

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Jakavi 5 mg töflur
Jakavi 10 mg töflur
Jakavi 15 mg töflur
Jakavi 20 mg töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Jakavi 5 mg töflur
Hver tafla inniheldur 5 mg af ruxolitinibi (sem fosfat).

Hjálparefni með þekkta verkun
Hver tafla inniheldur 71,45 mg af mjólkursykurseinhýdrati.

Jakavi 10 mg töflur
Hver tafla inniheldur 10 mg af ruxolitinibi (sem fosfat).

Hjálparefni með þekkta verkun
Hver tafla inniheldur 142,90 mg af mjólkursykurseinhýdrati.

Jakavi 15 mg töflur
Hver tafla inniheldur 15 mg af ruxolitinibi (sem fosfat).

Hjálparefni með þekkta verkun
Hver tafla inniheldur 214,35 mg af mjólkursykurseinhýdrati.

Jakavi 20 mg töflur
Hver tafla inniheldur 20 mg af ruxolitinibi (sem fosfat).

Hjálparefni með þekkta verkun
Hver tafla inniheldur 285,80 mg af mjólkursykurseinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla.

Jakavi 5 mg töflur
Kringlótt, ávöl hvít eða því sem næst hvít tafla, um það bil 7,5 mm að þvermáli, með „NVR“ þrykkt í aðra hliðina og „L5“ þrykkt í hina hliðina.

Jakavi 10 mg töflur
Kringlótt, ávöl hvít eða því sem næst hvít tafla, um það bil 9,3 mm að þvermáli, með „NVR“ þrykkt í aðra hliðina og „L10“ þrykkt í hina hliðina.

Jakavi 15 mg töflur
Sporöskjulaga, ávöl hvít eða því sem næst hvít tafla, um það bil 15,0 x 7,0 mm, með „NVR“ þrykkt í aðra hliðina og „L15“ þrykkt í hina hliðina.

Jakavi 20 mg töflur
Ílöng, ávöl hvít eða því sem næst hvít tafla, um það bil 16,5 x 7,4 mm, með „NVR“ þrykkt í aðra hliðina og „L20“ þrykkt í hina hliðina.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Beinmergstrefjun

Jakavi er ætlað til meðferðar við sjúkdómstengdri miltisstækkun eða einkennum hjá fullorðnum sjúklingum með frumkomna beinmergstrefjun (primary myelofibrosis) (einnig þekkt sem langvinn beinmergstrefjun af óþekktum orsökum), beinmergstrefjun í kjölfar frumkomins rauðkornablæðis (post polycythaemia vera myelofibrosis) eða beinmergstrefjun í kjölfar sjálfvakinnar blóðflagnafjölgunar (post essential thrombocythaemia myelofibrosis).

Frumkomið rauðkornablæði

Jakavi er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði (polycythaemia vera) sem eru ónæmir fyrir eða þola ekki hydroxyurea.

Hýsilsótt

Jakavi er ætlað til meðferðar hjá sjúklingum 12 ára og eldri með bráða hýsilsótt eða langvinna hýsilsótt þegar svörun við barksterum eða öðrum altækum meðferðum er ófullnægjandi (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Jakavi skal aðeins hafin af lækni með reynslu af meðferð með krabbameinslyfjum.

Framkvæma verður heildarblóðkornatalningu, þar með talið deilitalningu hvítra blóðkorna, áður en meðferð með Jakavi er hafin.

Framkvæma skal heildarblóðkornatalningu, þar með talið deilitalningu hvítra blóðkorna, á 2-4 vikna fresti þar til skammtar Jakavi eru stöðugir og síðan eftir því sem klínísk þörf er á (sjá kafla 4.4).

Skammtar

Upphafsskammtur

Ráðlagður upphafsskammtur af Jakavi við beinmergstrefjun byggist á fjölda blóðflagna (sjá töflu 1):

Tafla 1 Upphafsskammtar við beinmergstrefjun

Blóðflagnafjöldi	Upphafsskammtur
Meiri en 200.000/mm ³	20 mg til inntöku tvisvar á sólarhring
100.000 til 200.000/mm ³	15 mg til inntöku tvisvar á sólarhring
75.000 til innan við 100.000/mm ³	10 mg til inntöku tvisvar á sólarhring
50.000 til innan við 75.000/mm ³	5 mg til inntöku tvisvar á sólarhring

Ráðlagður upphafsskammtur af Jakavi við frumkomnu rauðkornablæði er 10 mg til inntöku tvisvar á sólarhring.

Ráðlagður upphafsskammtur af Jakavi við bráðri og langvinnri hýsilsótt er 10 mg til inntöku tvisvar á sólarhring. Bæta má Jakavi við áframhaldandi notkun barkstera og/eða calcineurin hemla.

Breytingar á skömmtum

Títtra má skammtana að teknu tilliti til verkunar og öryggis.

Beinmergstrefjun og frumkomið rauðkornablæði

Ef verkun er talin ófullnægjandi og blóðkornafjöldi er nægilegur má stækka skammta um að hámarki 5 mg tvisvar á sólarhring upp í hámarksskammt sem er 25 mg tvisvar á sólarhring.

Ekki skal auka upphafsskammtinn á fyrstu fjórum vikum meðferðar og eftir það ekki oftar en með 2 vikna millibili.

Stöðva skal meðferð ef blóðflagnafjöldi er innan við 50.000/mm³ eða heildarfjöldi daufkyrninga er innan við 500/mm³. Þegar um er að ræða frumkomið rauðkornablæði skal einnig gera hlé á meðferð þegar hemóglóbín er minna en 8 g/dl. Þegar blóðkornafjöldi er aftur kominn upp fyrir þetta magn, má hefja meðferð að nýju með 5 mg tvisvar á sólarhring og stækka skammta smám saman í samræmi við náð eftirlit með heildarblóðkornatalningu, þar með talið deilitalningu hvítra blóðkorna.

Íhuga skal að minnka skammta ef blóðflagnafjöldi minnkar meðan á meðferð stendur eins og lýst er í töflu 2, til þess að komast hjá því að þurfa að gera hlé á skömmtum vegna blóðflagnafæðar.

Tafla 2 Skammtaráðleggingar hjá sjúklingum með beinmergstrefjun með blóðflagnafæð

	Skammtur þegar blóðflögum fækkar				
	25 mg tvisvar á sólarhring	20 mg tvisvar á sólarhring	15 mg tvisvar á sólarhring	10 mg tvisvar á sólarhring	5 mg tvisvar á sólarhring
Blóðflagnafjöldi	Nýr skammtur				
100.000 til <125.000/mm ³	20 mg tvisvar á sólarhring	15 mg tvisvar á sólarhring	Engin breyting	Engin breyting	Engin breyting
75.000 til <100.000/mm ³	10 mg tvisvar á sólarhring	10 mg tvisvar á sólarhring	10 mg tvisvar á sólarhring	Engin breyting	Engin breyting
50.000 til <75.000/mm ³	5 mg tvisvar á sólarhring	5 mg tvisvar á sólarhring	5 mg tvisvar á sólarhring	5 mg tvisvar á sólarhring	Engin breyting
Innan við 50.000/mm ³	Hlé	Hlé	Hlé	Hlé	Hlé

Þegar um er að ræða frumkomið rauðkornablæði skal einnig íhuga að minnka skammta ef hemóglóbín minnkar niður fyrir 12 g/dl og ráðlagt er að minnka skammta ef það minnkar niður fyrir 10 g/dl.

Hýsilsótt

Hugsanlega þarf að minnka skammta eða gera tímabundið hlé á meðferð hjá sjúklingum með hýsilsótt sem eru með blóðflagnafæð, daufkyrningafæð eða hækkað heildarbilirúbín eftir hefðbundna stuðningsmeðferð þ.m.t. gjöf vaxtarþátta, meðferð með sýkingarlyfjum og blóð-/blóðhlutagjöf. Ráðlagt er að minnka skammta um eitt skammtaþrep (10 mg tvisvar á sólarhring í 5 mg tvisvar á sólarhring eða 5 mg tvisvar á sólarhring í 5 mg einu sinni á sólarhring). Hjá sjúklingum sem þola ekki Jakavi í skammtinum 5 mg einu sinni á sólarhring á að gera hlé á meðferð. Nánari ráðleggingar um skammta eru í töflu 3.

Tafla 3 Skammtaráðleggingar meðan á ruxolitinib meðferð stendur hjá sjúklingum með hýsilsótt með blóðflagnafæð, daufkyrningafæð eða hækkað heildarbilirúbín

Rannsóknabreytur	Skammtaráðleggingar
Blóðflagnafjöldi <20.000/mm ³	Skammtur Jakavi minnkaður um eitt skammþrep. Ef blóðflagnafjöldi er ≥20.000/mm ³ innan sjö daga, má auka skammtinn í upphafsskammt, annars á að halda áfram með minni skammt.
Blóðflagnafjöldi <15.000/mm ³	Gjöf Jakavi frestað þangað til blóðflagnafjöldi er ≥20.000/mm ³ , hefja þá gjöf á ný með skammti sem er einu skammtaþrepi minni.
Heildarfjöldi daufkyrninga (ANC) ≥500/mm ³ til <750/mm ³	Skammtur Jakavi minnkaður um eitt skammþrep. Hefja gjöf á ný með upphafsskammti ef ANC er >1.000/mm ³ .
Heildarfjöldi daufkyrninga <500/mm ³	Fresta á gjöf Jakavi þar til ANC er >500/mm ³ , hefja þá gjöf á ný með skammti sem er einu skammtaþrepi minni. Ef ANC er >1.000/mm ³ má hefja gjöf á ný með upphafsskammti.
Heildarhækkun bilirúbíns sem ekki er af völdum hýsilsóttar (hýsilsótt ekki í lifur)	>3,0 til 5,0 x eðlileg efri mörk: Gjöf Jakavi haldið áfram með skammti sem er einu skammtaþrepi minni þar til ≤3,0 x eðlileg efri mörk.
	>5,0 til 10,0 x eðlileg efri mörk: Gjöf Jakavi frestað í allt að 14 daga þar til heildarbilirúbín er ≤3,0 x eðlileg efri mörk. Ef heildarbilirúbín er ≤3,0 x eðlileg efri mörk má hefja gjöf á ný með núverandi skammti. Ef ≤3,0 x eðlileg efri mörk hefur ekki náðst eftir 14 daga, hefja þá gjöf á ný með skammti sem er einu skammtaþrepi minni.
	>10,0 x eðlileg efri mörk: Gjöf Jakavi frestað þar til heildarbilirúbín er ≤3,0 x eðlileg efri mörk, hefja þá gjöf á ný með skammti sem er einu skammtaþrepi minni.
Heildarhækkun bilirúbíns af völdum hýsilsóttar (hýsilsótt í lifur)	>3,0 x eðlileg efri mörk: Gjöf Jakavi haldið áfram með skammti sem er einu skammtaþrepi minni þar til heildarbilirúbín er ≤3,0 x eðlileg efri mörk.

Aðlögun skammta við samhliða meðferð með öflugum CYP3A4 hemlum eða hemlum á bæði CYP2C9 og CYP3A4

Þegar ruxolitinib er notað samhliða öflugum CYP3A4 hemlum eða hemlum á bæði CYP2C9 og CYP3A4 ensím (t.d. fluconazol) skal minnka stakan skammt af ruxolitinibi um u.þ.b. 50% og gefa hann tvisvar á sólarhring (sjá kafla 4.5). Forðast skal samhliðanotkun ruxolitinibs og fluconazols í stærri skömmtum en 200 mg á sólarhring.

Ráðlagt er að hafa tíðara eftirlit (t.d. tvisvar í viku) með blóðmeinafræðilegum viðmiðum og klínískum vísbendingum og einkennum aukaverkana sem tengjast ruxolitinibi meðan á meðferð með öflugum CYP3A4 hemli eða hemlum á bæði CYP2C9 og CYP3A4 ensím, stendur.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á sérstakri skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi mikið skerta nýrnastarfsemi.

Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun innan við 30 ml/mín.) skal minnka ráðlagðan upphafsskammt hjá sjúklingum með beinmergstrefjun, sem byggist á fjölda blóðflagna, um u.þ.b. 50% og gefa hann tvisvar á sólarhring. Ráðlagður upphafsskammtur hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði og hýsilsótt sem eru með verulega skerta nýrnastarfsemi er 5 mg tvisvar á sólarhring. Hafa skal náð eftirlit með sjúklingum með tilliti til öryggis og verkunar meðan á meðferð með ruxolitinibi stendur.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir til að ákvarða bestu skömmtunarmöguleika fyrir sjúklinga með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem eru í blóðskilun. Lyfjahvarfa/lyfhrifa eftirlíkingar sem byggjast á fyrirliggjandi upplýsingum hjá þessum sjúklingum benda til þess að upphafsskammtur fyrir sjúklinga með beinmergstrefjun og nýrnasjúkdóm á lokastigi sem eru í blóðskilun sé stakur 15-20 mg skammtur eða tveir 10 mg skammtar gefnir með 12 klst. millibili, sem gefa á eftir skilun og einungis daginn sem blóðskilun fer fram. Stakur 15 mg skammtur er ráðlagður fyrir sjúklinga með beinmergstrefjun og blóðflagnafjölda á bilinu 100.000/mm³ til 200.000/mm³. Stakur 20 mg skammtur eða tveir 10 mg skammtar gefnir með 12 klst. millibili eru ráðlagðir fyrir sjúklinga með beinmergstrefjun og blóðflagnafjölda >200.000/mm³. Síðari skammta (staka lyfjagjöf eða tvo 10 mg skammta gefna með 12 klst. millibili) skal einungis gefa þá daga sem blóðskilun fer fram í kjölfar hverrar skilunarmedferðar.

Ráðlagður upphafsskammtur fyrir sjúklinga með frumkomið rauðkornablæði og nýrnasjúkdóm á lokastigi sem eru í blóðskilun er stakur 10 mg skammtur eða tveir 5 mg skammtar gefnir með 12 klst. millibili, sem gefa á eftir skilun og einungis daginn sem blóðskilun fer fram. Þessar ráðleggingar byggjast á eftirlíkingum og fylgjast skal náið með öryggi og verkun hjá hverjum og einum sjúklingi við allar skammtabreytingar hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi. Engar upplýsingar liggja fyrir um skömmtun hjá sjúklingum í kviðskilun eða samfelldri bláæðar-bláæðar blóðsúun (continuous venovenous haemofiltration) (sjá kafla 5.2).

Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með hýsilsótt með nýrnasjúkdóm á lokastigi.

Skert lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum með beinmergstrefjun sem eru með skerta lifrarstarfsemi skal minnka ráðlagðan upphafsskammt miðað við blóðflagnafjölda, um u.þ.b. 50% og gefa hann tvisvar á sólarhring. Síðari skammta skal aðlaga á grundvelli náins eftirlits með öryggi og verkun. Ráðlagður upphafsskammtur er 5 mg tvisvar á sólarhring hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði. Framkvæma skal heildarblóðkornatalningu hjá sjúklingum sem greinast með skerta lifrarstarfsemi meðan á meðferð með ruxolitini stendur, þar með talið deilitalningu hvítra blóðkorna, á að minnsta kosti einnar til tveggja vikna fresti fyrstu 6 vikurnar eftir að meðferð með ruxolitini hefst og síðan eftir því sem klínísk þörf er á eftir að lifrarstarfsemi og blóðkornafjöldi er orðinn stöðugur. Títur má ruxolitini skammta til þess að draga úr hættu á blóðfrumnafeð.

Hjá sjúklingum með vægt skerta, í meðallagi mikið skerta eða verulega skerta lifrarstarfsemi sem tengist ekki hýsilsótt á að minnka upphafsskammt ruxolitini um 50% (sjá kafla 5.2).

Hjá sjúklingum með hýsilsótt sem tengist lifur og aukningu heildarbilirúbíns að >3 x eðlileg efri mörk á að hafa tíðara eftirlit með blóðkornafjölda með tilliti til eiturverkana og ráðlagt er að minnka skammta um eitt skammtaþrep.

Aldraðir sjúklingar (≥65 ára)

Engin frekari skammtaáðlögun er ráðlögð hjá öldruðum sjúklingum.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Jakavi hjá börnum og unglíngum allt að 18 ára með beinmergstrefjun og frumkomið rauðkornablæði. Engar upplýsingar liggja fyrir (sjá kafla 5.1).

Hjá börnum (12 ára og eldri) með hýsilsótt styðja vísbendingar úr slembuðu 3. stigs rannsóknunum REACH2 og REACH3 öryggi og verkun Jakavi. Skammtar Jakavi hjá börnum 12 ára og eldri með hýsilsótt eru þeir sömu og hjá fullorðnum. Öryggi og verkun Jakavi hefur ekki verið staðfest hjá sjúklingum yngri en 12 ára.

Meðferð hætt

Meðferð við beinmergstrefjun og frumkomnu rauðkornablæði má halda áfram svo lengi sem hlutfall ávinnings og áhættu er jákvætt. Hins vegar skal hætta meðferð eftir 6 mánuði ef miltað hefur ekkert minnkað eða ekki hefur dregið úr einkennum eftir að meðferðin hófst.

Ráðlagt er, hjá sjúklingum sem hafa sýnt einhver klínísk batamerki, að stöðva meðferð með ruxolitíníbi ef miltað í þeim lengist um 40% samanborið við upphafsstærð (samsvarar gróflega 25% aukningu á rúmmáli milta) og ef ekki eru lengur greinanleg batamerki með tilliti til sjúkdómstengdra einkenna.

Við hýsilsótt má íhuga að minnka skammt Jakavi smám saman hjá sjúklingum með svörun og þegar notkun barkstera hefur verið hætt. Ráðlagt er að minnka skammt Jakavi um 50% á tveggja mánaða fresti. Ef teikn eða einkenni hýsilsóttar koma aftur fram meðan á skammtaminnkun Jakavi stendur eða þegar henni er lokið, má íhuga að auka skammtinn á ný smám saman.

Lyfjagjöf

Taka skal Jakavi inn um munn, með eða án fæðu.

Ef skammtur gleymist skal sjúklingurinn ekki tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymdist heldur taka næsta ávísaða skammt á venjulegum tíma.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Meðganga og brjóstgjöf.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Mergbæling

Meðferð með Jakavi getur valdið aukaverkunum á blóðmynd, þar með talið blóðflagnafæð, blóðleysi og daufkyrningafæð. Framkvæma verður heildarblóðkornatalningu, þar með talið deilitalningu hvítra blóðkorna, áður en meðferð með Jakavi er hafin. Stöðva skal meðferð hjá sjúklingum með beinmergstrefjun ef blóðflagnafjöldi hjá sjúklingum er innan við $50.000/\text{mm}^3$ eða heildarfjöldi daufkyrninga er innan við $500/\text{mm}^3$ (sjá kafla 4.2).

Komið hefur í ljós að sjúklingar með beinmergstrefjun með lág blóðflagnagildi ($<200.000/\text{mm}^3$) við upphaf meðferðar eru líklegri til að fá blóðflagnafæð meðan á meðferð stendur.

Blóðflagnafæð gengur yfirleitt til baka og venjulega er hægt að ráða bót á henni með því að minnka skammta eða gera tímabundið hlé á meðferð með Jakavi (sjá kafla 4.2 og 4.8). Hins vegar getur verið þörf á að gefa blóðflögur í samræmi við klínískar þarfir.

Sjúklingar sem fá blóðleysi geta þurft á blóðgjöf að halda. Einnig getur þurft að íhuga að breyta eða gera hlé á skömmtum hjá sjúklingum sem fá blóðleysi.

Sjúklingar með gildi hemóglóbíns undir 10,0 g/dl við upphaf meðferðarinnar eru í meiri hættu á að hemóglóbínþéttni falli niður fyrir 8,0 g/dl meðan á meðferðinni stendur en sjúklingar með hærri hemóglóbínþéttni í upphafi (79,3% samanborið við 30,1%). Ráðlagt er að hafa tíðara eftirlit með blóðmeinafræðilegum viðmiðum og klínískum merkjum og einkennum aukaverkana sem tengjast Jakavi, hjá sjúklingum með hemóglóbínþéttni undir 10,0 g/dl í upphafi.

Daufkyrningafæð (heildarfjöldi daufkyrninga <500) gekk yfirleitt til baka og hægt var að ráða bót á henni með því að gera tímabundið hlé á meðferð með Jakavi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Fylgjast skal með heildarblóðkornafjölda eftir því sem er klínískt viðeigandi og aðlaga skammt eftir þörfum (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Sýkingar

Alvarlegar bakteríu-, mýkóbakteríu-, sveppa-, veiru- og aðrar tækifærissýkingar hafa komið fyrir hjá sjúklingum á meðferð með Jakavi. Meta skal sjúklinga með tilliti til hættu á að fá alvarlegar sýkingar. Læknar skulu hafa náðið eftirlit með sjúklingum á meðferð með Jakavi með tilliti til einkenna um sýkingar og hefja viðeigandi meðferð tafarlaust. Ekki skal hefja meðferð með Jakavi fyrr en komist hefur verið fyrir virkar, alvarlegar sýkingar.

Greint hefur verið frá berklum hjá sjúklingum á meðferð með Jakavi. Áður en meðferð er hafin skal meta sjúklinga með tilliti til virkra og óvirkra („duldra“) berkla samkvæmt gildandi leiðbeiningum á hverjum stað. Þetta getur falið í sér sjúkrasögu, hugsanlega fyrri snertingu við berkla og/eða viðeigandi skimun svo sem röntgenmynd af lungum, berklapróf (tuberculin test) og/eða interferón gamma próf (interferon-gamma release assay) eftir því sem við á. Þeir sem ávísa lyfinu eru minntir á hættuna á falsk neikvæðum niðurstöðum úr tuberculin húðprófi, sérstaklega hjá sjúklingum sem eru verulega veikir eða ónæmisbældir.

Greint hefur verið frá auknu magni lifrabólgu B veiru í blóði (HBV-DNA títra), með og án tengdra hækkana á alanín amínótransferasa og aspartat amínótransferasa hjá sjúklingum með langvarandi lifrabólgu B veirusýkingar á meðferð með Jakavi. Ráðlagt er að skima fyrir lifrabólgu B veiru áður en meðferð með Jakavi er hafin. Sjúklinga með langvarandi lifrabólgu B veirusýkingu skal meðhöndla og hafa eftirlit með þeim samkvæmt klínískum leiðbeiningum.

Ristill (herpes zoster)

Læknar skulu fræða sjúklinga um fyrstu einkenni ristils og ráðleggja þeim að leita meðferðar eins fljótt og hægt er.

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga

Greint hefur verið frá ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (Progressive multifocal leukoencephalopathy [PML]) við meðferð með Jakavi. Læknar eiga að vera sérstaklega vakandi fyrir einkennum sem benda til PML sem ekki er víst að sjúklingarnir verði varir við (t.d. vitsmunaleg, taugafræðileg eða geðræn einkenni). Hafa skal eftirlit með sjúklingum með tilliti til þessa bæði hvað varðar ný og versnandi einkenni, og ef slík einkenni koma fram skal íhuga að vísa sjúklingnum áfram til taugalæknis og nota viðeigandi greiningaraðferðir fyrir PML. Ef grunur er um PML skal gera hlé á meðferð þar til PML hefur verið útilokuð.

Breytingar/aukning á lípíðum

Meðferð með Jakavi hefur verið tengd aukningu á mæligildum lípíða, þar með talið heildarkólesteróls, HDL (high-density lipoprotein) kólesteróls, LDL (low-density lipoprotein) kólesteróls og þríglýseríða. Ráðlagt er að hafa eftirlit með lípíðum og meðhöndla blóðfituvandamál í samræmi við klínískar leiðbeiningar.

Alvarleg hjarta- og æðaatvik (MACE)

Í stórrí slembaðri samanburðarrannsókn með virkum samanburði á tofacitinibi (annar JAK-hemill) hjá sjúklingum 50 ára og eldri með iktsýki og að minnsta kosti einni viðbótar áhættuþátt hvað varðar hjarta- og æðasjúkdóma, kom fram herra hlutfall alvarlegra hjarta- og æðaatvika sem voru skilgreind sem dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrep sem ekki leiddi til dauða og slag sem ekki leiddi til dauða, hjá þeim sem fengu tofacitinib samanborið við hjá þeim sem fengu TNF-hemla (tumour necrosis factor inhibitors).

Greint hefur verið frá alvarlegum hjarta- og æðaatvikum hjá sjúklingum á meðferð með Jakavi. Áður en meðferð með Jakavi er hafin eða henni haldið áfram þarf að íhuga ávinning og áhættu fyrir hvern og einn sjúkling, sérstaklega hjá sjúklingum 65 ára og eldri, sjúklingum sem reykja og hafa gert það lengi eða hafða áður reykt til langs tíma eða sjúklingum með sögu um æðakölkun eða aðra áhættuþætti fyrir hjarta- og æðasjúkdómum.

Segamyndun

Í stórrí slembaðri samanburðarrannsókn með virkum samanburði á tofacitinibi (annar JAK-hemill) hjá sjúklingum 50 ára og eldri með iktsýki og að minnsta kosti einn viðbótar áhættuþátt hvað varðar hjarta- og æðasjúkdóma, kom skammtaháð hærri tíðni bláæðasegasjúkdóma (VTE), þar með talið djúpbláæðarstorku (DVT) og lungnareks (PE), oftar fram hjá þeim sem fengu tofacitinib en þeim sem fengu TNF-hemla.

Greint hefur verið frá tilvikum djúpbláæðastorku og lungnareks hjá sjúklingum á meðferð með Jakavi. Hjá sjúklingum með beinmergstrefjun og frumkomið rauðkornablæði sem fengu Jakavi í klínískum rannsóknum var tíðni segasjúkdóma svipuð hjá þeim sem fengu Jakavi og þeim sem fengu samanburðarlyf.

Áður en meðferð með Jakavi er hafin eða henni haldið áfram þarf að íhuga ávinning og áhættu fyrir hvern og einn sjúkling, sérstaklega hjá sjúklingum með áhættuþætti hjarta- og æðasjúkdóma (sjá einnig kafla 4.4 „Alvarlega hjarta- og æðaatvik (MACE)“).

Leggja skal fljótt mat á sjúklinga með einkenni segamyndunar og meðhöndla á viðeigandi hátt.

Önnur krabbamein

Í stórrí slembiraðaðri samanburðarrannsókn með virkum samanburði á tofacitinibi (annar JAK-hemill) hjá sjúklingum 50 ára og eldri með iktsýki og að minnsta kosti einn viðbótar áhættuþátt hvað varðar hjarta- og æðasjúkdóma, kom fram hærri tíðni krabbameina, einkum lungnakrabbameins, eítillæxlis og húðkrabbameins sem ekki er sortuæxli, hjá þeim sem fengu tofacitinib samanborið við hjá þeim sem fengu TNF-hemla.

Greint hefur verið frá eítillæxli og öðrum krabbameinum hjá sjúklingum á meðferð með JAK-hemlum, þar með talið Jakavi.

Greint hefur verið frá húðkrabbameini sem ekki er sortuæxli, þ.m.t. grunnfrumu-, flöguþekju-, og Merkel-frumukrabbameini hjá sjúklingum á meðferð með ruxolitini. Flestir sjúklinganna með beinmergstrefjun og frumkomið rauðkornablæði voru með sögu um framlengda meðferð með hydroxyurea og fyrri sögu um húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli eða vefjaskemmdir í húð sem forstígeinkenni krabbameins. Ráðlagt er að skoða húð reglulega hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á að fá húðkrabbamein.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Minnka skal upphafsskammt Jakavi hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi, sem eru í blóðskilun, skal upphafsskammturinn grundvallast á blóðflagnafjölda hjá sjúklingum með beinmergstrefjun, en ráðlagður upphafsskammtur hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði er stakur 10 mg skammtur (sjá kafla 4.2). Síðari skammta (stakur 20 mg skammtur eða tveir 10 mg skammtar gefnir með 12 klst. millibili hjá sjúklingum með beinmergstrefjun; stakur 10 mg skammtur eða tveir 5 mg skammtar gefnir með 12 klst. millibili hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði) skal einungis gefa þá daga sem blóðskilun fer fram, í kjölfar hverrar skilunarméðferðar. Frekari skammtabreytingum skal fylgja náíð eftirlit með öryggi og verkun (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum með beinmergstrefjun og frumkomið rauðkornablæði með skerta lifrarstarfsemi skal minnka upphafsskammt um u.þ.b. 50%. Síðari skammtabreytingar skulu byggjast á nánun eftirliti með öryggi og verkun lyfsins. Hjá sjúklingum með hýsilsótt með skerta lifrarstarfsemi sem tengist ekki hýsilsótt á að minnka upphafsskammt Jakavi um u.þ.b. 50% (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Milliverkanir

Ef nota á Jakavi samhliða öflugum CYP3A4 hemlum eða hemlum á bæði CYP3A4 og CYP2C9 ensím (t.d. fluconazol) skal minnka stakan skammt af Jakavi um u.þ.b. 50% og gefa hann tvisvar á sólarhring (sjá kafla 4.2 og 4.5 varðandi tíðni eftirlits).

Frumufækkandi (cytoreductive) meðferð samhliða Jakavi tengdist viðráðanlegri frumufæð (sjá kafla 4.2 varðandi skammtabreytingar meðan á frumufæð stendur).

Áhrif sem geta komið fram þegar meðferð er hætt

Við hlé eða stöðvun meðferðar með Jakavi geta einkenni beinmergstrefjunar komið fram aftur á um það bil einni viku. Greint hefur verið frá tilvikum þar sem sjúklingar sem fengu verulegar aukaverkanir hættu á meðferð með Jakavi, einkum þegar til staðar var bráður tilfallandi sjúkdómur. Ekki hefur verið ákvarðað hvort skyndileg stöðvun meðferðar með Jakavi hafði stuðlað að þessum tilvikum. Ef ekki er þörf á skyndilegri stöðvun meðferðar, má íhuga að minnka skammta Jakavi smám saman, þrátt fyrir að ekki hafi verið sýnt fram á gagnsemi þess að minnka skammta smám saman.

Hjálparefni

Jakavi inniheldur mjólkursykur (laktósa). Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Brotthvarf ruxolitinibs á sér stað með umbrotum sem hvötuð eru af CYP3A4 og CYP2C9. Því geta lyf sem hamla þessum ensímum valdið aukinni útsetningu fyrir ruxolitinibi.

Milliverkanir sem leiða til minnkunar ruxolitinib skammta

CYP3A4 hemlar

Öflugir CYP3A4 hemlar (svo sem, en ekki takmarkað við, boceprevir, clarithromycin, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, ritonavir, mibefradil, nefazodon, nelfinavir, posaconazol, saquinavir, telaprevir, telithromycin, voriconazol)

Hjá heilbrigðum einstaklingum leiddi samhliða meðferð með ruxolitinibi (10 mg stakur skammtur) og öflugum CYP3A4 hemli, ketoconazoli, til 33% hærra C_{max} og 91% hærra AUC fyrir ruxolitinib en þegar ruxolitinib var gefið eitt sér. Helmingunartíminn lengdist úr 3,7 klst. í 6,0 klst. við samhliða meðferð með ketoconazoli.

Þegar ruxolitinib er notað samhliða öflugum CYP3A4 hemlum skal minnka stakan skammt af ruxolitinibi um u.þ.b. 50% og gefa hann tvisvar á sólarhring.

Hafa skal náðið eftirlit með sjúklingum (t.d. tvisvar í viku) með tilliti til blóðfrumnaefæðar og títra skammta á grundvelli öryggis og verkunar (sjá kafla 4.2).

Hemlar á bæði CYP2C9 og CYP3A4

Hjá heilbrigðum einstaklingum olli gjöf ruxolitinibs (10 mg stakur skammtur) samhliða fluconazoli, sem er hemill á bæði CYP2C9 og CYP3A4, því að C_{max} var 47% hærra og AUC 232% hærra en þegar ruxolitinib var gefið eitt sér.

Íhuga skal að minnka skammta um 50% þegar notuð eru lyf sem hamla bæði CYP2C9 og CYP3A4 ensímum (t.d. fluconazol). Forðast skal samhliðanotkun ruxolitinibs og fluconazols í stærri skömmtum en 200 mg á sólarhring.

Ensímhvatar

CYP3A4 hvatar (svo sem, en ekki takmarkað við, avasimib, carbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampin (rifampicin), jóhannesarjurt (St. John's wort, Hypericum perforatum))

Hafa skal náðið eftirlit með sjúklingum og útra skammta með tilliti til öryggis og verkunar (sjá kafla 4.2).

Hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu ruxolitinib (50 mg stakan skammt) eftir að hafa notað öfluga CYP3A4 hvatann rifampicin (600 mg sólarhringsskammt í 10 daga), var AUC fyrir ruxolitinib 70% lægra en þegar ruxolitinib var gefið eitt sér. Útsetning fyrir virkum umbrotsefnum ruxolitinibs var óbreytt. Í heild voru lyfhrif ruxolitinibs svipuð, sem bendir til þess að hvötun CYP3A4 valdi lágmarksáhrifum á lyfhrif. Hins vegar getur þetta tengst stórum skammti af ruxolitinibi sem veldur lyfhrifum nálægt E_{max} . Hjá einstökum sjúklingum er hugsanlegt að stækka þurfi ruxolitinib skammt þegar meðferð með öflugum ensímhvata er hafin.

Aðrar milliverkanir sem hafa þarf í huga sem hafa áhrif á ruxolitinib

Vægir eða í meðallagi öflugir CYP3A4 hemlar (svo sem, en ekki takmarkað við, ciprofloxacin, erythromycin, amprenavir, atazanavir, diltiazem, cimetidin)

Hjá heilbrigðum einstaklingum leiddi samhliða meðferð með ruxolitinibi (10 mg stakur skammtur) og erythromycini 500 mg tvisvar á sólarhring í fjóra daga, til 8% hærra C_{max} og 27% hærra AUC fyrir ruxolitinib en þegar ruxolitinib var gefið eitt sér.

Engar skammtabreytingar eru ráðlagðar þegar ruxolitinib er gefið samhliða vægum eða í meðallagi öflugum CYP3A4 hemlum (t.d. erythromycini). Hins vegar skal hafa náðið eftirlit með sjúklingum með tilliti til blóðfrumnafæðar þegar meðferð er hafin með í meðallagi öflugum CYP3A4 hemli.

Áhrif ruxolitinibs á önnur lyf

Efni sem eru flutt með P-glýkópróteini eða öðrum flutningspróteinum

Ruxolitinib getur hamlað P-glýkópróteini og BCRP (breast cancer resistance protein) í þörmum. Þetta getur valdið aukinni altækri útsetningu fyrir hvarfefnum þessara flutningspróteina, svo sem dabigatran etexilats, ciclosporins, rosuvastatins og mögulega digoxins. Ráðlagt er að hafa eftirlit með áhrifum meðferðar eða klínískt eftirlit þegar um er að ræða lyf sem þetta hefur áhrif á.

Hugsanlegt er að lágmarka megi hömlun á P-gp og BCRP í þörmum ef hafður er eins langur tími og mögulegt er á milli gjafa þessara lyfja.

Rannsókn sem gerð var hjá heilbrigðum einstaklingum benti til þess að ruxolitinib hamlaði ekki umbrotum CYP3A4 hvarfefnisins midazolams til inntöku. Því er ekki gert ráð fyrir aukinni útsetningu fyrir CYP3A4 hvarfefnum þegar þau eru notuð ásamt ruxolitinibi. Önnur rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum benti til þess að ruxolitinib hefði ekki áhrif á lyfjahvörf getnaðarvarnarlyfja til inntöku sem innihalda etinylestradíól og levonorgestrel. Því er ekki gert ráð fyrir að samhliða notkun með ruxolitinibi dragi úr eiginleikum þessarar samsetningar til getnaðarvarnar.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Jakavi hjá þunguðum konum.

Dýrarannsóknir hafa sýnt að ruxolitinib hefur eiturverkanir á fósturvísi og fóstur. Ekki hafa komið fram vansköpunarvaldandi áhrif á fósturstigi hjá rottum og kaninum. Hins vegar var útsetningarhlutfall samanborið við stærsta klíniska skammt lítið og niðurstöðurnar hafa því takmarkað gildi hjá mönnum (sjá kafla 5.3). Möguleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Sem fyrirbyggjandi aðgerð, má ekki nota Jakavi á meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Konur sem geta orðið þungaðar/getnaðarvarnir

Konur sem geta orðið þungaðar eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Jakavi stendur. Verði kona þunguð meðan á meðferð með Jakavi stendur skal framkvæma mat á áhættu/ávinningi fyrir hvern og einn sjúkling þar sem ítarlega er greint frá mögulegri áhættu fyrir fóstrið (sjá kafla 5.3).

Brjóstgjöf

Konur með barn á brjósti mega ekki nota Jakavi (sjá kafla 4.3) og því skal hætta brjóstgjöf þegar meðferð hefst. Ekki er þekkt hvort ruxolitinib og/eða umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif/eiturverkanir hjá dýrum hafa sýnt að ruxolitinib og umbrotsefni þess skiljast út í móðurmjólk (sjá kafla 5.3).

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif ruxolitinibs á frjósemi hjá mönnum. Í dýrarannsóknnum komu ekki fram nein áhrif á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Jakavi hefur engin eða óveruleg róandi áhrif. Hins vegar eiga sjúklingar sem finna fyrir sundli eftir inntöku Jakavi að forðast akstur og notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Beinmergstrefjun

Aukaverkanirnar sem oftast var greint frá voru blóðflagnafæð og blóðleysi.

Aukaverkanir á blóðmynd (af hvaða CTCAE [Common Terminology Criteria for Adverse Events] stigi sem er) voru blóðleysi (83,8%), blóðflagnafæð (80,5%) og daufkyrningafæð (20,8%).

Blóðleysi, blóðflagnafæð og daufkyrningafæð eru skammtatengdar aukaverkanir.

Þrjár algengustu aukaverkanirnar sem ekki voru á blóðmynd voru marblettir (33,3%), önnur blæðing (þ.m.t. blóðnasir, blæðing eftir aðgerð og blóðmiga) (24,3%) og sundl (21,9%).

Þrjár algengustu óeðlilegu rannsóknarniðurstöður sem ekki tengdust blóðmynd (non-hematological) sem skilgreindar voru sem aukaverkanir voru aukinn alanín amínótransferasi (40,7%), aukinn aspartat amínótransferasi (31,5%) og þríglýseríðahækkun í blóði (25,2%). Í 3. stigs klínískum rannsóknum á beinmergstrefjun komu hvorki fram þríglýseríðahækkun af CTCAE 3. eða 4. stigi eða aukinn aspartat amínótransferasi, né aukinn alanín amínótransferasi af CTCAE 4. stigi eða kólesterólhækkun í blóði.

Fram kom að vegna aukaverkana, óháð orsök, hættu 30,0% sjúklinga meðferð.

Frumkomið rauðkornablæði

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá voru blóðleysi og aukinn alanín amínótransferasi.

Aukaverkanir á blóðmynd (af hvaða CTCAE stigi sem er) voru blóðleysi (61,8%), blóðflagnafæð (25,0%) og daufkyrningafæð (5,3%). Greint var frá blóðleysi af CTCAE 3. eða 4. stigi hjá 2,9% sjúklinga og blóðflagnafæð af CTCAE 3. eða 4. stigi hjá 2,6% sjúklinga.

Þrjár algengustu aukaverkanir sem ekki tengdust blóðmynd (non-hematological) voru þyngdaraukning (20,3%), sundl (19,4%) og höfuðverkur (17,9%).

Þrjár algengustu óeðlilegu rannsóknarniðurstöður sem ekki tengdust blóðmynd (non-hematological) (af hvaða CTCAE stigi sem er) sem skilgreindar voru sem aukaverkanir voru aukinn alanín amínótransferasi (45,3%), aukinn aspartat amínótransferasi (42,6%) og kólesterólhækkun í blóði (34,7%). Ekki kom fram aukinn alanín amínótransferasi eða kólesterólhækkun í blóði af CTCAE 4. stigi en eitt tilvik aukins aspartat amínótransferasa af CTCAE 4. stigi kom fram.

Fram kom að vegna aukaverkana, óháð orsök, hættu 19,4% sjúklinga meðferð.

Bráð hýsilsótt

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá voru blóðflagnafæð, blóðleysi og daufkyrningafæð.

Óeðlilegar rannsóknarniðurstöður sem tengdust blóðmynd sem skilgreindar voru sem aukaverkanir voru blóðflagnafæð (85,2%), blóðleysi (75,0%) og daufkyrningafæð (65,1%). Greint var frá 3. stigs blóðleysi hjá 47,7% sjúklinga (4. stig á ekki við samkvæmt CTCAE v4.03). Greint var frá 3. stigs blóðflagnafæð hjá 31,3% sjúklinga og 4. stigs hjá 47,7% sjúklinga.

Þrjár algengustu aukaverkanirnar sem ekki tengdust blóðmynd voru stórfrumuveirusýking (CMV) (32,3%), sýklasótt (25,4%) og þvagfærasýkingar (17,9%).

Þrjár algengustu óeðlilegu rannsóknarniðurstöður sem ekki tengdust blóðmynd sem skilgreindar voru sem aukaverkanir voru aukinn alanín amínótransferasi (54,9%), aukinn aspartat amínótransferasi (52,3%) og kólesterólhækkun í blóði (49,2%), Flest tilvikin voru 1. og 2. stigs.

Fram kom að vegna aukaverkana, óháð orsök, hættu 29,4% sjúklinga meðferð.

Langvinn hýsilsótt

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá voru blóðleysi, kólesterólhækkun í blóði og aukinn aspartat amínótransferasi.

Óeðlilegar rannsóknarniðurstöður sem tengdust blóðmynd sem skilgreindar voru sem aukaverkanir voru blóðleysi (68,6%), blóðflagnafæð (34,4%) og daufkyrningafæð (36,2%). Greint var frá 3. stigs blóðleysi hjá 14,8% sjúklinga (4. stig á ekki við samkvæmt CTCAE v4.03). Greint var frá 3. stigs daufkyrningafæð hjá 9,5% sjúklinga og 4. stigs hjá 6,7% sjúklinga.

Þrjár algengustu aukaverkanirnar sem ekki tengdust blóðmynd voru háþrýstingur (15,0%), höfuðverkur (10,2%) og þvagfærasýkingar (9,3%).

Þrjár algengustu óeðlilegu rannsóknarniðurstöður sem ekki tengdust blóðmynd sem skilgreindar voru sem aukaverkanir voru kólesterólhækkun í blóði (52,3%), aukinn aspartat amínótransferasi (52,2%) og aukinn alanín amínótransferasi (43,1%). Flest tilvikin voru 1. og 2. stigs.

Fram kom að vegna aukaverkana, óháð orsök, hættu 18,1% sjúklinga meðferð.

Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum settar fram í töflu

Öryggi Jakavi hjá sjúklingum með beinmergstrefjun var metið með því að styðjast við gögn úr langtímaeftirfylgd úr tveimur 3. stigs rannsóknum (COMFORT-I og COMFORT-II), meðtaldar upplýsingar frá sjúklingum sem upphaflega var slembiraðað til að fá ruxolitinib (n=301) og sjúklingum sem fengu ruxolitinib eftir víxlun frá viðmiðunarmedferðum (n=156). Miðgildistími útsetningar sem tíðniflokkun aukaverkana er byggð á hjá sjúklingum með beinmergstrefjun var 30,5 mánuðir (á bilinu 0,3 til 68,1 mánuður).

Öryggi Jakavi hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði var metið með því að styðjast við gögn úr langtímaeftirfylgd úr tveimur 3. stigs rannsóknum (RESPONSE, RESPONSE 2), meðtaldar upplýsingar frá sjúklingum sem upphaflega var slembiraðað til að fá ruxolitinib (n=184) og sjúklingum sem fengu ruxolitinib eftir víxlun frá viðmiðunarmedferðum (n=156). Miðgildistími útsetningar sem tíðniflokkun aukaverkana er byggð á hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði var 41,7 mánuðir (á bilinu 0,03 til 59,7 mánuðir).

Öryggi Jakavi hjá sjúklingum með bráða hýsilsótt var metið í 3. stigs rannsókninni REACH2 m.a. með upplýsingum frá sjúklingum sem var upphaflega slembiraðað og fengu Jakavi (n=152) og sjúklingum sem fengu Jakavi eftir víxlun frá hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð (n=49). Miðgildistími útsetningar sem tíðniflokkun aukaverkana er byggð á var 8,9 vikur (á bilinu 0,3 til 66,1 vika).

Öryggi Jakavi hjá sjúklingum með langvinna hýsilsótt var metið í 3. stigs rannsókninni REACH3, m.a. með upplýsingum frá sjúklingum sem var upphaflega slembiraðað og fengu Jakavi (n=165) og sjúklingum sem fengu Jakavi eftir víxlun frá bestu fáanlegu meðferð (n=61). Miðgildistími útsetningar sem tíðniflokkun aukaverkana er byggð á var 41,4 vikur (á bilinu 0,7 til 127,3 vikur).

Í klínísku rannsóknunum var alvarleiki aukaverkana metinn á grundvelli CTCAE, þar sem stig 1 er skilgreint = væg, stig 2 = í meðallagi veruleg, stig 3 = veruleg, stig 4 = lífshættuleg eða leiðir til fötlunar, stig 5 = dauðsfall.

Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum á beinmergstrefjun og frumkomnu rauðkornablæði (tafla 4) og bráðri og langvinnri hýsilsótt (tafla 5) eru taldar upp samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum. Innan hvers líffæraflokks eru aukaverkanirnar flokkaðar eftir tíðni, þær algengustu fyrst. Að auki byggist samsvarandi tíðniflokkur fyrir hverja aukaverkun á eftirfarandi flokkun: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 4 Tíðniflokkun aukaverkana sem greint var frá í 3. stigs rannsóknunum á beinmergstrefjun og frumkomnu rauðkornablæði

Aukaverkun	Tíðniflokkun hjá sjúklingum með beinmergstrefjun	Tíðniflokkun hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra		
Pvagfærasýkingar ^d	Mjög algengar	Mjög algengar
Ristill ^d	Mjög algengar	Mjög algengar
Lungnabólga	Mjög algengar	Algengar
Sýklasótt	Algengar	Sjaldgæfar
Berklar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt ^e
Endurvirkjun lifrabólgu B veiru	Tíðni ekki þekkt ^e	Sjaldgæfar
Blóð og eitlar^{a,d}		
Blóðleysi^a		
CTCAE ^c 4. stig (<6,5g/dl)	Mjög algengar	Sjaldgæfar
CTCAE ^c 3. stig (<8,0 – 6,5g/dl)	Mjög algengar	Algengar
Eitthvert CTCAE ^c stig	Mjög algengar	Mjög algengar
Blóðflagnafæð^a		
CTCAE ^c 4. stig (<25.000/mm ³)	Algengar	Sjaldgæfar
CTCAE ^c 3. stig (50.000 – 25.000/mm ³)	Mjög algengar	Algengar
Eitthvert CTCAE ^c stig	Mjög algengar	Mjög algengar
Daufkyrningafæð^a		
CTCAE ^c 4. stig (<500/mm ³)	Algengar	Sjaldgæfar
CTCAE ^c 3. stig (<1.000 – 500/mm ³)	Algengar	Sjaldgæfar
Eitthvert CTCAE ^c stig	Mjög algengar	Algengar
Blóðfrumnafæð^{a,b}		
Algengar	Algengar	Algengar
Blæðingar (einhver blæðing, þ.m.t. innankúpublæðing og blæðing í meltingarvegi, marblettamyndun og önnur blæðing)	Mjög algengar	Mjög algengar
Mar	Mjög algengar	Mjög algengar
Blæðing í meltingarvegi	Mjög algengar	Algengar
Innankúpublæðing	Algengar	Sjaldgæfar
Önnur blæðing (þ.m.t. blóðnasir, blæðing í kjölfar aðgerðar og blóð í þvagi)	Mjög algengar	Mjög algengar
Efnaskipti og næring		
Kólesterólhækkun í blóði ^a Eitthvert CTCAE ^c stig	Mjög algengar	Mjög algengar
Þriglýseríðahækkun í blóði ^a Eitthvert CTCAE ^c stig	Mjög algengar	Mjög algengar
Þyngdaraukning	Mjög algengar	Mjög algengar
Taugakerfi		
Sundl	Mjög algengar	Mjög algengar
Höfuðverkur	Mjög algengar	Mjög algengar

Meltingarfæri		
Lípasahækkun, eitthvert CTCAE ^c stig	Mjög algengar	Mjög algengar
Hægðatregða	Mjög algengar	Mjög algengar
Vindgangur	Algengar	Algengar
Lifur og gall		
Aukinn alanín amínótransferasí ^a		
CTCAE ^c 3. stig (> 5x – 20 x eðlileg efri mörk)	Algengar	Algengar
Eitthvert CTCAE ^c stig	Mjög algengar	Mjög algengar
Aukinn aspartat amínótransferasí ^a		
Eitthvert CTCAE ^c stig	Mjög algengar	Mjög algengar
Æðar		
Háþrýstingur	Mjög algengar	Mjög algengar
<p>^a Tíðnin byggist á nýtilkomnum eða versnandi frávikum á rannsóknargildum miðað við upphafsgildi.</p> <p>^b Blóðfrumnafeð er skilgreind sem gildi hemóglóbíns <100 g/l, blóðflagnafjöldi <100x10⁹/l og daufkyrningafjöldi <1,5x10⁹/l (eða fækkun hvítra blóðfrumna af 2. stigi ef daufkyrningafjöldi er ekki til staðar), á sama tíma í sömu blóðrannsókn</p> <p>^c CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) útgáfa 3.0; stig 1 = væg, stig 2 = í meðallagi veruleg, stig 3 = veruleg, stig 4 = lífshættuleg</p> <p>^d Fjallað er um þessar aukaverkanir í textanum.</p> <p>^e Aukaverkun fengin frá reynslu eftir markaðssetningu.</p>		

Þegar meðferð er hætt geta sjúklingar með beinmergstrefjun fundið aftur fyrir einkennum beinmergstrefjunar, svo sem þreytu, beinverkjum, hita, kláða, nætursvita, miltisstækkun með einkennum og þyngdartapi. Í klínískum rannsóknum á beinmergstrefjun fór heildarskor mælikvarða á einkennum (symptom score) beinmergstrefjunar smám saman aftur í upphafsgildi, innan 7 daga eftir að meðferð var hætt (sjá kafla 4.4).

Tafla 5 Tíðniflokkun aukaverkana sem greint var frá í 3 stigs rannsóknum á hýsilsótt

	Bráð hýsilsótt (REACH2)	Langvinn hýsilsótt (REACH3)
Aukaverkun	Tíðniflokkun	Tíðniflokkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		
CMV sýkingar	Mjög algengar	Algengar
CTCAE ³ ≥3. stig	Mjög algengar	Algengar
Sýklasótt	Mjög algengar	-
CTCAE ≥3. stig	Mjög algengar	-
Þvagfærasýkingar	Mjög algengar	Algengar
CTCAE ≥3. stig	Algengar	Algengar
BK veirusýkingar	-	Algengar
CTCAE ≥3. stig	-	Sjaldgæfar
Blóð og eitlar		
Blóðflagnafæð ¹	Mjög algengar	Mjög algengar
CTCAE 3. stig	Mjög algengar	Algengar
CTCAE 4. stig	Mjög algengar	Mjög algengar
Blóðleysi ¹	Mjög algengar	Mjög algengar
CTCAE 3. stig	Mjög algengar	Mjög algengar
Daufkyrningafæð ¹	Mjög algengar	Mjög algengar
CTCAE 3. stig	Mjög algengar	Algengar
CTCAE 4. stig	Mjög algengar	Algengar
Blóðfrumnafeð ^{1,2}	Mjög algengar	-

Efnaskipti og næring		
Kólesterólhækkun í blóði ¹	Mjög algengar	Mjög algengar
CTCAE 3. stig	Algengar	Algengar
CTCAE 4. stig	Algengar	Sjaldgæfar
Þyngdaraukning	-	Algengar
CTCAE ≥3. stig	-	Á ekki við ⁵
Taugakerfi		
Höfuðverkur	Algengar	Mjög algengar
CTCAE ≥3. stig	Sjaldgæfar	Algengar
Æðar		
Háþrýstingur	Mjög algengar	Mjög algengar
CTCAE ≥3. stig	Algengar	Algengar
Meltingarfæri		
Hækkun lípasa ¹	-	Mjög algengar
CTCAE 3. stig	-	Algengar
CTCAE 4. stig	-	Sjaldgæfar
Hækkun amýlasa ¹	-	Mjög algengar
CTCAE 3. stig	-	Algengar
CTCAE 4. stig	-	Algengar
Ógleði	Mjög algengar	-
CTCAE ≥3. stig	Sjaldgæfar	-
Hægðatregða	-	Algengar
CTCAE ≥3. stig	-	Á ekki við ⁵
Lifur og gall		
Aukinn alanín amínótransferasi ¹	Mjög algengar	Mjög algengar
CTCAE 3. stig	Mjög algengar	Algengar
CTCAE 4. stig	Algengar	Sjaldgæfar
Aukinn aspartat amínótransferasi ¹	Mjög algengar	Mjög algengar
CTCAE 3. stig	Algengar	Algengar
CTCAE 4. stig	Á ekki við ⁵	Sjaldgæfar
Stoðkerfi og bandvefur		
Hækkun kreatínínasa í blóði ¹	-	Mjög algengar
CTCAE 3. stig	-	Algengar
CTCAE 4. stig	-	Algengar
Nýru og þvagfæri		
Hækkun kreatíníns í blóði ¹	-	Mjög algengar
CTCAE 3. stig	-	Algengar
CTCAE 4. stig	-	Á ekki við ⁵
¹	Tíðni byggist á nýtilkomnum eða versnandi frávikum á rannsóknargildum miðað við upphafsgildi.	
²	Blóðfrumnafæð er skilgreind sem gildi hemóglóbíns <100 g/l, blóðflagnafjöldi <100 x 10 ⁹ /l og fjöldi daufkyrninga <1,5 x 10 ⁹ /l (eða fækkun hvítra blóðfrumna af 2. stigi ef daufkyrningafjöldi er ekki til staðar), á sama tíma í sömu blóðrannsókn.	
³	CTCAE útgáfa 4.03.	
⁴	≥3. stigs sýklasótt felur í sér 20 (10%) tilvik af stigi 5.	
⁵	Á ekki við: Engin tilvik sem greint var frá	

Lýsing á völdum aukaverkunum

Blóðleysi

Í 3. stigs klínískum rannsóknum á beinmergstrefjun var miðgildi tíma þar til fyrstu tilvik blóðleysis af CTCAE stigi 2 eða hærra komu fram, 1,5 mánuður. Einn sjúklingur (0,3%) hætti á meðferð vegna blóðleysis.

Hjá sjúklingum sem fengu ruxolitinib náði meðallækkun hemóglóbíns lágmarki í um það bil 10 g/lítra undir upphafsgildi eftir 8 til 12 vikna meðferð og náði síðan smám saman aftur nýju jafnvægi sem var um það bil 5 g/lítra undir upphafsgildi. Þetta mynstur kom fram hjá sjúklingum óháð því hvort þeir höfðu fengið blóðgjöf meðan á meðferð stóð.

Í slembuðu samanburðarránnókninni með lyfleysu, COMFORT-I, fengu 60,6% sjúklinga með beinmergstrefjun sem meðhöndlaðir voru með Jakavi og 37,7% sjúklinga með beinmergstrefjun sem meðhöndlaðir voru með lyfleysu, rauð blóðkorn meðan á slembuðu meðferðinni stóð. Í COMFORT-II ránnókninni var hlutfall þeirra sem fékk pökkuð rauð blóðkorn 53,4% í hópnum sem fékk Jakavi og 41,1% í hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð.

Í slembaða hluta lykilránnóknanna var blóðleysi sjaldgæfara hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði en sjúklingum með beinmergstrefjun (40,8% samanborið við 82,4%). Hjá sjúklingunum með frumkomið rauðkornablæði voru 2,7% sem greindu frá aukaverkunum af CTCAE 3. og 4. stigi en hjá sjúklingum með beinmergstrefjun var tíðnin 42,56%.

Í 3. stigs ránnóknunum á bráðri og langvinnri hýsilsótt var greint frá blóðleysi af CTCAE 3. stigi hjá 47,7% sjúklinga með bráða hýsilsótt og hjá 14,8% sjúklinga með langvinna hýsilsótt.

Blóðflagnafæð

Í 3. stigs klínísku ránnóknunum á beinmergstrefjun, hjá sjúklingum sem fengu blóðflagnafæð af stigi 3 eða 4, var miðgildi tíma þar til aukaverkunin kom fram um það bil 8 vikur. Blóðflagnafæð gekk yfirleitt til baka þegar skammtar voru minnkaðir eða hlé var gert á meðferð. Miðgildi tíma þar til fjöldi blóðflagna var aftur kominn yfir 50.000/mm³ var 14 dagar. Meðan á slembaða tímabilinu stóð voru 4,7% sjúklinga sem fengu ruxolitinib gefnar blóðflögur og 4,0% sjúklinga sem fengu samanburðarmeðferð. 0,7% sjúklinga sem fengu ruxolitinib hættu meðferð vegna blóðflagnafæðar og 0,9% sjúklinga sem fengu samanburðarmeðferð. Sjúklingar með blóðflagnafjölda á bilinu 100.000/mm³ til 200.000/mm³ áður en meðferð með ruxolitinibi hófst, fengu oftast blóðflagnafæð af stigi 3 eða 4 samanborið við sjúklinga með blóðflagnafjölda >200.000/mm³ (64,2% samanborið við 38,5%).

Í slembaða hluta lykilránnóknanna var tíðni sjúklinga sem fékk blóðflagnafæð lægri hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði (16,8%) en hjá sjúklingum með beinmergstrefjun (69,8%). Tíðni verulegrar (þ.e. CTCAE 3. og 4. stig) blóðflagnafæðar var lægri hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði (2,7%) en hjá sjúklingum með beinmergstrefjun (11,6%).

Í 3. stigs ránnókninni á bráðri hýsilsótt kom 3. stigs blóðflagnafæð fram hjá 31,3% sjúklinga og 4. stigs hjá 47,7% sjúklinga. Í 3. stigs ránnókninni á langvinnri hýsilsótt var tíðni 3. og 4. stigs blóðflagnafæðar minni (5,9% og 10,7%) en við bráða hýsilsótt.

Daufkyrningafæð

Í 3. stigs klínísku rannsóknunum á beinmergstrefjun, hjá sjúklingum sem fengu daufkyrningafæð af stigi 3 eða 4, var miðgildi tíma þar til aukaverkunin kom fram um það bil 12 vikur. Meðan á slembaða tímabilinu stóð var greint frá frestun skammta eða skammtaminnkun vegna daufkyrningafæðar hjá 1,0% sjúklinga og 0,3% sjúklinga hættu á meðferð vegna daufkyrningafæðar.

Í slembaða hluta 3. stigs rannsóknanna hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði var greint frá daufkyrningafæð hjá 1,6% sjúklinga sem útsettir voru fyrir ruxolitinibi samanborið við 7% í samanburðarmeðferð. Í ruxolitinib-hópnum fékk einn sjúklingur daufkyrningafæð af CTCAE 4. stigi. Framlengd eftirfylgd með sjúklingum sem fengu meðferð með ruxolitinibi sýndi að 2 sjúklingar tilkynntu um daufkyrningafæð af CTCAE 4. stigi.

Í 3. stigs rannsókninni á bráðri hýsilsótt kom 3. stigs daufkyrningafæð fram hjá 17,9% sjúklinga og 4. stigs hjá 20,6% sjúklinga. Í 3. stigs rannsókninni á langvinnri hýsilsótt var tíðni 3. og 4. stigs daufkyrningafæðar minni (9,5% og 6,7%) en við bráða hýsilsótt.

Blæðingar

Í klínísku 3. stigs lykilrannsóknunum á beinmergstrefjun var greint frá blæðingartilvikum (þ.m.t. innankúpublæðingum og blæðingum í meltingarvegi, marblettamyndun og öðrum blæðingartilvikum) hjá 32,6% sjúklinga á meðferð með ruxolitinibi og 23,2% sjúklinga sem fengu samanburðarmeðferðir (lyfleysa eða besta fánleg meðferð). Tíðni 3.-4. stigs aukaverkana var svipuð hjá sjúklingum á meðferð með ruxolitinibi eða samanburðarmeðferðum (4,7% samanborið við 3,1%). Flestir sjúklinganna sem fengu blæðingar meðan á meðferð stóð greindu frá marblettum (65,3%). Marblettir voru algengari hjá sjúklingum á meðferð með ruxolitinibi miðað við samanburðarmeðferðir (21,3% á móti 11,6%). Greint var frá innankúpublæðingum hjá 1% sjúklinga sem fengu meðferð með ruxolitinibi og 0,9% þeirra sem fengu samanburðarmeðferðir. Greint var frá blæðingum í meltingarvegi hjá 5,0% sjúklinga sem fengu meðferð með ruxolitinibi miðað við 3,1% þeirra sem fengu samanburðarmeðferðir. Greint var frá öðrum blæðingartilvikum (þ.m.t. tilvikum á borð við blóðnasir, blæðingar í kjölfar aðgerða og blóð í þvagi) hjá 13,3% sjúklinga sem fengu meðferð með ruxolitinibi og 10,3% þeirra sem fengu samanburðarmeðferð.

Meðan á langtímaeftirfylgd 3. stigs klínískra rannsókna stóð hjá sjúklingum með beinmergstrefjun jókst uppsöfnuð tíðni blæðingartilvika í réttu hlutfalli við lengingu eftirfylgdartíma. Mar var algengasta blæðingartilvikið (33,3%). Tilkynnt var um innankúpublæðingar hjá 1,3% sjúklinga og um blæðingar í meltingarvegi hjá 10,1% sjúklinga.

Í samanburðarhluta 3. stigs rannsóknarinnar hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði var greint frá blæðingum (þar með talið innankúpublæðingum og blæðingum í meltingarvegi, marblettamyndun og öðrum blæðingum) hjá 16,8% sjúklinga á meðferð með ruxolitinibi, 15,3% sjúklinga sem fengu bestu fánlegu meðferð í RESPONSE rannsókninni og 12,0% sjúklinga sem fengu bestu fánlegu meðferð í RESPONSE 2 rannsókninni. Greint var frá marblettamyndun hjá 10,3% sjúklinga á meðferð með ruxolitinibi, 8,1% sjúklinga sem fengu bestu fánlegu meðferð í RESPONSE rannsókninni og 2,7% sjúklinga sem fengu bestu fánlegu meðferð í RESPONSE 2 rannsókninni. Ekki var greint frá neinu tilviki innankúpublæðinga eða blæðinga í meltingarvegi hjá sjúklingum á meðferð með ruxolitinibi. Einn sjúklingur á meðferð með ruxolitinibi fékk 3. stigs blæðingar (blæðing í kjölfar aðgerðar). Ekki var greint frá neinum 4. stigs blæðingum. Greint var frá öðrum blæðingum (þar með talið blóðnösum, blæðingu í kjölfar aðgerðar, blæðingu úr tannholdi) hjá 8,7% sjúklinga á meðferð með ruxolitinibi, 6,3% þeirra sem fengu bestu fánlegu meðferð í RESPONSE rannsókninni og 6,7% sjúklinga sem fengu bestu fánlegu meðferð í RESPONSE 2 rannsókninni.

Meðan á langtímaeftirfylgd 3. stigs klínískra rannsókna stóð hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði jókst uppsöfnuð tíðni blæðingartilvika í réttu hlutfalli við lengingu eftirfylgdartíma. Mar var algengasta blæðingartilvikið (17,4%). Tilkynnt var um innankúpublæðingar hjá 0,3% sjúklinga og um blæðingar í meltingarvegi hjá 3,5% sjúklinga.

Í samanburðarhluta 3. stigs rannsóknarinnar á bráðri hýsilsótt var greint frá blæðingum hjá 25,0% sjúklinga á meðferð með ruxolitinibi og 22,0% sjúklinga sem fengu bestu fánlegu meðferð.

Undirhópar blæðinganna voru almennt svipaðir milli meðferðarhópanna: marblettamyndun (5,9% hjá þeim sem fengu ruxolitinið og 6,7% hjá hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð), blæðingar í meltingarvegi (9,2% samanborið við 6,7%) og aðrar blæðingar (13,2% samanborið við 10,7%). Greint var frá innankúpublæðingum hjá 0,7% sjúklinga sem fengu bestu fáanlegu meðferð en ekki hjá neinum sjúklingi sem fékk ruxolitinið.

Í samanburðarhluta 3. stigs rannsóknarinnar á langvinnri hýsilsótt var greint frá blæðingum hjá 11,5% sjúklinga á meðferð með ruxolitiniði og 14,6% sjúklinga sem fengu bestu fáanlegu meðferð. Undirhópar blæðinganna voru almennt svipaðir milli meðferðarhópanna: marblettamyndun (4,2% hjá þeim sem fengu ruxolitinið og 2,5% hjá hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð), blæðingar í meltingarvegi (1,2% samanborið við 3,2%) og aðrar blæðingar (6,7% samanborið við 10,1%). Hjá hvorugum meðferðarhópnum var greint frá innankúpublæðingum.

Sýkingar

Í 3. stigs klínísku lykilrannsóknunum á beinmergstrefjun var greint frá þvagfærasýkingu af stigi 3 eða 4 hjá 1,0% sjúklinga, ristli (herpes zoster) hjá 4,3% og berklum hjá 1,0%. Í 3. stigs klínísku rannsóknunum var greint frá sýklasótt hjá 3,0% sjúklinga. Framlengt eftirfylgnitímabil hjá sjúklingum á meðferð með ruxolitiniði gaf ekki til kynna neina tilhneigingu til aukinnar tíðni sýklasóttar með auknum tíma.

Í slembaða hluta 3. stigs rannsókna hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði var greint frá einni (0,5%) þvagfærasýkingu af CTCAE 3. stigi og engri af 4. stigi. Tíðni ristils var svipuð hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði (4,3%) og sjúklingum með beinmergstrefjun (4,0%). Greint var frá einu tilviki taugaverks eftir herpesveirusýkingu af CTCAE 3. stigi hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði. Tilkynnt var um lungnabólgu hjá 0,5% sjúklinga sem fengu meðferð með ruxolitiniði samanborið við 1,6% sjúklinga sem fengu samanburðarmeðferð. Ekki var tilkynnt um sýklasótt eða berkla hjá neinum sjúklingi.

Meðan á langtímaeftirfylgd 3. stigs rannsókna stóð hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði voru sýkingar sem oft var tilkynnt um þvagfærasýkingar (11,8%), ristill (14,7%) og lungnabólga (7,1%). Tilkynnt var um sýklasótt hjá 0,6% sjúklinga. Ekki var tilkynnt um berkla hjá neinum sjúklingi í langtímaeftirfylgd.

Í *samanburðarhluta* 3. stigs rannsóknarinnar á bráðri hýsilsótt var greint frá þvagfærasýkingum hjá 9,9% (≥ 3 . stig, 3,3%) sjúklinga í ruxolitinið-hópnum og 10,7% (≥ 3 . stig, 6,0%) í hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð. Greint var frá CMV sýkingum hjá 28,3% (≥ 3 . stig, 9,3%) sjúklinga í ruxolitinið-hópnum og 24,0% (≥ 3 . stig, 10,0%) í hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð. Greint var frá sýklasótt hjá 12,5% (≥ 3 . stig, 11,1%) sjúklinga í ruxolitinið-hópnum og 8,7% (≥ 3 . stig, 6,0%) í hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð. Eingöngu var greint frá BK veirusýkingu í ruxolitinið-hópnum hjá 3 sjúklingum þar sem eitt tilvik var 3. stigs. Á *framlengdu eftirfylgnitímabili* hjá sjúklingum á meðferð með ruxolitiniði var greint frá þvagfærasýkingum hjá 17,9% (≥ 3 . stig, 6,5%) sjúklinga og CMV sýkingum hjá 32,3% (≥ 3 . stig, 11,4%) sjúklinga. CMV sýking sem hafði áhrif á líffæri sást hjá örfáum sjúklingum; greint var frá ristilbólgu hjá fjórum, garnabólgu hjá tveimur og sýkingu í meltingarvegi hjá einum sjúklingi, af völdum CMV og af hvaða stigi sem er. Greint var frá sýklasótt, þ.m.t. sýklasóttarlosti, af hvaða stigi sem er hjá 25,4% (≥ 3 . stig, 21,9%) sjúklinga.

Í *samanburðarhluta* 3. stigs rannsóknarinnar á langvinnri hýsilsótt var greint frá þvagfærasýkingum hjá 8,5% (≥ 3 . stig, 1,2%) sjúklinga í ruxolitinið-hópnum og 6,3% (≥ 3 . stig, 1,3%) í hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð. Greint var frá BK veirusýkingu hjá 5,5% (≥ 3 . stig, 0,6%) sjúklinga í ruxolitinið-hópnum og 1,3% í hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð. Greint var frá CMV sýkingum hjá 9,1% (≥ 3 . stig, 1,8%) sjúklinga í ruxolitinið-hópnum og 10,8% (≥ 3 . stig, 1,9%) í hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð. Greint var frá sýklasótt hjá 2,4% (≥ 3 . stig, 2,4%) sjúklinga í ruxolitinið-hópnum og 6,3% (≥ 3 . stig, 5,7%) í hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð. Á *framlengdu eftirfylgnitímabili* hjá sjúklingum á meðferð með ruxolitiniði var greint frá þvagfærasýkingum hjá 9,3% (≥ 3 . stig, 1,3%) sjúklinga og BK veirusýkingum hjá 4,9% (≥ 3 . stig, 0,4%) sjúklinga. Greint var frá CMV sýkingum hjá 8,8% (≥ 3 . stig, 1,3%) og sýklasótt hjá 3,5% (≥ 3 . stig, 3,5%) sjúklinga.

Lípasahækkun

Á slembiraðaða tímabilinu í RESPONSE rannsókninni var versnun lípasagilda meiri í ruxolitinið-hópnum samanborið við viðmiðunarhópinn, aðallega vegna mismunar á 1. stigs hækkunum (18,2% samanborið við 8,1%). Hækkunir ≥ 2 . stigs voru svipaðar á milli meðferðarhópa. Í RESPONSE 2 var tíðnin sambærileg á milli ruxolitinið-hópsins og samanburðarhópsins (10,8% samanborið við 8%). Meðan á langtímaeftirfylgd 3. stigs rannsókna stóð hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði var tilkynnt um 3. stigs hækkun á lípasagildum hjá 7,4% sjúklinga og um 4. stigs hækkun hjá 0,9% sjúklinga. Ekki var tilkynnt um nein teikn eða einkenni brisbólgu hjá sjúklingunum samhliða hækkun á lípasagildum.

Í 3. stigs rannsóknum á beinmergstrefjun var tilkynnt um há lípasagildi hjá 18,7% og 19,3% sjúklinga í ruxolitinið-hópnum samanborið við 16,6% og 14,0% í viðmiðunarhópnum í COMFORT-I og COMFORT-II rannsóknunum, tilgreint í sömu röð. Ekki var tilkynnt um nein teikn eða einkenni brisbólgu hjá sjúklingunum samhliða hækkun á lípasagildum.

Í *samanburðarluta* 3. stigs rannsóknarinnar á bráðri hýsilsótt var greint frá nýtilkomnum eða versnandi lípasagildum hjá 19,7% sjúklinga í ruxolitinið-hópnum og 12,5% í hópnum sem fékk bestu fánlegu meðferð; samsvarandi 3. stigs (3,1% samanborið við 5,1%) og 4. stigs (0% samanborið við 0,8%) hækkun var svipuð. Á *framlengdu eftirfylgnitímabili* hjá sjúklingum á meðferð með ruxolitinið var greint frá lípasahækkun hjá 32,2% sjúklinga; 3. stigs hækkun hjá 8,7% og 4. stigs hjá 2,2% sjúklinga.

Í *samanburðarluta* 3. stigs rannsóknarinnar á langvinnri hýsilsótt var greint frá nýtilkomnum eða versnandi lípasagildum hjá 32,1% sjúklinga í ruxolitinið-hópnum og 23,5% í hópnum sem fékk bestu fánlegu meðferð; samsvarandi 3. stigs (10,6% samanborið við 6,2%) og 4. stigs (0,6% samanborið við 0%) hækkun var svipuð. Á *framlengdu eftirfylgnitímabili* hjá sjúklingum á meðferð með ruxolitinið var greint frá lípasahækkun hjá 35,9% sjúklinga; 3. stigs hækkun hjá 9,5% og 4. stigs hjá 0,4% sjúklinga.

Hækkaður slagbilsþrýstingur

Í 3. stigs klínísku lykilrannsóknunum á beinmergstrefjun var skráð hækkun á slagbilsþrýstingi um 20 mmHg eða meira miðað við upphafsgildi hjá 31,5% sjúklinga í að minnsta kosti einni endurkomu samanborið við 19,5% þeirra sem fengu samanburðarmeðferð. Í COMFORT-I (sjúklingar með beinmergstrefjun) var meðalhækkun frá upphafsgildi á slagbilsþrýstingi 0-2 mmHg í ruxolitinið hópnum samanborið við 2-5 mmHg lækkun hjá hópnum sem fékk lyfleysu. Í COMFORT-II var lítill munur á meðalgildum milli þeirra sjúklinga með beinmergstrefjun sem fengu ruxolitinið og þeirra sem fengu samanburðarmeðferð.

Í slembaða hluta lykilrannsóknarinnar hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði jókst meðalslagbilsþrýstingur um 0,65 mmHg hjá þeim sem fengu ruxolitinið en minnkaði um 2 mmHg hjá þeim sem fengu bestu fánlegu meðferð.

Börn

Greining með tilliti til öryggis var gerð hjá alls 20 sjúklingum á aldrinum 12 til <18 ára með hýsilsótt: 9 sjúklingum (5 í ruxolitinið-hópnum og 4 í hópnum sem fékk bestu fánlegu meðferð) í REACH2 rannsókninni og 11 sjúklingum (4 í ruxolitinið-hópnum og 7 í hópnum sem fékk bestu fánlegu meðferð) í REACH3 rannsókninni. Byggt á því að útsetning hjá unglíngum og fullorðnum sé svipuð er öryggi ruxolitiniðs við ráðlagðan 10 mg skammt tvisvar á sólarhring svipað með tilliti til tíðni og alvarleika aukaverkana.

Aldraðir

Greining með tilliti til öryggis var gerð hjá alls 29 sjúklingum í REACH2 rannsókninni og 25 sjúklingum í REACH3 rannsókninni sem voru á aldrinum >65 ára og á meðferð með ruxolitinið. Á heildina litið kom ekki fram neitt nýtt varðandi öryggi og öryggi hjá sjúklingum >65 ára er almennt í samræmi við öryggi sjúklinga á aldrinum 18-65 ára

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Ekkert þekkt mótefni er við ofskömmun vegna Jakavi. Stakir skammtar allt að 200 mg hafa verið gefnir þar sem þolanleiki við bráðar aðstæður var ásættanlegur. Skammtar sem eru stærra en ráðlagðir endurteknir skammtar tengjast aukinni mergbælingu, þar með talið hvítfrumnafeð, blóðleysi og blóðflagnafæð. Veita skal viðeigandi stuðningsmeðferð.

Blóðskilun er ekki talin auka brotthvarf ruxolitinibs.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf (antineoplastic agents), prótein kínasahemill, ATC-flokkur: L01EJ01

Verkunarháttur

Ruxolitinib er sértækur hemill Janus tengdu kínasanna (JAK) JAK1 og JAK2 (IC₅₀ gildi 3,3 nM fyrir JAK1 ensímin og 2,8 nM fyrir JAK2 ensímin). Þeir miðla boðum frá fjölda cýtókína og vaxtarþátta sem eru mikilvægir fyrir myndun blóðkorna og starfsemi ónæmiskerfisins.

Beinmergstrefjun og frumkomið rauðkornablæði eru ætli vegna mergfrumnafjölgunar sem vitað er að tengist ójafnvægi á boðum JAK1 og JAK2. Grundvöllur ójafnvægisins er talinn felast í miklu magni cýtókína í blóðrásinni sem virkja JAK-STAT boðleiðina, stökkbreytingum sem breyta virkni (gain-of-function mutation) svo sem JAK2V617F og bælingu neikvæðra stjórnunarferla. Ójafnvægi er á boðum JAK, hjá sjúklingum með beinmergstrefjun, óháð stökkbreytingastöðu JAK2V617F. Virkjun stökkbreytinga á JAK2 (V617F eða táknröð 12) sést hjá >95% sjúklinga með frumkomið rauðkornablæði.

Ruxolitinib hamlar boðum frá JAK-STAT og frumufjölgun cýtókínháðra frumulíkana illkynja blóðsjúkdóma, sem og Ba/F3 frumna sem gerðar voru óháðar cýtókíni með tjáningu á stökkbreytta JAK2V617F próteininu, með IC₅₀ á bilinu 80-320 nM.

Boðferli JAK-STAT gegnir hlutverki í stjórnun á þroska, fjölgun og virkjun nokkurra tegunda ónæmisfrumna sem eru mikilvægar fyrir þróunarferil hýsilsóttar.

Lyfhrif

Ruxolitinib hamlar cýtókín hvataðri STAT3 fosfórtengingu í heilblóði úr heilbrigðum einstaklingum, sjúklingum með beinmergstrefjun og sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði. Ruxolitinib olli hámarkshömlun á STAT3 fosfórtengingu, 2 klst. eftir að skammtur var gefinn, sem fór aftur í því sem næst upphafsgildi innan 8 klst., bæði hjá heilbrigðum sjálfbodaliðum og sjúklingum með beinmergstrefjun, sem bendir hvorki til uppsöfnunar upphafslyfsins né virku umbrotsefnanna.

Hækkar á bólguvísu við grunnlínu, sem tengjast altækum einkennum (constitutional symptoms), svo sem TNF α , IL-6 og CRP, hjá einstaklingum með beinmergstrefjun, minnkuðu í kjölfar meðferðar með ruxolitinibi. Sjúklingar með beinmergstrefjun urðu ekki ónæmir fyrir lyfhrifum ruxolitinib meðferðar með tímanum. Á svipaðan hátt sýndu sjúklingar með frumkomið rauðkornablæði einnig hækkar á bólguvísu við grunnlínu og þessir vísar minnkuðu í kjölfar meðferðar með ruxolitinibi.

Í ítarlegri QT rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum var ekkert sem gaf til kynna að ruxolitinib í stökum skömmtum allt upp í 200 mg, sem er stærri en meðferðarskammtur, hafi áhrif á lengingu QT/QTc bils, sem bendir til þess að ruxolitinib hafi engin áhrif á endurskautun hjarta.

Verkun og öryggi

Beinmergstrefjun

Gerðar voru tvær slembaðar 3. stigs rannsóknir (COMFORT-I og COMFORT-II) hjá sjúklingum með beinmergstrefjun (frumkomin beinmergstrefjun, beinmergstrefjun í kjölfar frumkomins rauðkornablæðis (post polycythaemia vera myelofibrosis) eða beinmergstrefjun í kjölfar sjálfvakinnar blóðflagnafjöldunar (post essential thrombocythaemia myelofibrosis)). Í báðum rannsóknum voru sjúklingar með þreifanlega miltisstækkun að minnsta kosti 5 cm fyrir neðan rifjabarð og áhættustig í meðallagi-2 eða hátt áhættustig samkvæmt skilmerkjum sem alþjóðlegi vinnuhópurinn hefur komið sér saman um (International Working Group (IWG) Consensus Criteria). Upphafsskammtur Jakavi var byggður á blóðflagnafjölda. Sjúklingar með blóðflagnafjölda $\leq 100.000/\text{mm}^3$ uppfylltu ekki skilyrði til þátttöku í COMFORT rannsóknunum en 69 sjúklingar voru skráðir í EXPAND rannsóknina, sem var opin rannsókn af stigi Ib til að ákvarða skammta hjá sjúklingum með beinmergstrefjun (frumkomna beinmergstrefjun, beinmergstrefjun í kjölfar frumkomins rauðkornablæðis eða beinmergstrefjun í kjölfar sjálfvakinnar blóðflagnafjöldunar) og blóðflagnafjölda í upphafi meðferðar ≥ 50.000 og $< 100.000/\text{mm}^3$.

COMFORT-I var tvíblind, slembuð, samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 309 sjúklingum sem svöruðu ekki eða hentaði ekki fáanleg meðferð. Aðalendapunktur verkunar var hlutfall einstaklinga sem hafði náð $\geq 35\%$ minnkun, miðað við upphafsgildi, á rúmmáli milta í 24. viku, samkvæmt segulómun (MRI) eða tölvusneiðmynd (CT).

Auka endapunktur voru hversu lengi $\geq 35\%$ minnkun, miðað við upphafsgildi, á rúmmáli milta varði, hlutfall sjúklinga sem náðu $\geq 50\%$ lækkun á heildareinkennaskori, breytingar á heildareinkennaskori frá upphafi meðferðar til 24. viku, metið samkvæmt breyttri dagbók yfir einkenni beinmergstrefjunar (Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF)), útgáfu 2.0, og heildarlifun.

COMFORT-II var opin, slembuð rannsókn hjá 219 sjúklingum. Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 2:1 til að fá annars vegar ruxolitinib og hins vegar bestu fáanlegu meðferð. Í hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð fengu 47% sjúklinga hydroxyurea og 16% sjúklinga fengu sykurstera. Aðalendapunktur verkunar var hlutfall sjúklinga sem náði $\geq 35\%$ minnkun, miðað við upphafsgildi, á rúmmáli milta í 48. viku, samkvæmt segulómun eða tölvusneiðmynd.

Aukaendapunktur voru hlutfall sjúklinga sem náði $\geq 35\%$ minnkun á rúmmáli milta frá upphafi meðferðar til 24. viku og hversu lengi $\geq 35\%$ minnkun á rúmmáli milta, miðað við upphafsgildi, varði.

Í COMFORT-I og COMFORT-II voru lýðfræðilegar breytur og sjúkdómseinkenni sjúklinga í upphafi sambærileg milli meðferðarhópanna.

Tafla 6 Hlutfall sjúklinga með $\geq 35\%$ minnkun, miðað við upphafsgildi, á rúmmáli milta í 24. viku í COMFORT-I og 48. viku í COMFORT-II (ITT)

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Jakavi (N=155)	Lyfleysa (N=153)	Jakavi (N=144)	Besta fáanleg meðferð (N=72)
Tímamunktur	24. vika		48. vika	
Fjöldi (%) einstaklinga sem rúmmál milta minnkaði um $\geq 35\%$ hjá	65 (41,9)	1 (0,7)	41 (28,5)	0
95% öryggisbil	34,1; 50,1	0; 3,6	21,3; 36,6	0,0; 5,0
p-gildi	<0,0001		<0,0001	

Marktækt hærra hlutfall sjúklinga í hópnum sem fékk Jakavi náði $\geq 35\%$ minnkun, miðað við upphafsgildi, á rúmmáli milta (tafla 6) óháð því hvort JAK2V617F stökkbreytingin (tafla 7) eða undirtegund sjúkdómsins (frumkomin beinmergstrefjun, beinmergstrefjun í kjölfar frumkomins rauðkornablæðis (post polycythaemia vera myelofibrosis) eða beinmergstrefjun í kjölfar sjálfvakinnar blóðflagnafjölgunar (post essential thrombocythaemia myelofibrosis)) var til staðar eða ekki.

Tafla 7 Hlutfall sjúklinga með $\geq 35\%$ minnkun á rúmmáli milta, miðað við upphafsgildi eftir stöðu JAK stökkbreytinga (öryggishópur)

	COMFORT-I				COMFORT-II			
	Jakavi		Lyfleysa		Jakavi		Besta fánleg meðferð	
Staða JAK stökkbreytinga	Jákvæðir (N=113) n (%)	Neikvæðir (N=40) n (%)	Jákvæðir (N=121) n (%)	Neikvæðir (N=27) n (%)	Jákvæðir (N=110) n (%)	Neikvæðir (N=35) n (%)	Jákvæðir (N=49) n (%)	Neikvæðir (N=20) n (%)
Fjöldi (%) einstaklinga sem rúmmál milta minnkaði um $\geq 35\%$ hjá	54 (47,8)	11 (27,5)	1 (0,8)	0	36 (32,7)	5 (14,3)	0	0
Tímápunktur	Eftir 24 vikur				Eftir 48 vikur			

Líkurnar á því að viðhalda svörun í milta ($\geq 35\%$ minnkun) á Jakavi í að minnsta kosti 24 vikur voru 89% í COMFORT-I og 87% í COMFORT-II. Í COMFORT-II viðhéldu 52% svörun í milta í að minnsta kosti 48 vikur.

Í COMFORT-I náðu 45,9% einstaklinga í Jakavi hópnum $\geq 50\%$ bætingu miðað við upphafsgildi á einkennaskori í 24. viku (metið samkvæmt MFSAF dagbók, útgáfu 2.0) samanborið við 5,3% í hópnum sem fékk lyfleysu ($p < 0,0001$ samkvæmt kí-kvaðrat prófi). Meðalbreytingin á heildarheilbrigði (global health status) eftir 24 vikur, metin samkvæmt EORTC QLQ-C30 var +12,3 fyrir Jakavi og -3,4 fyrir lyfleysu ($p < 0,0001$).

Í COMFORT-I eftir eftirfylgni í að miðgildi 34,3 mánuði var dánartíðni hjá sjúklingum sem var slembiraðað á ruxolitinib 27,1% samanborið við 35,1% hjá sjúklingum sem var slembiraðað á lyfleysu; áhættuhlutfall 0,687; 95% öryggisbil 0,459-1,029; $p = 0,0668$.

Í COMFORT-I eftir eftirfylgni í að miðgildi 61,7 mánuði var dánartíðni hjá sjúklingum sem var slembiraðað á ruxolitinib 44,5% (69 af 155 sjúklingum) samanborið við 53,2% (82 af 154) hjá sjúklingum sem var slembiraðað á lyfleysu. Hætta á dauðsfalli minnkaði um 31% hjá þeim sem fengu ruxolitinib miðað við lyfleysu (áhættuhlutfall 0,69; 95% öryggisbil 0,50-0,96; $p = 0,025$).

Í COMFORT-II eftir eftirfylgni í að miðgildi 34,7 mánuði var dánartíðni hjá sjúklingum sem var slembiraðað á ruxolitinib 19,9% samanborið við 30,1% hjá sjúklingum sem var slembiraðað á bestu fánlegu meðferð; áhættuhlutfall 0,48; 95% öryggisbil 0,28-0,85; $p = 0,009$. Í báðum rannsóknunum var lægri dánartíðnin sem fram kom í ruxolitinib hópnum fyrst og fremst vegna niðurstaðna sem fengust í frumkomna rauðkornablæðis og sjálfvakinnar blóðflagnafjölgunar undirhópnum.

Í COMFORT-II eftir eftirfylgni í að miðgildi 55,9 mánuði var dánartíðni hjá sjúklingum sem var slembiraðað á ruxolitinib 40,4% (59 af 146 sjúklingum) samanborið við 47,9% (35 af 73 sjúklingum) hjá sjúklingum sem var slembiraðað á bestu fánlegu meðferð. Hætta á dauðsfalli minnkaði um 33% hjá þeim sem fengu ruxolitinib miðað við þá sem fengu bestu fánlegu meðferð (áhættuhlutfall 0,67; 95% öryggisbil 0,44-1,02; $p = 0,062$).

Frumkomið rauðkornablæði

Gerð var slembuð, opin 3. stigs samanburðarrannsókn með virkum samanburði (RESPONSE) hjá 222 sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði sem voru ónæmir fyrir eða þöldu ekki hydroxyurea skilgreint samkvæmt birtri skilgreiningu alþjóðlega vinnuhópsins ELN (European LeukemiaNet). 110 sjúklingum var slembiraðað í ruxolitinib hópinn og 112 sjúklingum í hópinn sem fékk bestu fáanlegu meðferð. Upphafsskammtur Jakavi var 10 mg tvisvar á sólarhring. Skammtar voru síðan aðlagðir að hverjum sjúklingi fyrir sig samkvæmt þoli og verkun en hámarksskammturinn var 25 mg tvisvar á sólarhring. Besta fáanlega meðferð var valin af rannsakandanum fyrir hvern sjúkling fyrir sig og fól í sér hydroxyurea (59,5%), interferón/pegyltengt interferón (11,7%), anagrelid (7,2%), pipobroman (1,8%) og eftirlit (15,3%).

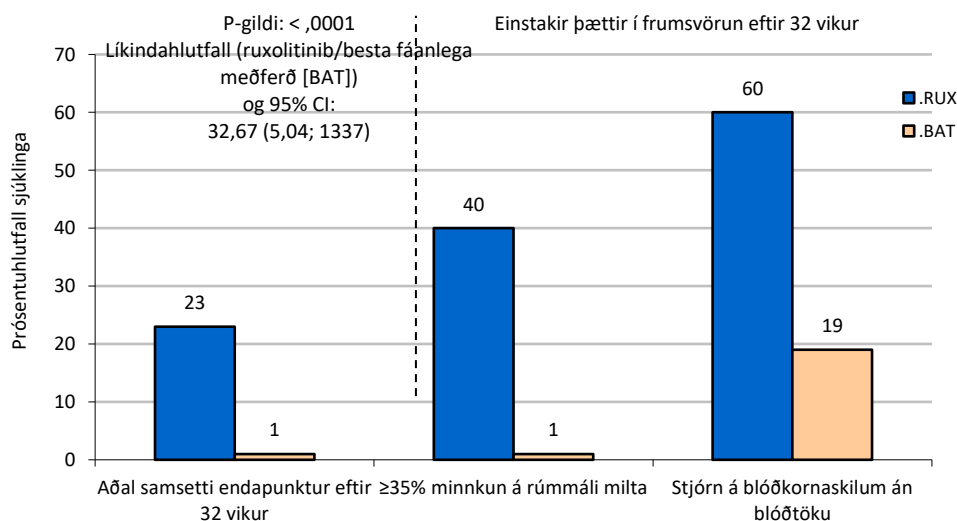
Lýðfræðilegar breytur og sjúkdómseinkenni í upphafi voru sambærileg milli meðferðarhópanna tveggja. Miðgildi aldurs var 60 ár (á bilinu 33 til 90 ár). Sjúklingar í ruxolitinib hópnum höfðu verið með greiningu á frumkomnu rauðkornablæði í að miðgildi 8,2 ár og höfðu áður fengið meðferð með hydroxyurea í að miðgildi um það bil 3 ár. Tekið hafði verið blóð (phlebotomy) úr flestum sjúklinganna (>80%) að minnsta kosti tvisvar á síðustu 24 vikum fyrir skimun. Samanburðarniðurstöður varðandi langtímalifun og tíðni sjúkdómsfylgikvilla vantar.

Aðal samsetti endapunkturinn var hlutfall sjúklinga sem náði bæði að þurfa ekki á blóðtöku að halda (absence of phlebotomy eligibility) (stjórn á blóðkornaskilum) og $\geq 35\%$ minnkun á rúmmáli milta miðað við upphafsgildi eftir 32 vikur. Þörf á blóðtöku var skilgreind sem staðfest blóðkornaskil $>45\%$, þ.e. að minnsta kosti 3 prósentustigum meira en blóðkornaskil í upphafi eða staðfest blóðkornaskil $>48\%$, eftir því hvort er lægra. Lykil aukaendapunktur var hlutfall sjúklinga sem náði aðalendapunkti og voru án sjúkdómsversnunar eftir 48 vikur sem og hlutfall sjúklinga sem náði algjöru sjúkdómshléi í blóði eftir 32 vikur.

Meginmarkmið rannsóknarinnar náðist og herra hlutfall sjúklinga í Jakavi hópnum náði aðal samsetta endapunktinum og sérhverjum af þáttum hans. Marktækt fleiri sjúklingar á meðferð með Jakavi (23%) náðu frumsvörun (primary response) ($p < 0,0001$) samanborið við bestu fáanlegu meðferð (0,9%). Stjórn á blóðkornaskilum náðist hjá 60% sjúklinga í Jakavi hópnum samanborið við 18,8% í hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð og $\geq 35\%$ minnkun á rúmmáli milta náðist hjá 40% sjúklinga í Jakavi hópnum samanborið við 0,9% í hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð (mynd 1).

Báðir lykil aukaendapunktarnir náðust einnig. Hlutfall sjúklinga sem náði algjöru sjúkdómshléi í blóði var 23,6% hjá þeim sem fengu Jakavi samanborið við 8,0% hjá þeim sem fengu bestu fáanlegu meðferð ($p = 0,0013$) og hlutfall sjúklinga sem náðu varanlegri frumsvörun eftir 48 vikur var 20% hjá þeim sem fengu Jakavi og 0,9% hjá þeim sem fengu bestu fáanlegu meðferð ($p < 0,0001$).

Mynd 1 Sjúklingar sem náðu aðalendapunkti og þáttum í aðalendapunkti eftir 32 vikur



Einkennabyrði var metin með MPN-SAF rafrænni sjúklingadagbók yfir heildareinkennaskor (TSS), sem samanstóð af 14 spurningum. Eftir 32 vikur náðu 49% sjúklinga á meðferð með ruxolitinibi $\geq 50\%$ minnkun á TSS-14 og 64% á TSS-5, samanborið við einungis 5% og 11% hjá sjúklingum á bestu fánlegu meðferð.

Skynjun á meðferðarárangri var mæld með PGIC (Patient Global Impression of Change) spurningalistanum. 66% sjúklinga á meðferð með ruxolitinibi samanborið við 19% á bestu fánlegu meðferð greindu frá bætingu strax fjórum vikum eftir að meðferð hófst. Bæting á skynjun á meðferðarárangri var einnig betri hjá sjúklingum á meðferð með ruxolitinibi eftir 32 vikur (78% samanborið við 33%).

Gerð var viðbótargreining á RESPONSE rannsókninni til að meta lengd svörunar 80 vikum og 256 vikum eftir slembiröðun. Af 25 sjúklingum sem höfðu náð frumsvörun eftir 32 vikur, hafði 3 sjúklingum versnað eftir 80 vikur og 6 sjúklingum eftir 256 vikur. Líkindi þess að viðhalda svörun frá viku 32 fram til viku 80 voru 93% og fram til viku 256 74% (sjá töflu 8).

Tafla 8 Varanleiki frumsvörunar í RESPONSE rannsókninni

	Vika 32	Vika 80	Vika 256
Frumsvörun náð eftir 32 vikur* n/N (%)	25/110 (23%)	n.a.	n.a.
Sjúklingar sem viðhalda frumsvörun	n.a.	22/25	19/25
Líkindi þess að viðhalda frumsvörun	n.a.	92%	74%
* Samkvæmt skilmerkjum samsetta endapunktsins fyrir frumsvörun: Þurfa ekki á blóðtöku að halda (absence of phlebotomy eligibility) (stjórn á blóðkornaskilum) og $\geq 35\%$ minnkun á rúmmáli milta miðað við upphafsgildi. n.a.: Á ekki við			

Gerð var önnur slembuð, opin samanburðarrannsókn af stigi 3b með virkum samanburði (RESPONSE 2) hjá 149 sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði sem voru ónæmir fyrir eða þöndu ekki hydroxyurea en voru ekki með þreifanlega miltisstækkun. Aðalendapunkturinn, skilgreindur sem hlutfall sjúklinga sem nær stjórn á blóðkornaskilum (þurfa ekki á blóðtöku að halda) eftir 28 vikur, náðist (62,2% hjá þeim sem fengu Jakavi samanborið við 18,7% hjá þeim sem fengu bestu fánlegu meðferð). Lykil aukaendapunkturinn, skilgreindur sem hlutfall sjúklinga sem náði algjöru sjúkdómshléi í blóði eftir 28 vikur náðist einnig (23,0% hjá þeim sem fengu Jakavi samanborið við 5,3% hjá þeim sem fengu bestu fánlegu meðferð).

Hýsilsótt

Í tveimur slembuðum 3. stigs opnum, fjölsetra rannsóknum var lagt mat á Jakavi hjá sjúklingum 12 ára og eldri með bráða hýsilsótt (REACH2) og langvinna hýsilsótt (REACH3) eftir ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu og ófullnægjandi svörun við barksterum og/eða öðrum altækum meðferðum. Upphafsskammtur Jakavi var 10 mg tvisvar á sólarhring.

Bráð hýsilsótt

Í REACH2 var 309 sjúklingum með II. til IV. stigs bráða hýsilsótt sem svöruðu ekki barksterum slembiraðað 1:1 og fengu Jakavi eða bestu fánlegu meðferð. Sjúklingum var lagskipt eftir alvarleika bráðrar hýsilsóttar þegar slembiröðunin fór fram. Ákvörðun um að sjúklingar svöruðu ekki barksterum miðaðist við að sjúklingum versnaði eftir a.m.k. 3 daga, svörun við meðferð brást eftir 7 daga eða svörun brást þegar barksteranotkun var minnkuð smám saman.

Besta fánlega meðferð var valin af rannsakanda fyrir hvern og einn sjúkling og fól í sér ATG (anti-thymocyte globulin), ljósmeðferð á blóði utan líkama (ECP), bandvefsstofnfrumur, lágskammta metótrexat, mýcófénólatmofetíl, mTOR hemla (everolimus eða sirolimus), etanercept eða infliximab.

Auk Jakavi eða bestu fáanlegu meðferðar gátu sjúklingar hafa fengið hefðbundna stuðningsmeðferð vegna ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu m.a. sýkingarlyf og blóð-/blóðhlotagjöf. Ruxolitinibi var bætt við áframhaldandi notkun barkstera og/eða calcineurin hemla eins og ciclosporins eða tacrolimus og/eða stera til staðbundinnar notkunar eða til innöndunar í samræmi við leiðbeiningar sjúkrastofnunarinnar.

Sjúklingar sem höfðu fengið eina fyrri altæka meðferð aðra en með barksterum og calcineurin hemlum við bráðri hýsilsótt voru gjaldgengir í rannsóknina. Auk barkstera og calcineurin hemla var einnig leyft að halda áfram fyrri notkun altækra lyfja við bráðri hýsilsótt aðeins ef þau voru notuð til að fyrirbyggja bráða hýsilsótt (þ.e. notkun hófst fyrir greiningu á bráðri hýsilsótt) samkvæmt almennum verklagsreglum.

Sjúklingum á bestu fáanlegu meðferð gat verið víxlað yfir á ruxolitinib eftir dag 28 ef eftirfarandi skilyrði voru fyrir hendi:

- Náðu ekki aðalendapunkti á skilgreiningu svörunar (full svörun [CR] eða hlutasvörun [PR]) dag 28; EÐA
- Misstu síðan svörun og náðu viðmiðum fyrir sjúkdómsframgang, blandaða svörun eða enga svörun, sem krafðist nýrrar altækra ónæmisbælandi meðferðar til viðbótar vegna bráðrar hýsilsóttar, OG
- Voru ekki með teikn/einkenni langvinnrar hýsilsóttar.

Leyft var að minnka skammta Jakavi smám saman eftir endurkomu á degi 56 hjá sjúklingum sem svöruðu meðferð.

Lýðfræðilegar breytur og sjúkdómseinkenni í upphafi voru sambærileg hjá meðferðarhópnum tveimur. Miðgildi aldurs var 54 ár (á bilinu 12 til 73 ár). Í rannsókninni voru 2,9% unglingar, 59,2% karlar og 68,9% hvítir. Meirihluti sjúklinganna í rannsókninni var með illkynja undirliggjandi sjúkdóm.

Alvarleiki bráðrar hýsilsóttar var II. stigs hjá 34% í Jakavi hópnum og hjá 34% í hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð, III. stigs hjá 46% í Jakavi hópnum og 47% í hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð og IV. stigs hjá 20% í Jakavi hópnum og 19% í hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð.

Ástæður þess að svörun sjúklinga við barksterum var ófullnægjandi í Jakavi hópnum og hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð voru i) svörun brást eftir 7 daga meðferð með barksterum (hjá 46,8% og 40,6% í hvorum hóp), ii) svörun brást þegar barksteranotkun var minnkuð smám saman (30,5% og 31,6% í hvorum hóp) eða iii) sjúkdómur ágerðist eftir meðferð í 3 daga (22,7% og 27,7% í hvorum hóp).

Algengustu líffærin sem bráð hýsilsótt náði til hjá öllum sjúklingum var húð (54,0%) og neðri hluti meltingarvegar (68,3%). Fleiri sjúklingar í Jakavi hópnum voru með bráða hýsilsótt í húð (60,4%) og lifur (23,4%), samanborið við hópinn sem fékk bestu fáanlegu meðferð (húð: 47,7% og lifur: 16,1%).

Algengustu fyrri altæku meðferðirnar við bráðri hýsilsótt voru meðferð með barksterum+calcineurin hemlum (49,4% í Jakavi hópnum og 49,0% í hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð).

Aðalendapunktur var heildarsvörunartíðni á degi 28 skilgreint sem hlutfall sjúklinga í hvorum hóp með fulla svörun (CR) eða hlutasvörun (PR) án þess að altækar meðferðir til viðbótar vegna fyrri sjúkdómsframgangs væru nauðsynlegar, blönduð svörun eða engin svörun metið af rannsakanda samkvæmt skilyrðum Harris et al. (2016).

Lykilaukaendapunktur var hlutfall sjúklinga sem náði fullri svörun (CR) eða hlutasvörun (PR) á degi 28 og viðhélt CR eða PR fram að degi 56.

Aðalmarkmiði rannsóknarinnar REACH2 var náð. Heildarsvörunartíðni á degi 28 í meðferðinni var hærri í Jakavi hópnum (62,3%) en í hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð (39,4%). Tölfræðilega marktækur munur var á meðferðarhópunum (lagskipt Cochrane-Mantel-Haenszel próf $p < 0,0001$, tvíhliða, heildarsvörun: 2,64; 95% CI: 1,65; 4,22).

Einnig var hlutfall þeirra sem voru með fulla svörun hærra í Jakavi hópnum (34,4%) en í hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð (19,4%).

Heildarsvörunartíðni á degi 28 var 76% fyrir II. stigs hýsilsótt, 56% fyrir III. stigs hýsilsótt og 53% fyrir IV. stigs hýsilsótt í Jakavi hópnum, og 51% fyrir II. stigs hýsilsótt, 38% fyrir III. stigs hýsilsótt og 23% fyrir IV. stigs hýsilsótt í hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð.

Hjá þeim sem svöruðu ekki meðferð á degi 28 ágerðist sjúkdómurinn hjá 2,6% í Jakavi hópnum og hjá 8,4% þeirra sem fengu bestu fáanlegu meðferð.

Heildarniðurstöður eru í töflu 9.

Tafla 9 Heildarsvörunartíðni á degi 28 í REACH2

	Jakavi N=154		Besta fáanlega meðferð N=155	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
Heildarsvörun	96 (62,3)	54,2; 70,0	61 (39,4)	31,6; 47,5
Heildarsvörun (95% CI)	2,64 (1,65; 4,22)			
p-gildi (tvíhliða)	$p < 0,0001$			
Full svörun	53 (34,4)		30 (19,4)	
Hlutasvörun	43 (27,9)		31 (20,0)	

Í rannsókninni var lykilaukaendapunktur náð samkvæmt greiningu frumgagna (lokadagsetning gagna: 25. júlí 2019). Varanleg heildarsvörunartíðni á degi 56 var 39,6% (95% CI: 31,8; 47,8) í Jakavi hópnum og 21,9% (95% CI: 15,7; 29,3) í hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð. Tölfræðilega marktækur munur var á meðferðarhópunum tveimur (heildarsvörun: 2,38; 95% CI: 1,43; 3,94; $p=0,0007$). Hlutfall sjúklinga með fulla svörun var 26,6% í Jakavi hópnum og 16,1% í hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð. Alls var 49 sjúklingum (31,6%) sem upphaflega var slembiraðað í bestu fáanlegu meðferð víxlað yfir í Jakavi hópinn.

Langvinn hýsilsótt

Í REACH3 var 329 sjúklingum með í meðallagi alvarlega eða alvarlega langvinna hýsilsótt sem svöruðu ekki barksterum slembiraðað 1:1 og fengu Jakavi eða bestu fáanlegu meðferð. Sjúklingum var lagskipt eftir alvarleika langvinnrar hýsilsóttar þegar slembiröðunin fór fram. Ákvörðun um að sjúklingar svöruðu ekki barksterum miðaðist við að svörun brást eða sjúkdómur ágerðist eftir 7 daga eða sjúkdómur var þrálátur í 4 vikur eða svörun brást þegar barksteranotkun var minnkuð smám saman, í tvígang.

Besta fáanlega meðferð var valin af rannsakanda fyrir hvern og einn sjúkling og fól í sér ljósmeðferð á blóði utan líkama (ECP), lágskammta metótrexat, mýcófénólatmofetíl, mTOR hemla (everolimus eða sirolimus), infliximab, rituximab, pentostatin, imatinib eða ibrutinib.

Auk Jakavi eða bestu fáanlegu meðferðar gátu sjúklingar hafa fengið hefðbundna stuðningsmeðferð vegna ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuigræðslu m.a. sýkingarlyf og blóð-/blóðhlutagjöf. Áframhaldandi notkun barkstera og calcineurin hemla eins og ciclosporins eða tacrolimus og stera til staðbundinnar notkunar eða til innöndunar var leyfð í samræmi við leiðbeiningar sjúkrastofnunarinnar.

Sjúklingar sem höfðu fengið eina fyrri altæka meðferð aðra en með barksterum og/eða calcineurin hemlum við langvinnri hýsilsótt voru gjaldgengir í rannsóknina. Auk barkstera og calcineurin hemla var einnig leyft að halda áfram fyrri notkun altækra lyfja við langvinnri hýsilsótt aðeins ef þau voru notuð til að fyrirbyggja langvinna hýsilsótt (þ.e. notkun hófst fyrir greiningu á langvinnri hýsilsótt) samkvæmt almennum verklagsreglum.

Sjúklingum á bestu fáanlegu meðferð gat verið víxlað yfir á ruxolitinib í lotu 7 degi 1 og síðan vegna sjúkdómsframgangs, blandaðrar svörunar eða óbreyttrar svörunar, vegna eiturverkana af völdum bestu fáanlegu meðferðar eða vegna þess að langvinn hýsilsótt blossaði upp.

Verkun hjá sjúklingum þegar virk bráð hýsilsótt varð að langvinnri hýsilsótt án þess að dregið væri úr skömmtum barkstera og hvaða altæku meðferð sem er, er ekki þekkt. Verkun í bráðri eða langvinnri hýsilsótt eftir innrennsli eitifrumna frá gjafa og hjá sjúklingum sem þoldu ekki sterameðferð, er ekki þekkt.

Leyft var að minnka skammta Jakavi smám saman eftir endurkomu á degi 1 í lotu 7.

Lýðfræðilegar breytur og sjúkdómseinkenni í upphafi voru sambærileg hjá meðferðarhópnum tveimur. Miðgildi aldurs var 49 ár (á bilinu 12 til 76 ár). Í rannsókninni voru 3,6% unglingar, 61,1% karlar og 75,4% hvítir. Meirihluti sjúklinganna í rannsókninni var með illkynja undirliggjandi sjúkdóm.

Við greiningu var alvarleikastig langvinnrar hýsilsóttar sem svaraði ekki barksterum svipað hjá meðferðarhópnum tveimur, í meðallagi alvarlegt hjá 41% í Jakavi hópnum og 45% í hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð og alvarlegt hjá 59% í Jakavi hópnum og 55% í hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð.

Einkennandi fyrir sjúklinga með ófullnægjandi svörun við barksterum í Jakavi hópnum og hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð var i) svörunarleysi eða sjúkdómur ágerðist eftir meðferð með barksterum í a.m.k. 7 daga með 1 mg/kg/sólarhring með jafngildi prednisóns (37,6% og 44,5%, í hvorum hóp), ii) þrálátur sjúkdómur eftir 4 vikur með 0,5 mg/kg/sólarhring (35,2% og 25,6%) eða iii) sjúklingur er háður barksterum (27,3% og 29,9%, í hvorum hóp).

Hjá 73% sjúklinga í Jakavi hópnum varð húð fyrir áhrifum og lungu hjá 45% samanborið við 69% og 41% í hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð.

Algengustu fyrri altæku meðferðirnar við langvinnri hýsilsótt voru barkstera eingöngu (43% í Jakavi hópnum og 49% í hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð) og barkstera+calcineurin hemlar (41% sjúklingar í Jakavi hópnum og 42% í hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð).

Aðalendapunktur var heildarsvörunartíðni á degi 1 í lotu 7, skilgreint sem hlutfall sjúklinga í hvorum hóp með fulla svörun (CR) eða hlutasvörun (PR) án þess að altækar meðferðir til viðbótar vegna fyrri sjúkdómsframgangs væru nauðsynlegar, blönduð svörun eða engin svörun metið af rannsakanda samkvæmt skilyrðum NIH (National Institutes of Health).

Lykilaukaendapunktur var lifun án misbrests (FFS, failure free survival) sem er samsettur endapunktur fyrir tíma fram að tilviki, sem er fyrsta eftirfarandi tilvik sem kemur fram: i) bakslag eða endurkoma undirliggjandi sjúkdóms eða dauðsfall vegna undirliggjandi sjúkdóms ii) dauðsfall sem er ekki vegna bakslags eða iii) viðbót annarrar altækra meðferðar eða ný altæk meðferð við langvinnri hýsilsótt.

Aðalmarkmiði rannsóknarinnar REACH3 var náð. Þegar aðalgreiningin var gerð (lokadagsetning gagna: 8. maí 2020) var heildarsvörunartíðni í viku 24 hærrí í Jakavi hópnum (49,7%) en í hópnum sem fékk bestu fáanlegu meðferð (25,6%). Tölfræðilega marktækur munur var á meðferðarhópnum tveimur (lagskipt Cochran-Mantel-Haenszel próf $p < 0,0001$, tvíhliða, heildarsvörun: 2,99; 95% CI: 1,86; 4,80). Niðurstöður eru í töflu 10.

Hjá þeim sem svöruðu ekki meðferð á degi 1 í lotu 7 ágerðist sjúkdómurinn hjá 2,4% í Jakavi hópnum og hjá 12,8% í hópnum sem fékk bestu fánlegu meðferð.

Tafla 10 Heildarsvörunartíðni á degi 1 í lotu 7 í REACH3

	Jakavi N=165		Besta fánlega meðferð N=164	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
Heildarsvörun	82 (49,7)	41,8; 57,6	42 (25,6)	19,1; 33,0
Heildarsvörun (95% CI)	2,99 (1,86; 4,80)			
p-gildi (tvíhliða)	p<0,0001			
Full svörun	11 (6,7)		5 (3,0)	
Hlutasvörun	71 (43,0)		37 (22,6)	

Lykilaukaendapunkturinn, FFS, sýndi fram á tölfræðilega marktæka 63% minni áhættu af Jakavi samanborið við bestu fánlegu meðferð (áhættuhlutfall: 0,370; 95% CI: 0,268; 0,510, p<0,0001). Eftir 6 mánuði var meirihluti FFS tilvika „viðbót altæktrar meðferðar eða ný altæk meðferð við langvinnri hýsilsótt“ (líkur á slíku tilviki voru 13,4% í Jakavi hópnum og 48,5% í hópnum sem fékk bestu fánlegu meðferð). Niðurstöður fyrir „bakslag undirliggjandi sjúkdóms“ og dauðsfall sem er ekki vegna bakslags voru 2,46% samanborið við 2,57% hjá hópnum sem fékk Jakavi og 9,19% samanborið við 4,46% hjá hópnum sem fékk bestu fánlegu meðferð. Enginn munur á uppsafnaðri tíðni kom fram milli meðferðarhópna þegar eingöngu var horft á dauðsfall sem er ekki vegna bakslags

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Jakavi hjá öllum undirhópnum barna við meðferð við beinmergstrefjun og frumkomnu rauðkornablæði. Hjá börnum (12 ára og eldri) með hýsilsótt eru öryggi og verkun Jakavi studd af vísbendingum úr 3. stigs slembuðu rannsóknunum REACH2 og REACH3 (sjá upplýsingar kafla 4.2 um notkun handa börnum). Í REACH2 kom svörun fram á degi 28 hjá 4 unglíngum af 5 með bráða hýsilsótt (3 með fulla svörun og 1 með hlutasvörun) í ruxolitinib-hópnum og hjá 3 unglíngum af 4 (3 með fulla svörun) í hópnum sem fékk bestu fánlegu meðferð. Í REACH3 kom svörun fram á degi 1 í lotu 7 hjá 3 unglíngum af 4 með langvinna hýsilsótt (allir með hlutasvörun) í ruxolitinib-hópnum og hjá 2 unglíngum af 8 (báðir með hlutasvörun) í hópnum sem fékk bestu fánlegu meðferð.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Ruxolitinib er efnasamband af flokki I, samkvæmt „Biopharmaceutical Classification System (BCS)“ flokkunarkerfinu, sem hefur þá eiginleika að berast auðveldlega gegnum himnur, vera mjög leysanlegt og dreifast hratt. Í klínískum rannsóknum frásogast ruxolitinib hratt eftir inntöku og hámarksplasmaþétni (C_{max}) næst um það bil 1 klst. eftir að skammtur er tekinn inn. Samkvæmt massajafnvægisrannsókn hjá mönnum er frásög ruxolitinibs, sem ruxolitinibs eða umbrotsefna sem myndast við fyrstu umferð í lifur, 95% eða meira. Meðaltal C_{max} fyrir ruxolitinib og heildarútsetning (AUC) jókst hlutfallslega við staka skammta á bilinu 5-200 mg. Engin klínískt mikilvæg breyting varð á lyfjahvörfum ruxolitinibs þegar það var tekið með fituríkri máltíð. Meðaltal C_{max} lækkaði í meðallagi mikið (24%) á meðan meðaltal AUC var því sem næst óbreytt (4% aukning) þegar lyfið var tekið með fituríkri máltíð.

Dreifing

Meðaldreifingarrúmmál við jafnvægi er um það bil 75 lítrar hjá sjúklingum með beinmergstrefjun og sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði. Við klínískt mikilvæga þétni ruxolitinibs er binding við plasmaprótein *in vitro* um það bil 97%, aðallega við albúmín. Rannsókn með geislamyndatöku af öllum líkamanum hjá rottum sýndi að ruxolitinib fer ekki yfir blóð-heila þröskuld.

Umbrot

Ruxolitinib umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 (>50%) og að auki fyrir tilstilli CYP2C9. Upphaflega efnið er stærsti hlutinn í plasma hjá mönnum, samsvarandi um það bil 60% af efnunum tengdum lyfinu í blóðrásinni. Tvö virk meginumbrotsefni eru til staðar í plasma og svara til 25% og 11% af AUC upphaflega efnisins. Þessi umbrotsefni hafa helming til einn fimmta af JAK-tengdri lyfjafraðilegri verkun upphaflega efnisins. Samtals leggja öll virku umbrotsefni til 18% af heildarlyfhrifum ruxolitinibs. Við klínískt mikilvæga þéttu hamlar ruxolitinib ekki CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eða CYP3A4 og er ekki öflugur hvati CYP1A2, CYP2B6 eða CYP3A4, samkvæmt *in vitro* rannsóknum. *In vitro* upplýsingar benda til þess að ruxolitinib geti hamlað P-gp og BCRP.

Brotthvarf

Brotthvarf ruxolitinibs verður einkum með umbroti. Meðalhelmingunartími brotthvarfs ruxolitinibs er um það bil 3 klst. Eftir inntöku staks skammts af [¹⁴C]-merktu ruxolitinibi, hjá heilbrigðum einstaklingum, varð brotthvarf fyrst og fremst vegna umbrota, þar sem 74% af geislavirkni skildist út í þvagi og 22% með hægðum. Innan við 1% af heildargeislavirkni sem skildist út var vegna óbreytts upprunalegs lyfs.

Línulegt/ólínulegt samband

Í rannsóknum á stökum og endurteknum skömmtum var sýnt fram á tengsl milli hlutfalla skammta.

Sérstakir sjúklingshópar

Áhrif líkamsyfirborðs, aldurs, kyns eða kynþáttar

Samkvæmt rannsóknum hjá heilbrigðum einstaklingum kom enginn munur sem skiptir máli fram á lyfjahvörfum ruxolitinibs, með tilliti til kyns og kynþáttar. Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með beinmergstrefjun, kom ekki fram augljóst sambandi milli úthreinsunar eftir inntöku og aldurs eða kyns sjúklunga. Áætluð úthreinsun eftir inntöku var 17,7 l/klst. hjá konum og 22,1 l/klst. hjá körlum þar sem breytileiki milli einstaklinga var 39% hjá sjúklingum með beinmergstrefjun. Úthreinsun var 12,7 l/klst. hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði, þar sem breytileiki milli einstaklinga var 42% og ekkert augljóst samband var milli úthreinsunar eftir inntöku og kyns, aldurs sjúklunga eða kynþáttar, samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði. Úthreinsun var 10,4 l/klst. hjá sjúklingum með bráða hýsilsótt og 7,8 l/klst. hjá sjúklingum með langvinna hýsilsótt með 49% einstaklingsbundinn breytileika. Engin greinileg tengsl voru milli úthreinsunar eftir inntöku og kyns, aldurs eða kynþáttar samkvæmt mati á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með hýsilsótt. Útsetning var aukin hjá sjúklingum með hýsilsótt með lítið líkamsyfirborð. Hjá einstaklingum með líkamsyfirborð 1 m², 1,25 m² og 1,5 m² var áætluð meðalútsetning (AUC) 31%, 22% og 12% hærri en hjá dæmigerðum fullorðnum einstaklingi (1,79 m²).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á lyfjahvörf Jakavi hjá börnum <18 ára með beinmergstrefjun og frumkomið rauðkornablæði. Lyfjahvörf hjá unglingum með bráða eða langvinna hýsilsótt voru sambærileg við það sem kom fram hjá öllum sjúklingum (sjá kafla 5.1 „Börn“). Ekki hefur verið lagt mat á ruxolitinib hjá börnum yngri en 12 ára með bráða eða langvinna hýsilsótt.

Skert nýrnastarfsemi

Nýrnastarfsemi var ákvörðuð með því að nota bæði MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) og kreatínín í þvagi. Eftir stakan 25 mg skammt af ruxolitiníbi var útsetning fyrir ruxolitiníbi svipuð hjá sjúklingum með skerðingu á nýrnastarfsemi á misháu stigi og hjá þeim sem voru með eðlilega nýrnastarfsemi. Hins vegar var tilhneiging til hækkunar AUC gilda fyrir umbrotsefni ruxolitiníbs í plasma eftir því sem skerðing á nýrnastarfseminni var meiri, og hækkunin var marktækt mest hjá einstaklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi. Ekki er þekkt hvort aukin útsetning fyrir umbrotsefnum hefur áhrif á öryggi. Ráðlagt er að breyta skömmtum hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi og nýrnasjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 4.2). Með því að gefa skammta einungis þá daga sem skilun fer fram, dregur úr útsetningu fyrir umbrotsefnum en einnig lyfhrifum, sérstaklega dagana milli skilunarmeðferða.

Skert lifrarstarfsemi

Eftir stakan 25 mg skammt af ruxolitiníbi hjá sjúklingum með skerðingu á lifrarstarfsemi á misháu stigi hækkaði meðaltal AUC fyrir ruxolitiníbi hjá sjúklingum með vægt, í meðallagi mikið og verulega skerta lifrarstarfsemi um 87%, 28% og 65%, tilgreint í sömu röð, samanborið við sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi. Ekkert augljóst samband var milli AUC og skerðingarstigs lifrarstarfsemi samkvæmt Child-Pugh mælikvarða. Endanlegur helmingunartími brotthvarfs lengdist hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, samanborið við heilbrigða einstaklinga (4,1-5,0 klst. samanborið við 2,8 klst.). Ráðlagt er að minnka skammta um u.þ.b. 50% hjá sjúklingum með beinmergstrefjun og frumkomið rauðkornablæði sem eru með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Hjá sjúklingum með hýsilsótt með skerta lifrarstarfsemi sem tengist ekki hýsilsótt á að minnka upphafsskammt ruxolitiníbs um 50%.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Lagt hefur verið mat á ruxolitiníbi í rannsóknum á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeftni og eiturverkunum á æxlun og krabbameinsvaldandi áhrifum. Marklíffæri sem tengjast lyfjafræðilegri verkun ruxolitiníbs í rannsóknum á endurteknum skömmtum voru beinmergur, blóð í útlægum æðum (peripheral blood) og eitilvefur. Sýkingar sem yfirleitt tengjast ónæmisbælingu komu fram hjá hundum. Óhagstæð lækkun á blóðþrýstingi samfara aukinni hjartsláttartíðni kom fram í rannsókn með fjarmælingum (telemetry study) hjá hundum og óhagstæð lækkun á mínúturummáli kom fram í öndunarrannsókn hjá rottum. Mörk (samkvæmt óbundnu C_{max}) þéttni sem hefur engin óæskileg áhrif (non-adverse level) í rannsóknum hjá hundum voru 15,7 falt hærri og 10,4 falt hærri hjá rottum en ráðlagður hámarksskammtur hjá mönnum sem er 25 mg tvisvar á sólarhring. Engin áhrif komu fram í mati á lyfjafræðilegum áhrifum ruxolitiníbs á taugakerfið.

Í rannsóknum hjá ungum rottum hafði gjöf ruxolitiníbs áhrif á vöxt og beinmagn. Minnkaður beinvöxtur kom fram við skammta ≥ 5 mg/kg/sólarhring þegar meðferð hófst á 7. degi eftir fæðingu (sambærilegt við nýfætt barn) og við ≥ 15 mg/kg/sólarhring þegar meðferð hófst á 14. eða 21. degi eftir fæðingu (sambærilegt við ungbarn, 1-3 ára). Beinbrot og snemmkomin dauði hjá rottum kom fram við skammta ≥ 30 mg/kg/sólarhring þegar meðferð hófst á 7. degi eftir fæðingu. Samkvæmt óbundnu AUC var útsetning við mörk um engin skaðleg áhrif (NOAEL) hjá ungum rottum sem fengu meðferð strax á 7. degi eftir fæðingu 0,3 föld útsetning hjá fullorðnum sjúklingum við 25 mg tvisvar á sólarhring, en minnkaður beinvöxtur og beinbrot komu fram við útsetningu sem var 1,5 föld og 13 föld útsetning hjá fullorðnum sjúklingum við 25 mg tvisvar á sólarhring, tilgreint í sömu röð. Áhrifin voru yfirleitt alvarlegri eftir því sem gjöf hófst fyrr eftir fæðingu. Fyrir utan beinproska voru áhrif ruxolitiníbs hjá ungum rottum svipuð og hjá fullorðnum rottum. Ungar rottur eru næmari fyrir eiturverkunum af völdum ruxolitiníbs en fullorðnar rottur.

Ruxolitinib dró úr fósturþyngd og jók tíðni fósturvísamissis eftir hreiðrun (post-implantation) í dýrarannsóknunum. Engin merki voru um vansköpunarvaldandi áhrif á fósturstigi hjá rottum og kanínum. Hins vegar var útsetningarhlutfall samanborið við stærsta klíníska skammt lítið og niðurstöðurnar hafa því takmarkað gildi hjá mönnum. Engin áhrif á frjósemi komu fram. Í rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu kom fram lítillenging á meðgöngutíma, færri bólfestustaðir og færri afkvæmi fæddust. Hjá afkvæmunum sást minnkuð meðalupphafsþyngd og skammtíma minnkun meðaltalsþyngdaraukningar. Hjá mjólkandi rottum skildust ruxolitinib og/eða umbrotsefni þess út í mjólk í þéttni sem var 13 falt hærri en þéttni í plasma hjá móðurinni. Ruxolitinib olli hvorki stökkbreytingum né litningabrenglun. Ruxolitinib var ekki krabbameinsvaldandi í Tg.rasH2 erfðabreyttum músalíkönum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINAR

6.1 Hjálparefni

Örkristallaður sellulósi
Magnesíumsterat
Vatnsfrí kísilkvoða
Natríumsterkju glycolat (tegund A)
Povidon K30
Hýdroxýprópýlsellulósi 300 til 600 cps
Mjólkursykurseinhýdrat

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/PCTFE/ál þynnupakkningar sem innihalda 14 eða 56 töflur eða fjölpakkningar sem innihalda 168 (3 pakkningar sem hver inniheldur 56) töflur

Ekki er víst að allar pakkningastærðir og gerðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

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

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

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23. ágúst 2012
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 24. apríl 2017

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA STAKPAKKNINGA

1. HEITI LYFS

Jakavi 5 mg töflur
ruxolitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 5 mg af ruxolitinibi (sem fosfat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykur.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Töflur

14 töflur

56 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Jakavi 5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA

1. HEITI LYFS

Jakavi 5 mg töflur
ruxolitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 5 mg af ruxolitinibi (sem fosfat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykur.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Töflur

Fjölpakking: 168 (3 pakkingar sem hver inniheldur 56) töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/773/006 168 töflur (3x56)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Jakavi 5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA

1. HEITI LYFS

Jakavi 5 mg töflur
ruxolitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 5 mg af ruxolitinibi (sem fosfat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykur.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Töflur

56 töflur. Hluti af fjölpakkingu. Má ekki selja stakan.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/773/006 168 töflur (3x56)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Jakavi 5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Jakavi 5 mg töflur
ruxolitinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Mánudagur
Þriðjudagur
Miðvikudagur
Fimmtudagur
Föstudagur
Laugardagur
Sunnudagur



UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA STAKPAKKNINGA

1. HEITI LYFS

Jakavi 10 mg töflur
ruxolitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 10 mg af ruxolitinibi (sem fosfat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykur.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Töflur

14 töflur

56 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/773/014

14 töflur

EU/1/12/773/015

56 töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Jakavi 10 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA

1. HEITI LYFS

Jakavi 10 mg töflur
ruxolitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 10 mg af ruxolitinibi (sem fosfat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykur.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Töflur

Fjölpaekning: 168 (3 paekningar sem hver inniheldur 56) töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/773/016 168 töflur (3x56)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Jakavi 10 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA

1. HEITI LYFS

Jakavi 10 mg töflur
ruxolitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 10 mg af ruxolitinibi (sem fosfat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykur.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Töflur

56 töflur. Hluti af fjölpakkingu. Má ekki selja stakan.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/773/016 168 töflur (3x56)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Jakavi 10 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Jakavi 10 mg töflur
ruxolitinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Mánudagur
Þriðjudagur
Miðvikudagur
Fimmtudagur
Föstudagur
Laugardagur
Sunnudagur



UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA STAKPAKKNINGA

1. HEITI LYFS

Jakavi 15 mg töflur
ruxolitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 15 mg af ruxolitinibi (sem fosfat).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur mjólkursykur.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Töflur

14 töflur

56 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/773/007

14 töflur

EU/1/12/773/008

56 töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Jakavi 15 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA

1. HEITI LYFS

Jakavi 15 mg töflur
ruxolitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 15 mg af ruxolitinibi (sem fosfat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykur.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Töflur

Fjölpaðkning: 168 (3 paðkningar sem hver inniheldur 56) töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/773/009 168 töflur (3x56)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Jakavi 15 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA

1. HEITI LYFS

Jakavi 15 mg töflur
ruxolitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 15 mg af ruxolitinibi (sem fosfat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykur.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Töflur

56 töflur. Hluti af fjölpakkingu. Má ekki selja stakan.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/773/009 168 töflur (3x56)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Jakavi 15 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Jakavi 15 mg töflur
ruxolitinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Mánudagur
Þriðjudagur
Miðvikudagur
Fimmtudagur
Föstudagur
Laugardagur
Sunnudagur



UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA STAKPAKKNINGA

1. HEITI LYFS

Jakavi 20 mg töflur
ruxolitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 20 mg af ruxolitinibi (sem fosfat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykur.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Töflur

14 töflur

56 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/773/010

14 töflur

EU/1/12/773/011

56 töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Jakavi 20 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA

1. HEITI LYFS

Jakavi 20 mg töflur
ruxolitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 20 mg af ruxolitinibi (sem fosfat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykur.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Töflur

Fjölpaðning: 168 (3 paðningar sem hver inniheldur 56) töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/773/012 168 töflur (3x56)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Jakavi 20 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA

1. HEITI LYFS

Jakavi 20 mg töflur
ruxolitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 20 mg af ruxolitinibi (sem fosfat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykur.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Töflur

56 töflur. Hluti af fjölpakksningu. Má ekki selja stakan.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/773/012 168 töflur (3x56)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Jakavi 20 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Jakavi 20 mg töflur
ruxolitinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Mánudagur
Þriðjudagur
Miðvikudagur
Fimmtudagur
Föstudagur
Laugardagur
Sunnudagur



B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Jakavi 5 mg töflur
Jakavi 10 mg töflur
Jakavi 15 mg töflur
Jakavi 20 mg töflur
ruxolitinib

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Jakavi og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Jakavi
3. Hvernig nota á Jakavi
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Jakavi
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Jakavi og við hverju það er notað

Jakavi inniheldur virka efnið ruxolitinib.

Jakavi er notað til meðferðar hjá fullorðnum með miltisstækkun eða einkenni sem tengjast beinmergstrefjun, sem er mjög sjaldgæft krabbamein í blóði.

Jakavi er einnig notað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði sem eru ónæmir fyrir eða þola ekki hydroxyurea.

Jakavi er einnig notað til meðferðar hjá sjúklingum 12 ára og eldri og fullorðnum með hýsilsótt. Til eru tvær gerðir hýsilsóttar: Hýsilsótt sem kemur snemma fram og kallast bráð hýsilsótt og kemur yfirleitt fram fljótt eftir ígræðslu og getur haft áhrif á húð, lifur og meltingarveg, og gerð sem kallast langvinn hýsilsótt sem kemur seinna fram, yfirleitt vikum eða mánuðum eftir ígræðslu. Langvinn hýsilsótt getur haft áhrif á næstum öll líffæri.

Hvernig Jakavi verkar

Miltisstækkun er eitt af einkennum beinmergstrefjunar. Beinmergstrefjun er sjúkdómur í beinmerg þar sem örvefur kemur í staðinn fyrir merginn. Óeðlilegi mergurinn getur ekki lengur myndað nóg af eðlilegum blóðkornum og það veldur því að miltað stækkar töluvert. Með því að hindra verkun ákveðinna ensíma (kallast Janus tengdir kínasar), getur Jakavi minnkað miltað hjá sjúklingum með beinmergstrefjun og dregið úr einkennum svo sem hita, nætursvita, beinverkjum og þyngdartapi hjá sjúklingum með beinmergstrefjun. Jakavi getur hjálpað til við að minnka hættu á alvarlegum fylgikvillum í blóði eða æðum.

Frumkomið rauðkornablæði er sjúkdómur í beinmerg, þar sem of mikið af rauðum blóðkornum myndast í beinmergnum. Blóðið verður þykkara vegna fjölgunar rauðu blóðkornanna. Jakavi getur dregið úr einkennunum, minnkað miltað og dregið úr magni rauðu blóðkornanna sem myndast hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði með því að hindra sértækt ensím sem kallast Janus tengdir kínasar (JAK1 og JAK2) og þar með hugsanlega dregið úr hættu á alvarlegum fylgikvillum í blóði eða æðum.

Hýsilsótt er fylgikvilli sem kemur fram eftir ígræðslu þegar ákveðnar frumur (T frumur) í gjafagræðlingnum (t.d. beinmerg) þekkja ekki hýsilfrumurnar/líffærin og ráðast á frumurnar/líffærin. Með því að hindra sértækt ensím sem kallast Janus tengdir kínasar (JAK1 og JAK2) dregur Jakavi úr einkennum bráðrar og langvinnrar hýsilsóttar sem leiðir til bættis ástands og eykur lífslíkur ígræddu frumnanna.

Ef þú hefur einhverjar spurningar um hvernig Jakavi verkar eða af hverju þér var ávísað þessu lyfi skaltu spyrja lækinn.

2. Áður en byrjað er að nota Jakavi

Fylgdu nákvæmlega öllum leiðbeiningum læknisins. Þær geta verið aðrar en þær almennu upplýsingar sem eru í þessum fylgiseðli.

Ekki má nota Jakavi

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir ruxolitinibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig skaltu láta lækinn vita, sem ákveður síðan hvort þú átt að hefja meðferð með Jakavi.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Jakavi er notað

- ef þú ert með sýkingu. Nauðsynlegt getur verið að meðhöndla sýkinguna áður en meðferð með Jakavi hefst. Mikilvægt er að þú látir lækinn vita ef þú hefur einhvern tímann fengið berkla eða ef þú hefur verið í náinni snertingu við einhvern sem er með eða hefur verið með berkla. Verið getur að lækningin framkvæmi prófanir til að sjá hvort þú ert með berkla eða einhverja aðra sýkingu. Mikilvægt er að þú segir læknum frá því ef þú hefur verið með lifrabólgu B.
- ef þú ert með nýrnasjúkdóm. Lækningin gæti þurft að ávísa annarri stærð af Jakavi skammti.
- ef þú ert með eða hefur verið með lifrarsjúkdóm. Lækningin gæti þurft að ávísa annarri stærð af Jakavi skammti.
- ef þú notar önnur lyf (sjá kaflann „Notkun annarra lyfja samhliða Jakavi“).
- ef þú hefur verið með berkla.
- ef þú hefur verið með krabbamein, sérstaklega húðkrabbamein.
- ef þú ert með eða hefur verið með hjartasjúkdóm.
- ef þú ert 65 ára eða eldri. Sjúklingar sem eru 65 ára eða eldri geta verið í aukinni hættu á að fá hjartasjúkdóma, meðal annars hjartaáfall og sumar tegundir krabbameins.
- ef þú reykir eða hefur reykt.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi meðan á meðferð með Jakavi stendur

- ef þú færð óvænta marbletti og/eða blæðingu, finnur fyrir óvenjulegri þreytu, mæði við líkamlegt álag eða í hvíld, húðin verður óvenjulega fól eða þú færð tíðar sýkingar (þetta eru einkenni blóðsjúkdóma).
- ef þú færð hita, kuldaþroll eða önnur einkenni sýkingar.
- ef þú færð langvarandi hósta með blóðlituðum uppgangi, hita, nætursvita og þyngdartapi (þetta geta verið einkenni berkla).
- ef þú hefur einhver eftirfarandi einkenna eða ef einhver nákominn þér tekur eftir því að þú hefur einhver þessara einkenna: Ringlun eða erfiðleika með hugsun, truflanir á jafnvægi eða erfiðleika með gang, klaufsku, erfiðleika með tal, minnkaðan styrk eða máttleysi í annarri hlið líkamans, þokusýn og/eða sjónmissi. Þetta geta verið einkenni alvarlegrar sýkingar í heila og lækurinn getur lagt til frekari rannsóknir og eftirfylgni.
- ef þú færð sársaukafull útbrot í húð ásamt blöðrum (þetta eru einkenni ristils).
- ef þú tekur eftir breytingum í húð. Þetta getur þurft að skoða nánar því greint hefur verið frá ákveðnum tegundum húðkrabbameins (ekki sortuæxlum).
- ef þú færð skyndilega mæði eða öndunarerfiðleika, verk fyrir brjósti eða verk í efri hluta baks, þrota í fótlegg eða handlegg, verk eða eymsli í fótlegg, eða roða eða breytingar á húðlit á fótlegg eða handlegg, því þetta geta verið einkenni blóðtappa í bláæðum.

Blóðrannsóknir

Áður en meðferð með Jakavi hefst mun lækurinn láta framkvæma blóðrannsókn til að ákvarða hvaða upphafsskammtur hentar þér best. Þú þarft á frekari blóðrannsóknnum að halda meðan á meðferð stendur, til þess að lækurinn geti fylgst með fjölda blóðfrumna (hvít blóðkorn, rauð blóðkorn og blóðflögur) í líkama þínum og metið hvernig þú svarar meðferðinni og hvort Jakavi hafi óæskileg áhrif á þessar frumur. Lækurinn gæti þurft að breyta skammtinum eða stöðva meðferðina. Lækurinn mun athuga vandlega hvort þú sért með einhver einkenni sýkingar áður en meðferð er hafin og meðan á meðferðinni með Jakavi stendur. Lækurinn mun einnig fylgjast reglulega með magni lípíða (fitu) í blóðinu.

Börn og unglingar

Þetta lyf er ekki ætlað börnum og unglungum yngri en 18 ára með beinmergstrefjun eða frumkomið rauðkornablæði því notkun þess hefur ekki verið rannsökuð hjá þessum aldurshóp.

Jakavi má nota hjá sjúklingum 12 ára og eldri við meðferð á hýsilsótt.

Notkun annarra lyfja samhliða Jakavi

Látið lækurinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Það er sérstaklega mikilvægt að þú látir vita ef þú notar eitthvert eftirtalinna lyfja sem innihalda eitthvert eftirtalinna virkra efna, því lækurinn gæti þurft að breyta skammtinum af Jakavi sem þú tekur.

Eftirfarandi getur aukið hættu á aukaverkunum af Jakavi:

- Sum lyf sem notuð eru við sýkingum. Þar með talið lyf sem notuð eru við sveppasýkingum (svo sem ketoconazol, itraconazol, posaconazol, fluconazol og voriconazol), lyf sem notuð eru við ákveðnum bakteríusýkingum (sýklalyf eins og clarithromycin, telithromycin, ciprofloxacin, eða erythromycin), lyf við veirusýkingum, þar með talið HIV sýkingu/alnæmi (svo sem amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), lyf við lifrabólgu C (boceprevir, telaprevir).
- Nefazodon, lyf við þunglyndi.
- Mibefradil eða diltiazem, lyf við háþrýstingi og langvinnri hjartaöng.
- Cimetidin, lyf við brjóstsviða.

Eftirfarandi getur dregið úr verkun Jakavi:

- Avasimib, lyf við hjartasjúkdómi.
- Fenytoin, carbamazepin eða fenobarbital og önnur flogaveikilyf sem notuð eru við flogum eða krampaköstum.
- Rifabutin eða rifampicin, lyf við berklum.
- Jóhannesarjurt (jónsmessurunni, St. John's wort, *Hypericum perforatum*), náttúruylf við þunglyndi.

Meðan á meðferð með Jakavi stendur skaltu aldrei byrja að nota nýtt lyf án þess að ráðfæra þig fyrst við lækinn sem ávísaði Jakavi. Þetta á við um lyfseðilsskyld lyf, lyf sem fengin eru án lyfseðils og náttúruylf eða óhefðbundin lyf.

Meðganga og brjóstgjöf

Ekki má nota Jakavi á meðgöngu. Ráðfærðu þig við lækinn um viðeigandi ráðstafanir til að koma í veg fyrir þungun meðan á meðferð með Jakavi stendur.

Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Jakavi stendur. Láttu lækinn vita ef þú ert með barn á brjósti.

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Ef þig sundlar eftir notkun Jakavi máttu ekki aka eða nota vélar.

Jakavi inniheldur laktósa og natríum

Jakavi inniheldur laktósa (mjólkursykur). Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Jakavi

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Skammtur Jakavi fer eftir fjölda blóðkorna hjá sjúklingnum. Lækinn lætur mæla blóðkornamagn í líkamanum og finnur út hvaða skammtur hentar þér best, sérstaklega ef þú ert með lifrar- eða nýrnasjúkdóm.

- Ráðlagður upphafsskammtur við beinmergstrefjun er 5 mg tvisvar á sólarhring, 10 mg tvisvar á sólarhring, 15 mg tvisvar á sólarhring eða 20 mg tvisvar á sólarhring, háð blóðflagnafjölda hvers og eins.
- Ráðlagður upphafsskammtur við frumkomnu rauðkornablæði og við hýsilsótt er 10 mg tvisvar á sólarhring.
- Hámarksskammtur er 25 mg tvisvar á sólarhring.

Lækinn mun alltaf segja þér nákvæmlega hversu margar Jakavi töflur þú átt að taka.

Meðan á meðferðinni stendur getur verið að lækinn ráðleggi þér að taka stærri eða minni skammt ef niðurstöður úr blóðrannsóknunum sýna að það sé nauðsynlegt, ef þú ert með lifrar- eða nýrnasjúkdóm eða ef þú þarft einnig að nota önnur tiltekin lyf.

Ef þú ert á skilunarmeðferð skaltu annaðhvort taka einn stakan skammt eða tvo aðskilda skammta af Jakavi, einungis daginn sem skilunin fer fram, eftir að skiluninni lýkur. Lækinn mun segja þér hvort þú átt að taka einn eða tvo skammta og hversu margar töflur þú átt að taka í hverjum skammti.

Þú átt að taka Jakavi á hverjum degi, á sama tíma dagsins, annaðhvort með mat eða ekki með mat.

Þú átt að halda áfram að taka Jakavi eins lengi og læknirinn segir til um. Þetta er langtímameðferð.

Læknirinn mun fylgjast reglulega með ástandi þínu til þess að ganga úr skugga um að meðferðin hafi tilætluð áhrif.

Ráðfærðu þig við lækninn eða lyfjafræðing ef þú ert með spurningar um hversu lengi á að nota Jakavi.

Ef þú færð ákveðnar aukaverkanir (t.d. raskanir á blóði), gæti læknirinn þurft að breyta Jakavi skammtinum sem þú tekur eða sagt þér að hætta tímabundið að nota Jakavi.

Ef notaður er stærri skammtur af Jakavi en mælt er fyrir um

Ef þú tekur fyrir slysi stærri skammt af Jakavi en læknirinn ávísaði skaltu tafarlaust hafa samband við lækninn eða lyfjafræðing.

Ef gleymist að nota Jakavi

Ef þú gleymir að taka Jakavi skaltu einfaldlega taka næsta skammt á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Jakavi

Ef þú gerir hlé á meðferðinni með Jakavi geta einkenni sem tengjast beinmergstrefjun eða frumkomnu rauðkornablæði komið aftur. Við hýsilsótt er mögulegt að minnka skammtinn eða stöðva meðferð með Jakavi ef þú svarar meðferðinni og læknirinn fylgist með ferlinu. Þess vegna skaltu ekki hætta að nota Jakavi eða breyta skammtinum nema ráðfæra þig við lækninn fyrst.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Flestar aukaverkanir Jakavi eru vægar eða í meðallagi slæmar og hverfa yfirleitt eftir nokkurra daga eða nokkurra vikna meðferð.

Beinmergstrefjun og frumkomið rauðkornablæði

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar

Leitaðu tafarlaust læknishjálpar áður en þú tekur næsta áætlaða skammt ef þú færð einhverja eftirfarandi alvarlega aukaverkun:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- sérhver merki um blæðingu í maga eða þörmum, svo sem svartar eða blóðlitaðar hægðir, eða blóðug uppköst
- óvænt marblettamyndun og/eða blæðing, óvenjuleg þreyta, mæði við áreynslu eða í hvíld, óvenjulega fól húð eða tíðar sýkingar (hugsanleg einkenni blóðsjúkdóma)
- sársaukafull útbrot með blöðrum (hugsanleg einkenni ristils (*herpes zoster*))
- hiti, kuldahrollur eða önnur einkenni sýkinga
- fá rauð blóðkorn (*blóðleysi*), fá hvít blóðkorn (*daufkyrningafæð*) eða fáar blóðflögur (*blóðflagnafæð*)

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- sérhver merki um blæðingu í heila, svo sem skyndileg breyting á meðvitund, þrálátur höfuðverkur, dofi, náladofi, mátleysi eða lömun

Aðrar aukaverkanir

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir eru m.a. þær sem taldar eru upp hér á eftir. Ef þú færð þessar aukaverkanir skaltu ráðfæra þig við lækinn eða lyfjafræðing.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- mikið magn kólesteróls eða fitu í blóði (*þríglýseríðahækkun í blóði*)
- óeðlilegar niðurstöður úr rannsóknum á lifrarstarfsemi
- sundl
- höfuðverkur
- þvagfærasýking
- þyngdaraukning
- hiti, hósti, erfiðleikar eða verkir við öndun, mäs, brjóstverkur við öndun (geta verið einkenni lungnabólgu)
- hár blóðþrýstingur (*háþrýstingur*), sem getur einnig verið örsök sundls og höfuðverks
- hægðatregða
- hátt gildi lípasa í blóði

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- fækkun allra þriggja tegunda blóðfrumna – rauðra blóðfrumna, hvítra blóðfrumna og blóðflagna (*blóðfrumnaþæð*)
- mikill vindgangur

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- berklar
- endurkoma lifrabólgu B sýkingar (sem getur valdið gulnun húðar og augna, dökkbrúnleitu þvagi, verk hægra megin í kvið, hita og ógleði eða uppköstum)

Hýsilsótt

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar

Leitaðu tafarlaust læknishjálpar áður en þú tekur næsta áætlaða skammt ef þú færð einhverja eftirfarandi alvarlega aukaverkun:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- hiti, verkur, roði og/eða öndunarerfiðleikar (hugsanleg einkenni stórfrumuveirusýkingar)
- hiti, verkur við þvaglát (hugsanlega einkenni þvagfærasýkingar)
- hraður hjartsláttur, hiti, rugl og hröð öndun (hugsanleg einkenni sýklasóttar sem er alvarlegt ástand sem er svörun við sýkingu sem veldur útbreiddri bólgu)
- þreyta, máttstol, fölvi (hugsanlega einkenni blóðleysis vegna fækkunar rauðra blóðkorna), tíðar sýkingar, hiti, hrollur, særindi í hálsi eða sár í munni vegna sýkinga (hugsanleg einkenni dauðkyrningafæðar vegna fækkunar hvítra blóðkorna), fyrirvaralausar blæðingar eða mar (hugsanleg einkenni vegna fækkunar blóðflagna)
- fækkun allra þriggja tegunda blóðkorna – rauðra blóðkorna, hvítra blóðkorna og blóðflagna (*blóðfrumnaþæð*)

Aðrar aukaverkanir

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir eru m.a. þær sem taldar eru upp hér á eftir. Ef þú færð þessar aukaverkanir skaltu ráðfæra þig við lækinn eða lyfjafræðing.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- hátt gildi kólesteróls
- höfuðverkur
- hár blóðþrýstingur
- hátt gildi lípasa í blóði
- óeðlileg blóðpróf sem geta bent til hugsanlegra skemmda á brisi (hækkaður amýlasi)
- ógleði
- óeðlilegar niðurstöður lifrarpófa
- aukin vöðvaensím í blóði sem getur bent til vöðvaskemmda og/eða vöðvaniðurbrots (aukinn kreatínínasi í blóði)
- aukið kreatínín í blóði, efni sem skilst venjulega út um nýru með þvagi sem getur þýtt að nýrun starfi ekki nógu vel (aukið kreatínín í blóði)

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- hiti, verkur, roði, og/eða öndunarerfiðleikar (hugsanleg einkenni BK veirusýkingar)
- þyngdaraukning
- hægðatregða

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Jakavi

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni eða þynnunni á eftir „EXP“.

Geymið við lægri hita en 30°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Jakavi inniheldur

- Virka innihaldsefnið í Jakavi er ruxolitínib.
- Hver 5 mg Jakavi tafla inniheldur 5 mg af ruxolitínibi.
- Hver 10 mg Jakavi tafla inniheldur 10 mg af ruxolitínibi.
- Hver 15 mg Jakavi tafla inniheldur 15 mg af ruxolitínibi.
- Hver 20 mg Jakavi tafla inniheldur 20 mg af ruxolitínibi.
- Önnur innihaldsefni eru: örkristölluð sellulósa, magnesíumsterat, vatnsfrí kísilkvoða, natríumsterkju glycolat, povidon, hýdroxýprópýlsellulósa, mjólkursykureinhýdrat.

Lýsing á útliti Jakavi og pakkningastærðir

Jakavi 5 mg töflur eru hvítar eða því sem næst hvítar, kringlóttar töflur með „NVR“ þrykkt í aðra hliðina og „L5“ þrykkt í hina hliðina.

Jakavi 10 mg töflur eru hvítar eða því sem næst hvítar, kringlóttar töflur með „NVR“ þrykkt í aðra

hliðina og „L10“ þrykkt í hina hliðina.

Jakavi 15 mg töflur eru hvítar eða því sem næst hvítar, sporöskjulaga töflur með „NVR“ þrykkt í aðra hliðina og „L15“ þrykkt í hina hliðina.

Jakavi 20 mg töflur eru hvítar eða því sem næst hvítar, ílangar töflur með „NVR“ þrykkt í aðra hliðina og „L20“ þrykkt í hina hliðina.

Jakavi töflur eru í þynnupakkningum sem innihalda 14 eða 56 töflur eða fjölpakkningum sem innihalda 168 (3 pakkningar sem hver inniheldur 56) töflur.

Ekki er víst að allar pakkningar séu markaðssettar hér á landi.

Markaðsleyfishafi

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Írland

Framleiðandi

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Spánn

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

90429 Nürnberg

Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>