoger. De gemiddelde  $C_{max}$  en totale blootstelling (AUC) van ruxolitinib stegen proportioneel bij eenmalige toediening in een dosisbereik van 5-200 mg. Er was geen klinisch relevante verandering van de farmacokinetiek van ruxolitinib bij toediening met een vetrijke maaltijd. De gemiddelde  $C_{max}$  was matig verlaagd (24%), terwijl de gemiddelde AUC vrijwel niet was veranderd (4% stijging) bij toediening met een vetrijke maaltijd.

### Distributie

Het gemiddelde distributievolume bij *steady-state* bedraagt ongeveer 75 liter bij MF- en PV-patiënten. Bij klinisch relevante concentraties van ruxolitinib is de plasma-eiwitbinding *in vitro* ongeveer 97%, grotendeels aan albumine. In een autoradiografische studie van het hele lichaam bij ratten werd aangetoond dat ruxolitinib niet door de bloed-hersenbarrière dringt.

## Biotransformatie

Ruxolitinib wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4 (>50%), met een additionele bijdrage van CYP2C9. De onveranderde verbinding is de belangrijkste entiteit in humaan plasma en vertegenwoordigt ongeveer 60% van het geneesmiddelgerelateerde materiaal in de circulatie. In het plasma zijn twee belangrijke en actieve metabolieten aanwezig, die 25% en 11% van de AUC van onveranderd ruxolitinib vertegenwoordigen. Die metabolieten hebben de helft tot een vijfde van de aan JAK-gerelateerde farmacodynamische activiteit van onveranderd ruxolitinib. Het totaal van alle actieve metabolieten draagt voor 18% bij aan de totale farmacodynamiek van ruxolitinib. Bij klinisch relevante concentraties remt ruxolitinib CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 of CYP3A4 niet en is ruxolitinib geen krachtige inductor van CYP1A2, CYP2B6 of CYP3A4 zoals werd aangetoond in *in vitro* studies. *In vitro* gegevens wijzen erop dat ruxolitinib P-gp en BCRP kan remmen.

## Eliminatie

Ruxolitinib wordt hoofdzakelijk geëlimineerd door metabolisme. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van ruxolitinib is ongeveer 3 uur. Na een enkelvoudige orale dosis van met [<sup>14</sup>C] gemerkt ruxolitinib bij gezonde volwassenen vond eliminatie overwegend via metabolisme plaats, waarbij 74% van de radioactiviteit werd uitgescheiden in de urine en 22% via de feces. Het onveranderde moederbestanddeel vertegenwoordigde minder dan 1% van de uitgescheiden totale radioactiviteit.

## Lineariteit/non-lineariteit

In de studies met eenmalige en herhaalde doses werd dosisproportionaliteit aangetoond.

## Speciale patiëntgroepen

### Invloed van lichaamsoppervlakte, leeftijd, geslacht of ras

Op basis van studies bij gezonde personen werden geen relevante verschillen in de farmacokinetiek van ruxolitinib waargenomen in verband met het geslacht en het ras. In een populatiefarmacokinetische evaluatie bij MF-patiënten werd geen duidelijk verband gezien tussen de orale klaring en de leeftijd of het ras van de patiënt. De voorspelde orale klaring was 17,7 l/u bij vrouwen en 22,1 l/u bij mannen, met een interindividuele variabiliteit van 39% bij MF-patiënten. De klaring bedroeg 12,7 l/u bij PV-patiënten, met een interindividuele variabiliteit van 42%; op basis van een populatiefarmacokinetische evaluatie bij PV-patiënten werd geen verband waargenomen tussen de orale klaring en geslacht, leeftijd of ras van de patiënt. De klaring bedroeg 10,4 l/u bij patiënten met acute GvHD en 7,8 l/u bij patiënten met chronische GvHD, met een interindividuele variabiliteit van 49%. Er werd geen verband waargenomen tussen orale klaring en geslacht, leeftijd of ras van de patiënt, gebaseerd op een farmacokinetische evaluatie van de groep GvHD-patiënten. De blootstelling was verhoogd bij GvHD-patiënten met een laag lichaamsoppervlak (BSA). Bij proefpersonen met een lichaamsoppervlak van 1 m<sup>2</sup>, 1,25 m<sup>2</sup> en 1,5 m<sup>2</sup> was de voorspelde gemiddelde blootstelling (AUC) respectievelijk 31%, 22% en 12% hoger dan bij de gemiddelde volwassene (1,79 m<sup>2</sup>).

### Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van Jakavi bij pediatrische patiënten <18 jaar met MF en PV zijn niet vastgesteld. Het farmacokinetische profiel zoals waargenomen bij adolescente patiënten met acute of chronische GvHD was vergelijkbaar met dat van de algehele patiëntengroep (zie rubriek 5.1 “Pediatrische patiënten”). Ruxolitinib werd nog niet onderzocht bij pediatriche patiënten jonger dan 12 jaar met acute of chronische GvHD.



### Nierfunctiestoornis

De nierfunctie werd bepaald door gebruik te maken van zowel Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) als urine-creatinine. Na één enkele dosis ruxolitinib van 25 mg was de blootstelling aan ruxolitinib vergelijkbaar bij personen met verschillende gradaties van nierfunctiestoornissen en personen met een normale nierfunctie. De plasma-AUC-waarden van de metabolieten van ruxolitinib stegen echter vaak naarmate de nierfunctiestoornis ernstiger was en stegen het meest uitgesproken bij de personen met een ernstige nierfunctiestoornis. Het is niet bekend of de verhoogde blootstelling aan metabolieten een veiligheidsrisico inhoudt. Een dosisaanpassing wordt aanbevolen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis en bij patiënten met nierziekte in het eindstadium (zie rubriek 4.2). Het enkel toedienen op dialysedagen vermindert de blootstelling aan metabolieten, maar ook het farmacodynamisch effect, in het bijzonder op de dagen tussen dialyse.

### Leverfunctiestoornis

Na één enkele dosis ruxolitinib van 25 mg bij patiënten met verschillende gradaties van leverfunctiestoornissen was de gemiddelde AUC van ruxolitinib gestegen bij patiënten met een lichte, matige en ernstige leverfunctiestoornis met respectievelijk 87%, 28% en 65% in vergelijking met patiënten met een normale leverfunctie. Er was geen duidelijk verband tussen de AUC en de mate van leverfunctiestoornis gebaseerd op de Child-Pugh score. De terminale eliminatiehalfwaardetijd was langer bij patiënten met een leverfunctiestoornis dan bij gezonde controlepersonen (4,1-5,0 uur versus 2,8 uur). Een dosisverlaging met ongeveer 50% wordt aanbevolen bij MF- en PV-patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

Voor GvHD-patiënten met leverfunctiestoornissen die geen verband houden met GvHD moet de startdosis ruxolitinib met 50% worden verlaagd.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Ruxolitinib werd onderzocht in studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en reproductietoxiciteit en in een carcinogeniteitsstudie. Doelorganen geassocieerd met de farmacologische werking van ruxolitinib in studies met herhaalde dosering waren het beenmerg, het perifere bloed en lymfoïde weefsels. Infecties die gewoonlijk geassocieerd zijn met immunosuppressie werden bij honden waargenomen. In een telemetriestudie bij honden werden nadelige dalingen van de bloeddruk samen met een stijging van de hartfrequentie waargenomen en in een respiratoire studie bij ratten werd een nadelige daling van het minuut-volume gemeld. De marges (gebaseerd op niet-gebonden  $C_{max}$ ) van de spiegel zonder bijwerkingen in studies bij honden en ratten waren respectievelijk 15,7 en 10,4 maal hoger dan de maximale aanbevolen dosering van tweemaal daags 25 mg bij de mens. Er werden geen effecten gemeld bij een evaluatie van de neurofarmacologische effecten van ruxolitinib.

In studies met jonge ratten resulteerde de toediening van ruxolitinib in effecten op de groei en de grootte van het bot. Een verminderde botgroei werd waargenomen bij doses  $\geq 5$  mg/kg/dag wanneer de behandeling gestart werd op dag 7 na de geboorte (vergelijkbaar met pasgeborenen bij mensen) en bij  $\geq 15$  mg/kg/dag wanneer de behandeling gestart werd op dag 14 of dag 21 na de geboorte (vergelijkbaar met een mensenkint van 1–3 jaar). Breuken en vroegtijdig sterven werden bij ratten waargenomen bij doses  $\geq 30$  mg/kg/dag wanneer de behandeling gestart werd op dag 7 na de geboorte. Op basis van de ongebonden AUC was de blootstelling bij NOAEL (“no observed adverse effect level”) bij jonge ratten die al op dag 7 na de geboorte behandeld werden, het 0,3-voudige van de waarde bij volwassen patiënten met 25 mg tweemaal daags, terwijl de verminderde botgroei en breuken optraden bij blootstellingen die respectievelijk 1,5 keer en 13 keer hoger waren dan bij volwassen patiënten bij 25 mg tweemaal daags. De effecten waren in het algemeen ernstiger wanneer de toediening korter na de geboorte gebeurde. Behalve de botgroei waren de effecten bij jonge ratten vergelijkbaar met deze bij volwassen ratten. Jonge ratten zijn gevoeliger voor ruxolitinibtoxiciteit dan volwassen ratten.

Ruxolitinib verminderde het foetusgewicht en verhoogde het post-implantatieverlies in dierstudies. Er waren geen aanwijzingen voor een teratogeen effect bij ratten en konijnen. De uiterste waarden van blootstelling waren echter laag in vergelijking met de hoogste klinische dosis, waardoor de resultaten weinig relevant zijn voor mensen. Er werden geen effecten op de vruchtbaarheid waargenomen. In een onderzoek naar de pre- en postnatale ontwikkeling werden een licht verlengde duur van de dracht, een verlaagd aantal implantatieplaatsen en een lager aantal geboren jongen waargenomen. Bij de jongen werden een lager gemiddeld initieel geboortegewicht en een korte periode van een lagere gemiddelde lichaamsgewichttoename gezien. Bij zogende ratten werden ruxolitinib en/of zijn metabolieten in de melk uitgescheiden in een concentratie die 13 keer hoger was dan de plasmaconcentratie bij het moederdier. Ruxolitinib was niet mutageen of clastogeen. Ruxolitinib was niet carcinogeen in het Tg.rasH2-transgene-muizenmodel.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Cellulose, microkristallijn  
Magnesiumstearaat  
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide  
Natriumzetmeelglycolaat (Type A)  
Povidon K30  
Hydroxypropylcellulose 300 tot 600 cps  
Lactosemonohydraat

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/PCTFE/Aluminium blisterverpakkingen die 14 of 56 tabletten bevatten of multiverpakkingen die 168 (3 verpakkingen van 56) tabletten bevatten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten of vormen worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

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

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

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

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 augustus 2012  
Datum van laatste verlenging: 24 april 2017

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

### Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Duitsland

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**DOOS VAN EENHEIDSVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Jakavi 5 mg tabletten  
ruxolitinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 5 mg ruxolitinib (als fosfaat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Tabletten

14 tabletten  
56 tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.



**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Jakavi 5 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**BUITENDOOS VAN MULTIVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Jakavi 5 mg tabletten  
ruxolitinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 5 mg ruxolitinib (als fosfaat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Tabletten

Multiverpakking: 168 (3 verpakkingen van 56) tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Jakavi 5 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**INTERMEDIAIRE DOOS VAN EENHEIDSVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Jakavi 5 mg tabletten  
ruxolitinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 5 mg ruxolitinib (als fosfaat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Tabletten

56 tabletten. Component van een multiverpakking. Mag niet afzonderlijk verkocht worden.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Jakavi 5 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Jakavi 5 mg tabletten  
ruxolitinib

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

Maandag  
Dinsdag  
Woensdag  
Donderdag  
Vrijdag  
Zaterdag  
Zondag



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**DOOS VAN EENHEIDSVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Jakavi 10 mg tabletten  
ruxolitinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 10 mg ruxolitinib (als fosfaat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Tabletten

14 tabletten  
56 tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Jakavi 10 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**BUITENDOOS VAN MULTIVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Jakavi 10 mg tabletten  
ruxolitinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 10 mg ruxolitinib (als fosfaat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Tabletten

Multiverpakking: 168 (3 verpakkingen van 56) tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Jakavi 10 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**INTERMEDIAIRE DOOS VAN EENHEIDSVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Jakavi 10 mg tabletten  
ruxolitinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 10 mg ruxolitinib (als fosfaat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Tabletten

56 tabletten. Component van een multiverpakking. Mag niet afzonderlijk verkocht worden.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Jakavi 10 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Jakavi 10 mg tabletten  
ruxolitinib

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

Maandag  
Dinsdag  
Woensdag  
Donderdag  
Vrijdag  
Zaterdag  
Zondag



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**DOOS VAN EENHEIDSVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Jakavi 15 mg tabletten  
ruxolitinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 15 mg ruxolitinib (als fosfaat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Tabletten

14 tabletten  
56 tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Jakavi 15 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**BUITENDOOS VAN MULTIVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Jakavi 15 mg tabletten  
ruxolitinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 15 mg ruxolitinib (als fosfaat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Tabletten

Multiverpakking: 168 (3 verpakkingen van 56) tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.



**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Jakavi 15 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**INTERMEDIAIRE DOOS VAN EENHEIDSVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Jakavi 15 mg tabletten  
ruxolitinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 15 mg ruxolitinib (als fosfaat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Tabletten

56 tabletten. Component van een multiverpakking. Mag niet afzonderlijk verkocht worden.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Jakavi 15 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Jakavi 15 mg tabletten  
ruxolitinib

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

Maandag  
Dinsdag  
Woensdag  
Donderdag  
Vrijdag  
Zaterdag  
Zondag



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**DOOS VAN EENHEIDSVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Jakavi 20 mg tabletten  
ruxolitinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 20 mg ruxolitinib (als fosfaat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Tabletten

14 tabletten  
56 tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Jakavi 20 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**BUITENDOOS VAN MULTIVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Jakavi 20 mg tabletten  
ruxolitinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 20 mg ruxolitinib (als fosfaat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Tabletten

Multiverpakking: 168 (3 verpakkingen van 56) tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Jakavi 20 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**INTERMEDIAIRE DOOS VAN EENHEIDSVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Jakavi 20 mg tabletten  
ruxolitinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 20 mg ruxolitinib (als fosfaat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Tabletten

56 tabletten. Component van een multiverpakking. Mag niet afzonderlijk verkocht worden.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Jakavi 20 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Jakavi 20 mg tabletten  
ruxolitinib

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

Maandag  
Dinsdag  
Woensdag  
Donderdag  
Vrijdag  
Zaterdag  
Zondag



## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

**Jakavi 5 mg tabletten**  
**Jakavi 10 mg tabletten**  
**Jakavi 15 mg tabletten**  
**Jakavi 20 mg tabletten**  
ruxolitinib

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Jakavi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Jakavi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

De werkzame stof in Jakavi is ruxolitinib.

Jakavi wordt gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met een vergrote milt of met klachten die verband houden met myelofibrose, een zeldzame vorm van bloedkanker.

Jakavi wordt ook gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met polycythemia vera die ongevoelig zijn voor hydroxycarbamide of die dit middel niet verdragen.

Jakavi wordt ook gebruikt voor de behandeling van patiënten van 12 jaar en ouder en volwassenen met *graft-versus-host disease* (GvHD, transplantaat-versus-gastheerziekte). Er zijn twee vormen van GvHD: de vroege vorm, acute GvHD, die doorgaans vrij snel na de transplantatie ontstaat en de huid, lever en het maag-darmkanaal kan aantasten, en chronische GvHD, die zich later ontwikkelt, meestal weken tot maanden na de transplantatie. Chronische GvHD kan vrijwel alle organen aantasten.

#### **Hoe werkt Jakavi?**

Vergroting van de milt is een van de kenmerken van myelofibrose. Myelofibrose is een aandoening van het beenmerg, waarbij het beenmerg wordt vervangen door littekenweefsel. Het afwijkende beenmerg kan niet meer genoeg normale bloedcellen vormen en als gevolg daarvan wordt de milt aanzienlijk vergroot. Door het blokkeren van de werking van bepaalde enzymen (Janus-geassocieerde kinasen genoemd) kan Jakavi de grootte van de milt verkleinen bij patiënten met myelofibrose. Bovendien kan Jakavi klachten verlichten zoals koorts, nachtelijk zweten, botpijn en gewichtsverlies bij patiënten met myelofibrose. Jakavi kan helpen om het risico op ernstige bloed- of bloedvatcomplicaties te verlagen.

Polycythemia vera is een aandoening van het beenmerg waarbij het beenmerg te veel rode bloedcellen maakt. Het bloed wordt dikker als gevolg van het toegenomen aantal rode bloedcellen. Jakavi kan de klachten van de ziekte verlichten, de grootte van de milt verkleinen en het volume van aangemaakte rode bloedcellen verminderen bij patiënten met polycythemia vera door selectieve blokkering van bepaalde enzymen die Janus-geassocieerde kinases (JAK1 en JAK2) worden genoemd; hierdoor kan het middel het risico op ernstige bloed- of bloedvatcomplicaties mogelijk verlagen.

Graft-versus-host disease is een complicatie die zich voordoet na een transplantatie. Sommige cellen (T-cellen) in het transplantaat van de donor (bijv. beenmerg) herkennen dan de cellen/organen van de ontvanger niet en vallen deze aan. Jakavi blokkeert bepaalde enzymen, Janus Associated Kinases (JAK1 en JAK2). Daardoor worden de tekenen en symptomen van de acute en chronische vorm van graft-versus-host disease minder. Dit zorgt voor verbetering van de ziekte en overleving van de getransplanteerde cellen.

Neem contact op met uw arts als u vragen heeft over de werking van Jakavi of als u wilt weten waarom dit geneesmiddel aan u is voorgeschreven.

## **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

Volg alle instructies van uw arts zorgvuldig op. Deze kunnen verschillen van de algemene informatie in deze bijsluiter.

### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent zwanger of u geeft borstvoeding.

Als een van deze situaties voor u geldt, neem dan contact op met uw arts, die dan zal beslissen of u kunt starten met de behandeling met Jakavi.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt:

- als u een infectie heeft. Het kan nodig zijn om uw infectie te behandelen voordat u start met Jakavi. Het is belangrijk dat u het aan uw arts zegt als u ooit tuberculose heeft gehad of indien u nauw contact heeft gehad met iemand die tuberculose heeft of heeft gehad. Uw arts kan testen uitvoeren om te kijken of u tuberculose of andere infecties heeft. Het is belangrijk dat u het aan uw arts vertelt als u ooit hepatitis B heeft gehad.
- als u nierproblemen heeft. Het is mogelijk dat uw arts een andere dosis Jakavi moet voorschrijven.
- als u leverproblemen heeft of ooit heeft gehad. Het is mogelijk dat uw arts een andere dosis Jakavi moet voorschrijven.
- als u andere geneesmiddelen gebruikt (zie rubriek “Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?”).
- als u ooit tuberculose heeft gehad.
- als u ooit kanker heeft gehad, in het bijzonder huidkanker.
- als u hartproblemen heeft of heeft gehad.
- als u 65 jaar of ouder bent. Patiënten van 65 jaar en ouder kunnen een verhoogd risico hebben op hartproblemen, waaronder een hartaanval en sommige soorten kanker.
- als u rookt of vroeger heeft gerookt.

Spreek tijdens uw behandeling met Jakavi met uw arts of apotheker:

- als u onverwachte blauwe plekken en/of bloedingen, ongewone vermoeidheid, kortademigheid tijdens inspanning of in rust, een ongewoon bleke huid of veelvuldig infecties krijgt (dit zijn verschijnselen van bloedaandoeningen).
- als u koorts, rillingen of andere klachten van infecties krijgt.
- als u een aanhoudende hoest met bloedkleurig slijm uit de luchtwegen en koorts krijgt, 's nachts begint te zweten en gewicht verliest (dit kunnen tekenen van tuberculose zijn).
- als u een van de volgende symptomen heeft of als iemand uit uw omgeving opmerkt dat u een van deze symptomen heeft: verwardheid of moeite met denken, evenwichtsverlies of moeite met lopen, onhandigheid, moeite met spreken, verminderde sterkte of zwakte aan een kant van uw lichaam, troebel zicht en/of verlies van zicht. Dit kunnen tekenen zijn van een ernstige herseninfectie en uw arts kan bijkomende testen en opvolging voorstellen.
- als u pijnlijke huiduitslag met blaren krijgt (dit zijn verschijnselen van gordelroos).
- als u veranderingen in de huid opmerkt. Hiervoor kan extra onderzoek noodzakelijk zijn, omdat bepaalde soorten huidkanker (niet-melanoom) gemeld zijn.
- als u plotseling last heeft van kortademigheid of ademhalingsproblemen, pijn op de borst of pijn in de bovenrug, zwelling van een been of arm, pijn of gevoeligheid in de benen, of roodheid of verkleuring van een been of arm. Dit kunnen tekenen zijn van bloedstolsels in de aderen.

### Bloedtesten

Voor u de behandeling met Jakavi start, zal uw arts bloedonderzoeken uitvoeren om na te gaan wat de beste startdosering is voor u. Tijdens de behandeling zullen er bij u verdere bloedonderzoeken worden uitgevoerd zodat uw arts het aantal bloedcellen (witte bloedcellen, rode bloedcellen en bloedplaatjes) in uw lichaam kan controleren. Zo kan uw arts beoordelen hoe u reageert op de behandeling en of Jakavi een ongewenst effect heeft op deze cellen. Het kan nodig zijn dat uw arts de dosering aanpast of de behandeling stopzet. Uw arts zal zorgvuldig controleren of u verschijnselen of klachten vertoont van een infectie voordat uw behandeling met Jakavi gestart wordt en gedurende uw behandeling. Uw arts zal ook regelmatig de hoeveelheid lipiden (vetten) in uw bloed controleren.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Dit geneesmiddel is niet bedoeld voor gebruik bij kinderen of jongeren jonger dan 18 jaar met de ziekte myelofibrose of polycythemia vera, omdat het niet onderzocht werd in deze leeftijdsgroep.

Voor de behandeling van graft-versus-host disease kan Jakavi bij patiënten van 12 jaar en ouder worden gebruikt.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Jakavi nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Het is vooral belangrijk dat u de volgende geneesmiddelen vermeldt die een van de volgende werkzame stoffen bevatten, omdat uw arts de dosering van Jakavi bij u misschien moet aanpassen.

De volgende geneesmiddelen kunnen het risico op bijwerkingen met Jakavi verhogen:

- Sommige geneesmiddelen die worden gebruikt om infecties te behandelen. Deze omvatten geneesmiddelen die worden gebruikt om schimmelziekten te behandelen (zoals ketoconazol, itraconazol, posaconazol, fluconazol en voriconazol), geneesmiddelen die worden gebruikt om bepaalde soorten bacteriële infecties te behandelen (antibiotica zoals claritromycine, telitromycine, ciprofloxacin en erytromycine), geneesmiddelen om virale infecties te behandelen waaronder HIV-infectie/AIDS (zoals amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), geneesmiddelen om hepatitis C te behandelen (boceprevir, telaprevir).
- Nefazodon, een geneesmiddel om depressie te behandelen.
- Mibefradil of diltiazem, geneesmiddelen om verhoogde bloeddruk en chronische angina pectoris te behandelen.
- Cimetidine, een geneesmiddel om brandend maagzuur te behandelen.

De volgende geneesmiddelen kunnen de werkzaamheid van Jakavi verminderen:

- Avasimibe, een geneesmiddel om hartziekte te behandelen.
- Fenytoïne, carbamazepine of fenobarbital en andere anti-epileptica die worden gebruikt om een epileptische aanval of toeval te beëindigen.
- Rifabutine of rifampicine, geneesmiddelen die worden gebruikt om tuberculose (TB) te behandelen.
- Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), een kruidenproduct dat wordt gebruikt om depressie te behandelen.

**Terwijl u Jakavi inneemt**, mag u nooit een nieuw geneesmiddel starten zonder dat eerst te bespreken met de arts die Jakavi heeft voorgeschreven. Dat geldt voor geneesmiddelen op medisch voorschrift, voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen, kruidengeneesmiddelen en alternatieve geneesmiddelen.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Neem Jakavi niet in tijdens de zwangerschap. Spreek met uw arts over hoe u geschikte maatregelen kunt nemen om te vermijden dat u zwanger wordt tijdens uw behandeling met Jakavi.

Geef geen borstvoeding tijdens het gebruik van Jakavi. Neem contact op met uw arts als u borstvoeding geeft.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Als u zich duizelig voelt nadat u Jakavi heeft ingenomen, rijd dan niet en gebruik geen machines.

### **Jakavi bevat lactose en natrium**

Jakavi bevat lactose (melksuiker). Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De dosering van Jakavi hangt af van het aantal bloedcellen van de patiënt. Uw arts zal de hoeveelheid bloedcellen in uw lichaam meten en zal dan de beste dosering voor u bepalen, vooral als u lever- of nierproblemen heeft.

- De gebruikelijke startdosering bij myelofibrose is tweemaal daags 5 mg, tweemaal daags 10 mg, tweemaal daags 15 mg of tweemaal daags 20 mg, afhankelijk van uw aantal bloedcellen.
- De gebruikelijke startdosering bij polycythemia vera en graft-versus-host disease is tweemaal daags 10 mg.
- De maximale dosering is tweemaal daags 25 mg.

Uw arts zal u altijd vertellen hoeveel Jakavi-tabletten u precies moet innemen.



Tijdens de behandeling kan uw arts een lagere of hogere dosering aanraden als de resultaten van de bloedtesten erop wijzen dat dit nodig is, als u problemen heeft met uw lever of nieren of als u ook een behandeling met bepaalde andere geneesmiddelen nodig heeft.

Als u dialyse krijgt, neem dan alleen op dialysedagen, ofwel één enkele dosis ofwel twee afzonderlijke doses van Jakavi, nadat de dialyse is afgerond. Uw arts zal u vertellen of u één of twee doses moet nemen en hoeveel tabletten u per keer moet innemen.

Neem Jakavi elke dag op hetzelfde tijdstip in, met of zonder voedsel.

Blijf Jakavi innemen zolang als uw arts u heeft verteld. Dit is een langetermijnbehandeling.

Uw arts zal regelmatig uw toestand onderzoeken om te controleren of de behandeling het gewenste effect heeft.

Als u vragen heeft over hoelang u Jakavi moet innemen, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Als u bepaalde bijwerkingen ervaart (bv. bloedaandoeningen), kan het nodig zijn dat uw arts de hoeveelheid Jakavi die u moet innemen wijzigt of dat uw arts u vertelt om tijdelijk te stoppen met het innemen van Jakavi.

#### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker als u per ongeluk meer van Jakavi heeft ingenomen dan uw arts u heeft voorgeschreven.

#### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Als u vergeten bent Jakavi in te nemen, neem dan gewoon uw volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

#### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Als u uw behandeling met Jakavi onderbreekt, kunnen uw klachten gerelateerd aan myelofibrose of polycythemia vera terugkeren. Bij graft-versus-host disease is verlaging van de dosis of stoppen van de behandeling met Jakavi mogelijk als de ziekte goed op de behandeling reageert en uw arts toezicht houdt op deze procedure. Stop daarom niet met het innemen van Jakavi en wijzig de dosis niet zonder dit met uw arts te bespreken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De meeste bijwerkingen van Jakavi zijn mild tot matig en zullen meestal na enkele dagen tot enkele weken behandeling verdwijnen.

#### Myelofibrose en polycythemia vera

**Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn.**

**Roep onmiddellijk medische hulp in voordat u de volgende ingeplande dosis gebruikt als u de volgende ernstige bijwerkingen ondervindt:**

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- elk teken van een bloeding in de maag of de darmen, zoals zwarte ontlasting of bloed in de ontlasting of het overgeven van bloed
- onverwachte blauwe plekken en/of bloedingen, ongewone vermoeidheid, kortademigheid tijdens inspanning of in rust, ongewoon bleke huid of vaak infecties hebben (mogelijke verschijnselen van bloedaandoeningen)
- pijnlijke huiduitslag met blaren (mogelijke klachten van gordelroos (*herpes zoster*))
- koorts, rillingen of andere verschijnselen van infecties
- laag aantal rode bloedcellen (*anemie*), laag aantal witte bloedcellen (*neutropenie*) of laag aantal bloedplaatjes (*trombocytopenie*)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- elk teken van een bloeding in de hersenen, zoals een plotseling veranderd bewustzijnsniveau, aanhoudende hoofdpijn, een verdoofd gevoel, tintelingen, zwakte of verlamming

#### Andere bijwerkingen

Andere mogelijke bijwerkingen staan hieronder vermeld. Als u deze bijwerkingen ervaart, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- hoog cholesterolgehalte of vetgehalte in het bloed (*hypertriglyceridemie*)
- afwijkende resultaten van leverfunctietesten
- duizeligheid
- hoofdpijn
- urineweginfecties
- gewichtstoename
- koorts, hoesten, moeilijk of pijnlijk ademen, piepende ademhaling, pijn in de borst bij het ademen (mogelijke verschijnselen van een longontsteking)
- hoge bloeddruk (*hypertensie*), die ook de oorzaak kan zijn van duizeligheid en hoofdpijn
- verstopping
- hoog lipasegehalte in het bloed

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- verminderd aantal van de drie soorten bloedcellen – rode bloedcellen, witte bloedcellen en bloedplaatjes (*pancytopenie*)
- winderigheid (*flatulentie*)

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- tuberculose
- terugkomen van een hepatitis B-infectie (wat een geelkleuring van de huid en de ogen, donkerbruin gekleurde urine, pijn aan de rechterkant van de buik, koorts en misselijkheid of overgeven kan veroorzaken)

## Graft-versus-host disease (GvHD)

### Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn.

**Roep onmiddellijk medische hulp in voordat u de volgende ingeplande dosis gebruikt als u de volgende ernstige bijwerkingen ondervindt:**

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- koorts, pijn, roodheid en/of moeite met ademen (mogelijke symptomen van een infectie met het cytomegalovirus, *cytomegalovirusinfectie*)
- koorts, pijn bij het plassen (mogelijke symptomen van een urineweginfectie)
- snelle hartslag, koorts, verwarring en snelle ademhaling (mogelijke symptomen van sepsis, wat een ernstige aandoening is die ontstaat door een infectie die wijdverspreide ontsteking veroorzaakt)
- vermoeidheid, bleke huid (mogelijke symptomen van bloedarmoede die wordt veroorzaakt door een laag aantal rode bloedcellen), frequente infecties, koorts, koude rillingen, keelpijn of zweertjes in de mond vanwege infecties (mogelijke symptomen van neutropenie, veroorzaakt door een laag aantal witte bloedcellen), spontane bloeding of blauwe plekken (mogelijke symptomen van trombocytopenie, veroorzaakt door een laag aantal bloedplaatjes)
- lage aantallen van alle drie de soorten bloedcellen: rode bloedcellen, witte bloedcellen en bloedplaatjes (*pancytopenie*)

### Andere bijwerkingen

Andere mogelijke bijwerkingen staan hieronder vermeld. Als u deze bijwerkingen ervaart, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- hoog cholesterol (*hypercholesterolemie*)
- hoofdpijn
- hoge bloeddruk (*hypertensie*)
- grote hoeveelheid lipase in het bloed
- abnormale uitkomsten van bloedonderzoek (verhoogde amylase), wat op beschadiging van de alveesklier kan wijzen
- misselijkheid
- abnormale uitkomsten van onderzoek van de leverfunctie
- verhoogd niveau van enzymen uit spieren in het bloed, wat kan wijzen op spierletsel en/of afbraak van spieren (verhoogd creatinefosfokinase in het bloed)
- verhoogd niveau van creatinine in het bloed, een stof die normaliter door de nieren in de urine wordt uitgescheiden, wat kan betekenen dat uw nieren niet goed werken (verhoogd creatinine in het bloed)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- koorts, pijn, roodheid en/of moeite met ademen (mogelijke symptomen van een infectie met het BK-virus)
- gewichtstoename
- verstopping (obstipatie)

### Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos of de blister na “EXP”.

Bewaren beneden 30°C.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is ruxolitinib.
- Elke 5 mg Jakavi-tablet bevat 5 mg ruxolitinib.
- Elke 10 mg Jakavi-tablet bevat 10 mg ruxolitinib.
- Elke 15 mg Jakavi-tablet bevat 15 mg ruxolitinib.
- Elke 20 mg Jakavi-tablet bevat 20 mg ruxolitinib.
- De andere stoffen in dit middel zijn: microkristallijne cellulose, magnesiumstearaat, colloïdaal watervrij silica, natriumzetmeelglycolaat, povidon, hydroxypropylcellulose, lactosemonohydraat.

### Hoe ziet Jakavi eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Jakavi 5 mg tabletten zijn witte tot bijna witte ronde tabletten bedrukt met “NVR” aan de ene zijde en bedrukt met “L5” aan de andere zijde.

Jakavi 10 mg tabletten zijn witte tot bijna witte ronde tabletten bedrukt met “NVR” aan de ene zijde en bedrukt met “L10” aan de andere zijde.

Jakavi 15 mg tabletten zijn witte tot bijna witte ovale tabletten bedrukt met “NVR” aan de ene zijde en bedrukt met “L15” aan de andere zijde.

Jakavi 20 mg tabletten zijn witte tot bijna witte langwerpige tabletten bedrukt met “NVR” aan de ene zijde en bedrukt met “L20” aan de andere zijde.

Jakavi-tabletten worden geleverd als blisterverpakking met 14 of 56 tabletten of multiverpakking met 168 (3 verpakkingen van 56) tabletten.

Mogelijk worden niet alle verpakkingen op de markt gebracht in uw land.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

**Fabrikant**

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

**Novartis Pharma GmbH**

Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 555

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.