

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ruxolitinib Orion 5 mg tabletter
Ruxolitinib Orion 10 mg tabletter
Ruxolitinib Orion 15 mg tabletter
Ruxolitinib Orion 20 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ruxolitinib Orion 5 mg tabletter:

Varje tablett innehåller 5 mg ruxolitinib (som hydroklorid).

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 67,9 mg laktos (som monohydrat).

Ruxolitinib Orion 10 mg tabletter:

Varje tablett innehåller 10 mg ruxolitinib (som hydroklorid).

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 135,8 mg laktos (som monohydrat).

Ruxolitinib Orion 15 mg tabletter:

Varje tablett innehåller 15 mg ruxolitinib (som hydroklorid).

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 203,7 mg laktos (som monohydrat).

Ruxolitinib Orion 20 mg tabletter:

Varje tablett innehåller 20 mg ruxolitinib (som hydroklorid).

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 271,6 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Ruxolitinib Orion 5 mg: Runda, konvexa, vita till nästan vita tabletter, cirka 7,5 mm i diameter, präglade med "MR" på ena sidan och "10" på den andra sidan.

Ruxolitinib Orion 10 mg: Runda, konvexa, vita till nästan vita tabletter, cirka 9,4 mm i diameter, präglade med "MR" på ena sidan och "11" på den andra sidan.

Ruxolitinib Orion 15 mg: Ovala, konvexa, vita till nästan vita tabletter, cirka 15,0 x 7,0 mm, präglade med "MR" på ena sidan och "12" på den andra sidan.

Ruxolitinib Orion 20 mg: Avlånga, konvexa, vita till nästan vita tabletter, cirka 16,5 x 7,5 mm, präglade med "MR" på ena sidan och "13" på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Myelofibros (MF)

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

Polycytemia vera (PV)

Ruxolitinib Orion är avsett för behandling av vuxna patienter med polycytemia vera, som är resistent eller intolerant mot hydroxiurea.

Transplantat-mot-värdsjukdom (GVHD)

Akut GVHD

Ruxolitinib Orion är avsett för behandling av vuxna och pediatrika patienter från 28 dagars ålder och äldre med akut GVHD, som har otillräckligt svar på kortikosteroider eller andra systemiska behandlingar (se avsnitt 5.1).

Kronisk GVHD

Ruxolitinib Orion är avsett för behandling av vuxna och pediatrika patienter från 6 månaders ålder och äldre med kronisk GVHD, som har otillräckligt svar på kortikosteroider eller andra systemiska behandlingar (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Ruxolitinib Orion ska endast sättas in av läkare med erfarenhet av administrering av cancerläkemedel.

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

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

Dosering

Startdos

Myelofibros (MF)

Den rekommenderade startdosen av Ruxolitinib Orion vid MF baseras på trombocytantal (se tabell 1):

Tabell 1 Startdoser vid myelofibros

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

Polycytemia vera (PV)

Rekommenderad startdos av Ruxolitinib Orion vid PV är 10 mg två gånger dagligen.

Transplantat-mot-värdsjukdom (GVHD)

Rekommenderad startdos av Ruxolitinib Orion vid akut och kronisk GVHD baseras på patientens ålder (se tabell 2 och 3):

Tabell 2 Startdos vid akut GVHD

Åldersgrupp	Startdos
Från 12 år och uppåt	10 mg två gånger dagligen
Från 6 år upp till yngre än 12 år	5 mg två gånger dagligen
Från 28 dagar upp till yngre än 6 år	8 mg/m ² två gånger dagligen

Tabell 3 Startdos vid kronisk GVHD

Åldersgrupp	Startdos
Från 12 år och uppåt	10 mg två gånger dagligen
Från 6 år upp till yngre än 12 år	5 mg två gånger dagligen
Från 6 månader upp till yngre än 6 år	8 mg/m ² två gånger dagligen

Dessa startdoser vid GVHD kan endast ges med Ruxolitinib Orion tabletter till patienter som kan svälja tabletter hela. För patienter som inte kan svälja tabletterna hela och för små barn finns andra läkemedelsformer med andra produktnamn tillgängliga som är mer lämpliga för administrering till dessa patientgrupper.

Ruxolitinib Orion kan läggas till kortikosteroider och/eller kalcineurinhämmare (CNI).

Dosändringar

Dosen kan titreras på basis av effekt och säkerhet.

Myelofibros och polycytemia vera

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

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

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

I syfte att undvika doseringsavbrott på grund av trombocytopeni ska dossänkning övervägas om trombocyttallet sjunker under behandlingen enligt tabell 4.

Tabell 4 Dosrekommendation för MF-patienter med trombocytopeni

	Dos vid tidpunkten för trombocytfall				
	25 mg två gånger dagligen	20 mg två gånger dagligen	15 mg två gånger dagligen	10 mg två gånger dagligen	5 mg två gånger dagligen
Trombocytal	Ny dos				
100 till <125x10 ⁹ /L	20 mg två gånger dagligen	15 mg två gånger dagligen	Ingen förändring	Ingen förändring	Ingen förändring
75 till <100x10 ⁹ /L	10 mg två gånger dagligen	10 mg två gånger dagligen	10 mg två gånger dagligen	Ingen förändring	Ingen förändring
50 till <75x10 ⁹ /L	5 mg två gånger dagligen	5 mg två gånger dagligen	5 mg två gånger dagligen	5 mg två gånger dagligen	Ingen förändring
Mindre än 50x10 ⁹ /L	Behandlings- avbrott	Behandlings- avbrott	Behandlings- avbrott	Behandlings- avbrott	Behandlings- avbrott

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

Transplantat-mot-värdsjukdom (GVHD)

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

Tabell 5 Doseringsrekommendationer under behandling med ruxolitinib för GVHD-patienter med trombocytopeni, neutropeni eller förhöjt totalbilirubin

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

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

När ruxolitinib administreras med starka CYP3A4-hämmare eller dubbla hämmare av CYP2C9 och CYP3A4-enzym (t.ex. flukonazol) ska enhetsdosen av ruxolitinib, som ska administreras två gånger dagligen, sänkas med cirka 50 % (se avsnitt 4.4 och 4.5). Samtidig användning av ruxolitinib med flukonazol i högre doser än 200 mg dagligen ska undvikas.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

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

Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 30 ml/min) ska den rekommenderade startdosen, baserad på trombocyttallet för MF-, PV- och GVHD-patienter, som ska administreras två gånger dagligen, sänkas med cirka 50 %. Patienten ska övervakas noga med avseende på säkerhet och effekt under behandling med ruxolitinib (se avsnitt 4.4).

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

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

Det finns inga data för GVHD-patienter med ESRD.

Nedsatt leverfunktion

Hos MF-patienter med leverfunktionsnedsättning av någon grad ska den rekommenderade startdosen, baserad på trombocyttälet, som ska administreras två gånger dagligen, sänkas med cirka 50 %. Efterföljande doser ska justeras på basis av noggrann övervakning av säkerhet och effekt. Den rekommenderade startdosen är 5 mg två gånger dagligen för PV-patienter. Dosen av ruxolitinib kan titreras för att minska risken för cytopeni (se avsnitt 4.4).

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

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

Äldre patienter (≥ 65 år)

Ingen ytterligare dosjustering rekommenderas för äldre patienter.

Pediatrisk population

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

Avbrytande av behandling

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

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

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

Administreringssätt

Ruxolitinib Orion tas peroralt, med eller utan mat.

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

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Graviditet och amning.

4.4 Varningar och försiktighet

Benmärgshämning

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

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

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

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

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

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

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

Infektioner

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

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

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

Herpes zoster

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

Progressiv multifokal leukoencefalopati

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

Blodfetsrubbningar/-förhöjningar

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

Allvarliga kardiovaskulära händelser (major adverse cardiac event, MACE)

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

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

Trombos

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

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

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

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

Andra primära maligniteter

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

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

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

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Startdosen av Ruxolitinib Orion ska sänkas hos patienter med grav njurfunktionsnedsättning. För patienter med terminal njursjukdom som står på hemodialys ska startdosen för MF-patienter baseras på trombocyttallet för MF-patienter, medan den rekommenderade startdosen är en engångsdos på 10 mg för PV-patienter (se avsnitt 4.2). Efterföljande doser (engångsdos på 20 mg eller två doser av 10 mg givet med 12 timmars mellanrum för MF-patienter; engångsdos på 10 mg eller två doser av 5 mg givet med 12 timmars mellanrum för PV-patienter) ska administreras endast på hemodialysdagar efter varje dialysbehandling. Ytterligare dosändringar ska göras under noggrann övervakning av säkerhet och effekt. Hos patienter med GVHD och gravt nedsatt njurfunktion ska startdosen av Ruxolitinib Orion sänkas med cirka 50 % (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

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

Om leverfunktionsnedsättning diagnostiseras under behandling med ruxolitinib ska fullständig blodkroppsräkning, inklusive differentialräkning av vita blodkroppar, göras minst varje till varannan vecka under de första 6 behandlingsveckorna med ruxolitinib och därefter, när leverfunktionen och blodkroppstalen har stabiliserats, på klinisk indikation.

Interaktioner

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

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

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

Utsättningseffekter

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

Hjälpämnen med känd effekt

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

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

Interaktioner som leder till dossänkning av ruxolitinib

CYP3A4-hämmare

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

Hos friska studiedeltagare ledde samtidig administrering av ruxolitinib (10 mg enkeldos) och en stark CYP3A4-hämmare, ketokonazol, till att C_{max} och AUC för ruxolitinib ökade med 33 % respektive 91 % jämfört med när ruxolitinib gavs ensamt. Vid samtidig administrering av ketokonazol ökade halveringstiden från 3,7 till 6,0 timmar.

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

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

Dubbla CYP2C9- och CYP3A4-hämmare

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

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

Enzyminducerare

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

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

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

Övriga interaktioner som ska anses påverka ruxolitinib

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

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

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

Effekter av ruxolitinib på andra läkemedel

Substanter som transporteras av P-glykoprotein eller andra transportproteiner

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användningen av ruxolitinib hos gravida kvinnor.

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

Fertila kvinnor/Antikonception

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Myelofibros

De oftast rapporterade biverkningarna var trombocytopeni och anemi.

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

Anemi, trombocytopeni och neutropeni är dosrelaterade effekter.

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

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

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

Polycytemia vera

De vanligaste rapporterade biverkningarna var anemi och förhöjt alaninaminotransferas.

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

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

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

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

Akut GVHD

De mest frekvent rapporterade biverkningarna i REACH2 (vuxna och ungdomar) var trombocytopeni, anemi, neutropeni, förhöjt alaninaminotransferas och förhöjt aspartataminotransferas. De mest frekvent rapporterade biverkningarna i den poolade gruppen pediatrika patienter (ungdomar i REACH2 och pediatrika patienter i REACH4) var anemi, neutropeni, förhöjt alaninaminotransferas, hyperkolesterolemi och trombocytopeni.

Hematologiska laboratorieavvikelser identifierade som biverkningar i REACH2 (vuxna och ungdomar) och i den poolade gruppen pediatrika patienter (REACH2 och REACH4) inkluderade trombocytopeni (85,2 % respektive 55,1 %), anemi (75,0 % respektive 70,8 %) och neutropeni (65,1 % respektive 70 %). Anemi av grad 3 rapporterades hos 47,7 % av patienterna i REACH2 och hos 45,8 % i den poolade gruppen pediatrika patienter. Trombocytopeni av grad 3 och 4 rapporterades hos 31,3 % respektive 47,7 % av patienterna i REACH2 och hos 14,6 % respektive 22,4 % i den poolade gruppen pediatrika patienter. Neutropeni av grad 3 och 4 rapporterades hos 17,9 % respektive 20,6 % av patienterna i REACH2 och hos 32,0 % respektive 22,0 % i den poolade gruppen pediatrika patienter.

De vanligaste icke-hematologiska biverkningarna i REACH2 (vuxna och ungdomar) och i den poolade gruppen pediatrika patienter (REACH2 och REACH4) var cytomegalovirus (CMV)-infektion (32,3 % respektive 31,4 %), sepsis (25,4 % respektive 9,8 %), urinvägsinfektioner (17,9 % respektive 9,8 %), hypertoni (13,4 % respektive 17,6 %) och illamående (16,4 % respektive 3,9 %).

De vanligaste icke-hematologiska laboratorieavvikelserna identifierade som biverkningar i REACH2 (vuxna och ungdomar) och i den poolade gruppen pediatrika patienter (REACH2 och REACH4) var förhöjt alaninaminotransferas (54,9 % respektive 63,3 %), förhöjt aspartataminotransferas (52,3 % respektive 50,0 %) och hyperkolesterolemi (49,2 % respektive 61,2 %). Majoriteten var av grad 1 och 2, dock rapporterades förhöjt alaninaminotransferas av grad 3 hos 17,6 % av patienterna i REACH2 och 27,3 % i den poolade gruppen pediatrika patienter.

Utsättning på grund av biverkningar, oavsett orsakssamband, observerades hos 29,4 % av patienterna i REACH2 och 21,6 % i den poolade gruppen pediatrika patienter.

Kronisk GVHD

De mest frekvent rapporterade biverkningarna i REACH3 (vuxna och ungdomar) var anemi, hyperkolesterolemi och förhöjt aspartataminotransferas. De mest frekvent rapporterade biverkningarna i den poolade gruppen pediatrika patienter (ungdomar i REACH3 och pediatrika patienter i REACH5) var neutropeni, hyperkolesterolemi och förhöjt alaninaminotransferas.

Hematologiska laboratorieavvikelser som identifierades som biverkningar i REACH3 (vuxna och ungdomar) och i den poolade gruppen pediatrika patienter (REACH3 och REACH5) var anemi (68,6 % respektive 49,1 %), neutropeni (36,2 % respektive 59,3 %) och trombocytopeni (34,4 % respektive 35,2 %). Anemi av grad 3 rapporterades hos 14,8 % av patienterna i REACH3 och 17,0 % i den poolade gruppen pediatrika patienter. Neutropeni av grad 3 och 4 rapporterades hos 9,5 % respektive 6,7 % av patienterna i REACH3 och hos 17,3 % och 11,1 % i den poolade gruppen pediatrika patienter. Trombocytopeni av grad 3 och 4 rapporterades hos 5,9 % respektive 10,7 % av vuxna och ungdomar i REACH3 och 7,7 % respektive 11,1 % i den poolade gruppen pediatrika patienter.

De vanligaste icke-hematologiska biverkningarna i REACH3 (vuxna och ungdomar) och i den poolade gruppen pediatrika patienter (REACH3 och REACH5) var hypertoni (15,0 % respektive 14,5 %) och huvudvärk (10,2 % respektive 18,2 %).

De vanligaste icke-hematologiska laboratorieavvikelserna som identifierades som biverkningar i REACH3 (vuxna och ungdomar) och i den poolade gruppen pediatrika patienter (REACH3 och REACH5) var hyperkolesterolemi (52,3 % respektive 54,9 %), förhöjt aspartataminotransferas (52,2 % respektive 45,5 %) och förhöjt alaninaminotransferas (43,1 % respektive 50,9 %). Majoriteten var av grad 1 och 2, dock rapporterades grad 3-avvikelser av förhöjt alaninaminotransferas (14,9 %) och förhöjt aspartataminotransferas (11,5 %) i den poolade gruppen pediatrika patienter.

Utsättning på grund av biverkningar, oavsett orsakssamband, observerades hos 18,1 % av patienterna i REACH3 och hos 14,5 % i den poolade gruppen pediatrika patienter.

Tabell över biverkningar

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

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

Säkerheten för ruxolitinib hos patienter med akut GVHD utvärderades i fas 3-studien REACH2 och i fas 2-studien REACH4. REACH2 omfattade data från 201 patienter ≥ 12 år som initialt randomiserades till ruxolitinib (n=152) och patienter som fick ruxolitinib efter övergång från den bästa tillgängliga behandlingsarmen (best available therapy, BAT) (n=49). Medianexponeringen på vilken frekvenskategorierna för biverkningar baserades var 8,9 veckor (intervall 0,3 till 66,1 veckor). I den poolade gruppen pediatrika patienter ≥ 2 år (6 patienter från REACH2 och 45 patienter från REACH4) var medianexponeringen 16,7 veckor (intervall 1,1 till 48,9 veckor).

Säkerheten för ruxolitinib hos patienter med kronisk GVHD utvärderades i fas 3-studien REACH3 och i fas 2-studien REACH5. REACH3 omfattade data från 226 patienter ≥ 12 år som initialt randomiserades till ruxolitinib (n=165) och patienter som fick ruxolitinib efter övergång från BAT (n=61). Medianexponeringen på vilken frekvenskategorierna för biverkningar baserades var 41,4 veckor (intervall 0,7 till 127,3 veckor). I den poolade gruppen pediatrika patienter ≥ 2 år (10 patienter från REACH3 och 45 patienter från REACH5) var medianexponeringen 57,1 veckor (intervall 2,1 till 155,4 veckor).

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

Biverkningar från kliniska studier vid MF och PV (tabell 6) och vid akut och kronisk GVHD (tabell 7) är förtecknade efter MedDRAs organsystemklass. Inom varje organsystem rangordnas biverkningarna efter frekvens med den oftast förekommande biverkningen först. Dessutom bygger frekvenskategorin för var och en av biverkningarna på följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 6 Frekvenskategori för biverkningar som rapporterades i fas 3-studierna vid MF och PV

Biverkning	Frekvenskategori för MF-patienter	Frekvenskategori för PV-patienter
Infektioner och infestationer		
Urinvägsinfektioner ^d	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Herpes zoster ^d	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Pneumoni	Mycket vanliga	Vanliga
Sepsis	Vanliga	Mindre vanliga
Tuberkulos	Mindre vanliga	Ingen känd ^e
HBV-reakivering	Ingen känd ^e	Mindre vanliga
Blodet och lymfsystemet^{a,d}		
Anemi ^a		
CTCAE-grad 4 ^c (< 65 g/L)	Mycket vanliga	Mindre vanliga

Biverkning	Frekvenskategori för MF-patienter	Frekvenskategori för PV-patienter
CTCAE-grad 3 ^c (<80 – 65 g/L)	Mycket vanliga	Vanliga
Alla CTCAE-grader ^c	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Trombocytopeni ^a		
CTCAE-grad 4 ^c (<25x10 ⁹ /L)	Vanliga	Mindre vanliga
CTCAE-grad 3 ^c (50 – 25x10 ⁹ /L)	Mycket vanliga	Vanliga
Alla CTCAE-grader ^c	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Neutropeni ^a		
CTCAE-grad 4 ^c (<0,5x10 ⁹ /L)	Vanliga	Mindre vanliga
CTCAE-grad 3 ^c (<1x10 ⁹ /L – 0,5x10 ⁹ /L)	Vanliga	Mindre vanliga
Alla CTCAE-grader ^c	Mycket vanliga	Vanliga
Pancytopeni ^{a,b}	Vanliga	Vanliga
Blödning (alla blödningar inklusive intrakraniell och gastrointestinal blödning, blåmärken och andra blödningar)	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Blåmärken	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Gastrointestinal blödning	Mycket vanliga	Vanliga
Intrakraniell blödning	Vanliga	Mindre vanliga
Andra blödningar (inklusive näsblod, blödning efter ingrepp och hematuri)	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Metabolism och nutrition		
Hyperkolesterolemi ^a Alla CTCAE-grader ^c	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hypertriglyceridemi ^a Alla CTCAE-grader ^c	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Viktökning	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Centrala och perifera nervsystemet		
Yrsel	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Huvudvärk	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Magtarmkanalen		
Förhöjt lipas, alla CTCAE-grader ^c	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Förstoppning	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Flatulens	Vanliga	Vanliga
Lever och gallvägar		
Förhöjt alaninaminotransferas ^a		
CTCAE-grad 3 ^c (>5x – 20 x ULN)	Vanliga	Vanliga
Alla CTCAE-grader ^c	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Förhöjt aspartataminotransferas ^a		
Alla CTCAE-grader ^c	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Blodkärl		
Hypertoni	Mycket vanliga	Mycket vanliga
^a Frekvensen baseras på nya eller försämrade laboratorieavvikelser jämfört med studiestart.		

Biverkning	Frekvenskategori för MF-patienter	Frekvenskategori för PV-patienter
^b	Pancytopeni definieras som hemoglobinnivå <100 g/L, trombocyttal <100x10 ⁹ /L och neutrofilantal <1,5x10 ⁹ /L (eller lågt antal vita blodkroppar av grad 2 om neutrofilantal saknas), samtidigt i samma laboratoriebedömning.	
^c	CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 3.0: grad 1=lindrig, grad 2=måttlig, grad 3=svår, grad 4=livshotande.	
^d	Dessa biverkningar diskuteras i texten.	
^e	Biverkningen härrör från erfarenhet efter marknadsgodkännandet.	

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

Tabell 7 Frekvenskategori för biverkningar som rapporterats i kliniska fas 3-studier med GVHD

	Akut GVHD (REACH2)	Akut GVHD (poolade pediatrika patienter)	Kronisk GVHD (REACH3)	Kronisk GVHD (poolade pediatrika patienter)
Biverkning	Frekvenskategori	Frekvenskategori	Frekvenskategori	Frekvenskategori
Infektioner och infestationer				
CMV-infektioner	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Vanliga	Vanliga
CTCAE ³ -grad ≥3	Mycket vanliga	Vanliga	Vanliga	N/A ⁵
Sepsis	Mycket vanliga	Vanliga	⁶	⁶
CTCAE-grad ≥3 ⁴	Mycket vanliga	Vanliga	⁶	⁶
Urinvägsinfektioner	Mycket vanliga	Vanliga	Vanliga	Vanliga
CTCAE-grad ≥3	Vanliga	Vanliga	Vanliga	Vanliga
BK-virusinfektioner	⁶	⁶	Vanliga	Vanliga
CTCAE-grad ≥3	⁶	⁶	Mindre vanliga	N/A ⁵
Blodet och lymfsystemet				
Trombocytopeni ¹	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
CTCAE-grad 3	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Vanliga	Vanliga
CTCAE-grad 4	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Anemi ¹	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
CTCAE-grad 3	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Neutropeni ¹	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
CTCAE-grad 3	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
CTCAE-grad 4	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Pancytopeni ^{1,2}	Mycket vanliga	Mycket vanliga	⁶	⁶
Metabolism och nutrition				
Hyperkolesterolemi ¹	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
CTCAE-grad 3	Vanliga	N/A ⁵	Vanliga	Vanliga
CTCAE-grad 4	Vanliga	N/A ⁵	Mindre vanliga	Vanliga
Viktökning	⁶	⁶	Vanliga	Vanliga
CTCAE-grad ≥3	⁶	⁶	N/A ⁵	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet				
Huvudvärk	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
CTCAE-grad ≥3	Mindre vanliga	N/A ⁵	Vanliga	Vanliga
Blodkärl				
Hypertoni	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
CTCAE-grad ≥3	Vanliga	Mycket vanliga	Vanliga	Vanliga

	Akut GVHD (REACH2)	Akut GVHD (poolade pediatriska patienter)	Kronisk GVHD (REACH3)	Kronisk GVHD (poolade pediatriska patienter)
Biverkning	Frekvenskategori	Frekvenskategori	Frekvenskategori	Frekvenskategori
Magtarmkanalen				
Förhöjt lipas ¹	– ⁶	– ⁶	Mycket vanliga	Mycket vanliga
CTCAE-grad 3	– ⁶	– ⁶	Vanliga	Vanliga
CTCAE-grad 4	– ⁶	– ⁶	Mindre vanliga	Vanliga
Förhöjt amylas ¹	– ⁶	– ⁶	Mycket vanliga	Mycket vanliga
CTCAE-grad 3	– ⁶	– ⁶	Vanliga	Vanliga
CTCAE-grad 4	– ⁶	– ⁶	Vanliga	N/A ⁵
Illamående	Mycket vanliga	Vanliga	– ⁶	– ⁶
CTCAE-grad ≥3	Mindre vanliga	N/A ⁵	– ⁶	– ⁶
Förstopning	– ⁶	– ⁶	Vanliga	Vanliga
CTCAE-grad ≥3	– ⁶	– ⁶	N/A ⁵	N/A ⁵
Lever och gallvägar				
Förhöjt alaninaminotransferas ¹	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
CTCAE-grad 3	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
CTCAE-grad 4	Vanliga	N/A ⁵	Mindre vanliga	Vanliga
Förhöjt aspartatamino- transferas ¹	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
CTCAE-grad 3	Vanliga	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
CTCAE-grad 4	N/A ⁵	N/A ⁵	Mindre vanliga	N/A ⁵
Muskuloskeletala systemet och bindväv				
Förhöjt blod- kreatinfosfokinas ¹	– ⁶	– ⁶	Mycket vanliga	Mycket vanliga
CTCAE-grad 3	– ⁶	– ⁶	Vanliga	N/A ⁵
CTCAE-grad 4	– ⁶	– ⁶	Vanliga	N/A ⁵
Njurar och urinvägar				
Förhöjt blodkreatinin ¹	– ⁶	– ⁶	Mycket vanliga	Vanliga
CTCAE-grad 3	– ⁶	– ⁶	Vanliga	N/A ⁵
CTCAE-grad 4	– ⁶	– ⁶	N/A ⁵	N/A ⁵
¹ Frekvensen baseras på nya eller försämrade laboratorieavvikelser jämfört med studiestart. ² Pancytopeni definieras som hemoglobinnivå <100 g/L, trombocyttal <100x10 ⁹ /L och neutrofilantal <1,5x10 ⁹ /L (eller lågt antal vita blodkroppar av grad 2 om neutrofilantal saknas), samtidigt i samma laboratoriebedömning. ³ CTCAE Version 4.03. ⁴ Sepsis grad ≥3 inkluderar 20 (10 %) händelser av grad 5 i REACH2. Inga händelser av grad 5 inträffade i den poolade gruppen pediatriska patienter. ⁵ N/A (Ej tillämpligt): inga fall rapporterade. ⁶ "–": inte någon identifierad biverkning vid denna indikation.				

Beskrivning av valda biverkningar

Anemi

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

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

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

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

I fas 3-studierna för akut (REACH2) och kronisk (REACH3) GVHD rapporterades anemi (alla grader) hos 75,0 % respektive 68,6 % av patienterna. CTCAE-grad 3 rapporterades hos 47,7 % respektive 14,8 % av patienterna. Hos pediatrika patienter med akut och kronisk GVHD rapporterades anemi (alla grader) hos 70,8 % respektive 49,1 % av patienterna, CTCAE-grad 3 rapporterades hos 45,8 % respektive 17,0 % av patienterna.

Trombocytopeni

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

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

I fas 3-studien med akut GVHD (REACH2) observerades trombocytopeni av grad 3 och 4 hos 31,3 % respektive 47,7 % av patienterna. I fas 3-studien med kronisk GVHD (REACH3) var trombocytopeni av grad 3 och 4 lägre (5,9 % respektive 10,7 %) än vid akut GVHD. Frekvensen av trombocytopeni grad 3 (14,6 %) och grad 4 (22,4 %) hos pediatrika patienter med akut GVHD var lägre än i REACH2. Hos pediatrika patienter med kronisk GVHD var trombocytopeni grad 3 och 4 lägre (7,7 % respektive 11,1 %) än hos pediatrika patienter med akut GVHD.

Neutropeni

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

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

I fas 3-studien med akut GVHD (REACH2) observerades neutropeni av grad 3 och 4 hos 17,9 % respektive 20,6 % av patienterna. I fas 3-studien med kronisk GVHD (REACH3) var neutropeni av grad 3 och 4 lägre (9,5 % respektive 6,7 %) än vid akut GVHD. Hos pediatrika patienter var frekvensen av neutropeni grad 3 och 4 32,0 % respektive 22,0 % vid akut GVHD och 17,3 % respektive 11,1 % vid kronisk GVHD.

Blödning

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

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

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

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

Under den jämförande perioden av fas 3-studien med akut GVHD (REACH2) rapporterades blödningshändelser hos 25,0 % och 22,0 % av patienterna i ruxolitinib- respektive BAT-armarna. Undergrupperna av blödningshändelser var i allmänhet lika mellan behandlingsarmarna: blåmärken (5,9 % i ruxolitinib- mot 6,7 % i BAT-armen), gastrointestinala händelser (9,2 % mot 6,7 %) och andra blödningar (13,2 % mot 10,7 %). Intrakraniella blödningar rapporterades hos 0,7 % av patienterna i BAT-armen och hos inga patienter i ruxolitinibarmen. Hos pediatrika patienter var frekvensen blödningshändelser 23,5 %. Händelser som rapporterades hos ≥ 5 % av patienterna var hemorragisk cystit och epistaxis (5,9 % vardera). Inga intrakraniella blödningar rapporterades hos pediatrika patienter.

Under jämförelseperioden för fas 3-studien med kronisk GVHD (REACH3) rapporterades blödningshändelser hos 11,5 % och 14,6 % av patienterna i ruxolitinib- respektive BAT-armarna. Undergrupperna av blödningshändelser var generellt lika mellan behandlingsarmarna: blåmärken (4,2 % i ruxolitinib- mot 2,5 % i BAT-armen), gastrointestinala händelser (1,2 % mot 3,2 %) och andra blödningar (6,7 % mot 10,1 %). Hos pediatrika patienter var frekvensen blödningshändelser

9,1 %. Rapporterade händelser var epistaxis, hematochezi, hematoma, postprocedural blödning samt hudblödning (1,8 % vardera). Inga intrakraniella blödningar rapporterades hos patienter med kronisk GVHD.

Infektioner

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

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

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

Under *jämförelseperioden* i fas 3-studien med akut GVHD (REACH2) rapporterades urinvägsinfektioner hos 9,9 % (grad ≥ 3 ; 3,3 %) av patienterna i ruxolitinibarmen jämfört med 10,7 % (grad ≥ 3 ; 6,0 %) i BAT-armen. CMV-infektioner rapporterades hos 28,3 % (grad ≥ 3 ; 9,3 %) av patienterna i ruxolitinibarmen jämfört med 24,0 % (grad ≥ 3 ; 10,0 %) i BAT-armen. Sepsishändelser rapporterades hos 12,5 % (grad ≥ 3 ; 11,1 %) av patienterna i ruxolitinibarmen jämfört med 8,7 % (grad ≥ 3 ; 6,0 %) i BAT-armen. BK-virusinfektion rapporterades endast i ruxolitinibarmen hos 3 patienter med en händelse av grad 3. Under *utökad uppföljning* av patienter behandlade med ruxolitinib, rapporterades urinvägsinfektioner hos 17,9 % (grad ≥ 3 ; 6,5 %) av patienterna och CMV-infektioner rapporterades hos 32,3 % (grad ≥ 3 ; 11,4 %) av patienterna. CMV-infektion med organinblandning sågs hos mycket få patienter; CMV-kolit, CMV-enterit och CMV-gastrointestinal infektion oavsett grad rapporterades hos fyra, två respektive en patient. Sepsishändelser, inklusive septisk chock, oavsett grad rapporterades hos 25,4 % (grad ≥ 3 ; 21,9 %) av patienterna. Urinvägsinfektioner och sepsis rapporterades med lägre frekvens hos pediatrika patienter med akut GVHD (9,8 % vardera) än hos vuxna patienter och ungdomar. CMV-infektioner rapporterades hos 31,4 % av de pediatrika patienterna (grad 3; 5,9 %).

Under *jämförelseperioden* i fas 3-studien med kronisk GVHD (REACH3) rapporterades urinvägsinfektioner hos 8,5 % (grad ≥ 3 ; 1,2 %) av patienterna i ruxolitinibarmen jämfört med 6,3 % (grad ≥ 3 ; 1,3 %) i BAT-armen. BK-virusinfektion rapporterades hos 5,5 % (grad ≥ 3 ; 0,6 %) av patienterna i ruxolitinibarmen jämfört med 1,3 % i BAT-armen. CMV-infektioner rapporterades hos 9,1 % (grad ≥ 3 ; 1,8 %) av patienterna i ruxolitinibarmen jämfört med 10,8 % (grad ≥ 3 ; 1,9 %) i BAT-armen. Sepsishändelser rapporterades hos 2,4 % (grad ≥ 3 ; 2,4 %) av patienterna i ruxolitinibarmen jämfört med 6,3 % (grad ≥ 3 ; 5,7 %) i BAT-armen. Under *utökad uppföljning* av patienter behandlade med ruxolitinib, rapporterades urinvägsinfektioner och BK-virusinfektioner hos 9,3 % (grad ≥ 3 ; 1,3 %) respektive 4,9 % (grad ≥ 3 ; 0,4 %) av patienterna. CMV-infektioner och sepsishändelser rapporterades hos 8,8 % (grad ≥ 3 ; 1,3 %) respektive 3,5 % (grad ≥ 3 ; 3,5 %) av patienterna. Hos pediatrika patienter med kronisk GVHD rapporterades urinvägsinfektioner hos 5,5 % (grad 3; 1,8 %) och BK-virusinfektion rapporterades hos 1,8 % (ingen av grad ≥ 3). CMV-infektioner inträffade hos 7,3 % av patienterna (ingen av grad ≥ 3).

Förhöjt lipas

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

förhöjning i grad 3 och grad 4 av lipasvärden. Inga simultana tecken och symtom på pankreatit med förhöjda lipasvärden rapporterades hos dessa patienter.

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

Under *jämförelseperioden* i fas 3-studien med akut GVHD (REACH2) rapporterades nya eller försämrade lipasvärden hos 19,7 % av patienterna i ruxolitinibarmen jämfört med 12,5 % i BAT-armen; motsvarande ökning i grad 3 (3,1 % mot 5,1 %) och grad 4 (0 % mot 0,8 %) var likartade. Under *utökad uppföljning* av patienter behandlade med ruxolitinib rapporterades ökade lipasvärden hos 32,2 % av patienterna; grad 3 och 4 rapporterades hos 8,7 % respektive 2,2 % av patienterna. Förhöjda lipasvärden rapporterades hos 20,4 % av de pediatrika patienterna (grad 3 hos 8,5 % och grad 4 hos 4,1 %).

Under *jämförelseperioden* i fas 3-studien med kronisk GVHD (REACH3) rapporterades nya eller försämrade lipasvärden hos 32,1 % av patienterna i ruxolitinibarmen jämfört med 23,5 % i BAT-armen; motsvarande ökning i grad 3 (10,6 % mot 6,2 %) och grad 4 (0,6 % mot 0 %) var likartade. Under *utökad uppföljning* av patienter som behandlats med ruxolitinib rapporterades ökade lipasvärden hos 35,9 % av patienterna; grad 3 och 4 observerades hos 9,5 % respektive 0,4 % av patienterna. Förhöjda lipasvärden rapporterades med lägre frekvens hos de pediatrika patienterna (20,4 %, grad 3 hos 3,8 % och grad 4 1,9 %).

Ökat systoliskt blodtryck

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

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

Särskilda populationer

Pediatrika patienter

Totalt 106 patienter i åldern 2 till <18 år med GVHD analyserades med avseende på säkerhet: 51 patienter (45 patienter i REACH4 och 6 patienter i REACH2) i studier av akut GVHD och 55 patienter (45 patienter i REACH5 och 10 patienter i REACH3) i studier av kronisk GVHD. Säkerhetsprofilen hos pediatrika patienter som behandlades med ruxolitinib liknade den hos vuxna patienter.

Äldre

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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

Hemodialys förväntas inte öka elimineringen av ruxolitinib.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, Janus-associerat kinas (JAK)-hämmare, ATC-kod: L01EJ01

Verkningsmekanism

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

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

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

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

Farmakodynamisk effekt

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

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

Myelofibros

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

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

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

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

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

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

Tabell 8 Procentandel patienter med ≥ 35 % minskning av mjältens volym från baslinjen vid vecka 24 i COMFORT-I och vid vecka 42 i COMFORT-II (ITT)

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

En signifikant större andel patienter i ruxolitinib-gruppen uppnådde ≥ 35 % minskning av mjältens volym (tabell 8) från baslinjen oavsett förekomst eller frånvaro av JAK2V617F-mutation (tabell 9) och sjukdomssubtyp (primär MF, post-polycytemia vera-MF eller post-essentiell trombocytemi-MF).

Tabell 9 Procentandel patienter med ≥ 35 % minskning av mjältens volym från baslinjen avseende JAK-mutationsstatus (säkerhetsgrupper)

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

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

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

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

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

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

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

Polycytemia vera

En randomiserad, öppen, aktivt kontrollerad fas 3-studie (RESPONSE), genomfördes på 222 patienter med PV, som var resistent eller intolerant mot hydroxiurea, som definierats i publicerade kriterier från den internationella arbetsgruppen Europeiska LeukemiaNet (ELN). 110 patienter randomiserades till ruxolitinibarmen och 112 patienter till BAT-armen. Startdosen av ruxolitinib var 10 mg två gånger dagligen. Dosererna justerades sedan hos enskilda patienter baserat på tolerans och effekt med en

maximal dos på 25 mg två gånger dagligen. BAT valdes av prövaren på en patient-för-patientbasis och inkluderade hydroxiurea (59,5 %), interferon/peglyerat interferon (11,7 %), anagrelid (7,2 %), pipobroman (1,8 %) och observation (15,3 %).

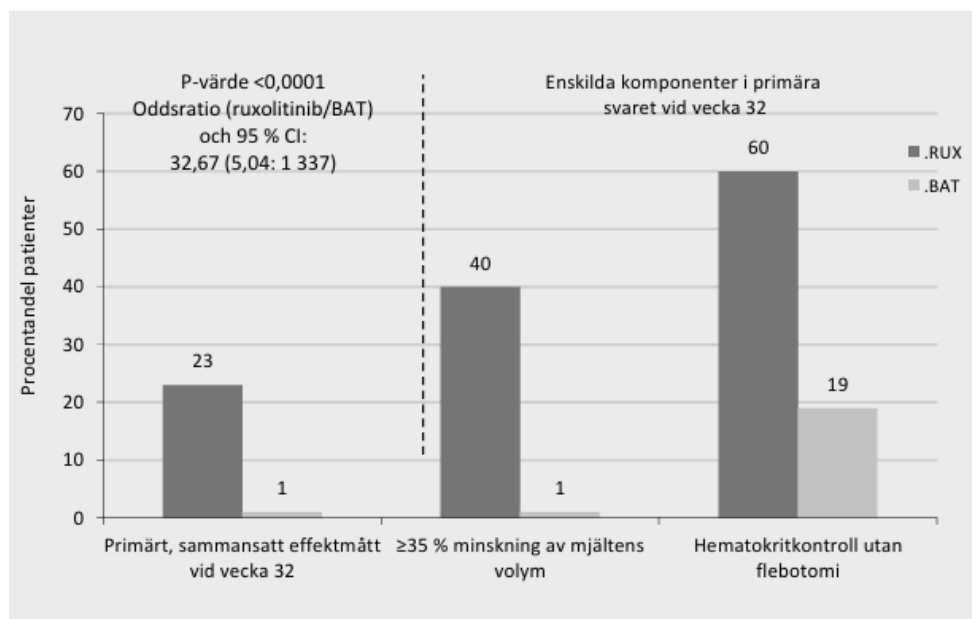
Baslinjedemografi och sjukdomskaraktäristika var jämförbara mellan de två behandlingsarmarna. Medianåldern var 60 år (intervall 33-90 år). Patienter i ruxolitinibarmen hade PV-diagnos under en mediantid på 8,2 år och hade tidigare fått hydroxiurea under en mediantid på cirka 3 år. De flesta patienter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

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

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

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

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



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

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

Ytterligare analyser från RESPONSE-studien för att utvärdera varaktig respons genomfördes vid vecka 80 och vecka 256 efter randomisering. Av 25 patienter som hade uppnått primärt svar vid vecka 32 hade 3 patienter försämrats vid vecka 80 och 6 patienter under vecka 256. Sannolikheten att ha bibehållit ett svar från vecka 32 upp till vecka 80 respektive vecka 256 var 92 % respektive 74 % (se tabell 10).

Tabell 10 Varaktighet av primärt svar i RESPONSE-studien

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

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

Transplantat-mot-värdsjukdom (GVHD)

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

Akut GVHD

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

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

Förutom ruxolitinib eller BAT kunde patienter ha fått rutinmässig stödjande vård efter allogen stamcellstransplantation, inkluderande antiinfektionsläkemedel och transfusionsstöd. Ruxolitinib lades till vid fortsatt användning av kortikosteroider och/eller kalcineurinhämmare (CNI) såsom ciklosporin eller takrolimus och/eller topikala eller inhaleda kortikosteroidterapi enligt institutionella riktlinjer.

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

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

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

Nedtrappning av ruxolitinib tillåts efter besöket dag 56 för patienter med behandlingsvar.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Övergripande resultat presenteras i tabell 11.

Tabell 11 Total svarsfrekvens vid dag 28 i REACH2

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

Studien uppfyllde det sekundära effektmåttet baserat på den primära dataanalysen. Varaktig ORR dag 56 var 39,6 % (95 % CI: 31,8; 47,8) i ruxolitinibarmen och 21,9 % (95 % CI: 15,7; 29,3) i BAT-armen. Det fanns en statistiskt signifikant skillnad mellan de två behandlingsarmarna (OR: 2,38; 95 % CI: 1,43; 3,94; p=0,0007). Andelen patienter med CR var 26,6 % i ruxolitinibarmen jämfört med 16,1 % i BAT-armen. Totalt gick 49 patienter (31,6 %) som ursprungligen randomiserades till BAT-armen över till ruxolitinibarmen.

Kronisk GVHD

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

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

Förutom ruxolitinib eller BAT kunde patienter ha fått rutinmässig stödjande vård efter allogen stamcellstransplantation, inkluderande antiinfektionsläkemedel och transfusionsstöd. Fortsatt användning av kortikosteroider och CNI såsom ciklosporin eller takrolimus och topikala eller inhaleda kortikosteroidterapier var tillåtna enligt institutionella riktlinjer.

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

Patienter på BAT kunde gå över till ruxolitinib på dag 169 och därefter på grund av sjukdomsprogression, blandat svar eller oförändrat svar, på grund av toxicitet för BAT eller på grund av förvärrad kronisk GVHD.

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

Nedtrappning av ruxolitinib var tillåten efter besöket vid dag 169.

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

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

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

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

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

Det primära effektmåttet var ORR på dag 169, definierat som andelen patienter i varje arm med en CR eller en PR utan krav på ytterligare systemiska terapier för en tidigare progression, blandat svar eller uteblivet svar baserat på provarens bedömning enligt National Institutes of Health (NIH) kriterier.

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

REACH3 uppfyllde sitt primära mål. Vid tidpunkten för primär analys (databrytpunkt: 8 maj 2020) var ORR vid vecka 24 högre i ruxolitinibarmen (49,7 %) jämfört med BAT-armen (25,6 %). Det fanns en statistiskt signifikant skillnad mellan behandlingsarmarna (stratifierat Cochrane-Mantel-Haenszel-test $p < 0,0001$, tvåsidigt, OR: 2,99; 95 % CI: 1,86; 4,80). Resultaten presenteras i tabell 12.

Bland de som inte svarade vid dag 169 i ruxolitinib- och BAT-armarna hade 2,4 % respektive 12,8 % sjukdomsprogression.

Tabell 12 Total svarsfrekvens vid dag 169 i REACH3

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

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

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet som innehåller ruxolitinib för alla grupper av den pediatrika populationen för

behandlingen av MF och PV. Hos pediatrika patienter över 2 år med GVHD stöds säkerheten och effekten av ruxolitinib av belägg från de randomiserade fas 3-studierna REACH2 och REACH3 och från de öppna, enarmade fas 2-studierna REACH4 och REACH5 (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2). Den enarmade designen isolerar inte ruxolitinibs bidrag till den totala effekten.

Akut GVHD

I REACH4 behandlades 45 pediatrika patienter med akut GVHD av grad 2 till grad 4 med ruxolitinib och kortikosteroider +/- CNI för att utvärdera säkerheten, effekten och farmakokinetiken hos ruxolitinib. Patienterna rekryterades till 4 grupper beroende på ålder (grupp 1 [≥ 12 år till < 18 år, N=18], grupp 2 [≥ 6 år till < 12 år, N=12], grupp 3 [≥ 2 år till < 6 år, N=15] och grupp 4 [≥ 28 dagar till < 2 år, N=0]). De doser som användes var 10 mg två gånger dagligen för grupp 1, 5 mg två gånger dagligen för grupp 2 och 4 mg/m² två gånger dagligen för grupp 3 och patienterna behandlades i 24 veckor eller tills läkemedlet sattes ut. Ruxolitinib administrerades antingen som 5 mg-tablett eller som kapsel/oral lösning till pediatrika patienter < 12 år.

De rekryterade patienterna hade antingen steroidrefraktär sjukdom eller var behandlingsnaiva. Patienterna bedömdes som steroidrefraktära i enlighet med institutionella kriterier eller läkarens bedömning om inga sådana kriterier fanns, och högst en tidigare systemisk behandling mot akut GVHD i tillägg till kortikosteroider var tillåten. Patienterna bedömdes som behandlingsnaiva om de inte hade fått någon tidigare systemisk behandling mot akut GVHD (undantaget högst 72 timmars tidigare systemisk kortikosteroidbehandling med metylprednisolon eller motsvarande efter debuten av akut GVHD). Förutom ruxolitinib behandlades patienterna med systemiska kortikosteroider och/eller CNI (ciklosporin eller takrolimus), och även topikala kortikosteroider var tillåtna enligt institutionella riktlinjer. I REACH4 behandlades 40 patienter (88,9 %) samtidigt med CNI. Patienterna kunde också ha fått rutinmässig stödjande vård efter allogen stamcellstransplantation, inklusive antiinfektionsläkemedel och transfusionsstöd. Ruxolitinib skulle sättas ut om patienten inte svarat på behandlingen mot akut GVHD dag 28.

Nedtrappning av ruxolitinib var tillåten efter besöket dag 56.

Av patienterna var 62,2 % (n=28) män och 37,8 % (n=17) kvinnor. 27 patienter (60,0 %) hade en underliggande malignitet, vanligast var leukemi (26 patienter, 57,8 %). Av de 45 pediatrika patienterna som deltog i REACH4 hade 13 (28,9 %) behandlingsnaiv akut GVHD och 32 (71,1 %) hade steroidrefraktär akut GVHD. Vid baslinjen hade 64,4 % av patienterna GVHD grad 2, 26,7 % hade grad 3 och 8,9 % hade grad 4.

Total svarsfrekvens (ORR) dag 28 (primärt effektmått) i REACH4 var 84,4 % (90 % CI: 72,8; 92,5) hos samtliga patienter, med CR hos 48,9 % och PR hos 35,6 % av patienterna. I förhållande till status före behandling var ORR dag 28 90,6 % hos steroidrefraktära (SR) patienter.

Frekvensen varaktig ORR dag 56 (viktigt sekundärt effektmått) uppmätt som andelen patienter som uppnått CR eller PR dag 28 och hos vilka CR eller PR kvarstod dag 56) var 66,7 % hos samtliga patienter i REACH4, och 68,8 % hos steroidrefraktära patienter.

Kronisk GVHD

I REACH5 behandlades 45 pediatrika patienter med måttlig eller svår kronisk GVHD med ruxolitinib och kortikosteroider +/- CNI för att utvärdera säkerheten, effekten och farmakokinetiken hos ruxolitinib. Patienterna rekryterades till 4 grupper beroende på ålder (grupp 1 [≥ 12 år till < 18 år, N=22], grupp 2 [≥ 6 år till < 12 år, N=16], grupp 3 [≥ 2 år till < 6 år, N=7] och grupp 4 [≥ 28 dagar till < 2 år, N=0]). De doser som användes var 10 mg två gånger dagligen för grupp 1, 5 mg två gånger dagligen för grupp 2 och 4 mg/m² två gånger dagligen för grupp 3 och patienterna behandlades i 39 cykler/156 veckor eller tills läkemedlet sattes ut. Ruxolitinib administrerades antingen som 5 mg-tablett eller som oral lösning till pediatrika patienter < 12 år.

De rekryterade patienterna hade antingen steroidrefraktär sjukdom eller var behandlingsnaiva. Patienterna bedömdes som steroidrefraktära enligt institutionella kriterier eller läkarens bedömning om inga sådana kriterier fanns, och högst en tidigare systemisk behandling mot kronisk GVHD i tillägg till kortikosteroider var tillåten. Patienterna bedömdes som behandlingsnaiva om de inte hade fått någon tidigare systemisk behandling mot kronisk GVHD (undantaget högst 72 timmars tidigare systemisk kortikosteroidbehandling med metylprednisolon eller motsvarande efter debuten av kronisk GVHD). Förutom ruxolitinib fortsatte patienterna behandlas med systemiska kortikosteroider och/eller CNI (ciklosporin eller takrolimus), och även topikala kortikosteroider var tillåtna enligt institutionens riktlinjer. I REACH5 behandlades 23 patienter (51,1 %) samtidigt med CNI. Patienterna kunde också ha fått rutinmässig stödjande vård efter allogen stamcellstransplantation, inklusive antiinfektionsläkemedel och transfusionsstöd. Ruxolitinib skulle sättas ut om patienten inte svarat på behandlingen mot kronisk GVHD dag 169.

Nedtrappning av ruxolitinib var tillåten efter besöket dag 169.

Av patienterna var 64,4 % (n=29) män och 35,6 % (n=16) kvinnor. 30 patienter (66,7 %) hade tidigare genomgått transplantation eller hade en underliggande malignitet, vanligast var leukemi (27 patienter, 60 %).

Av de 45 pediatrika patienterna som deltog i REACH5 var 17 (37,8 %) behandlingsnaiva kroniska GVHD-patienter och 28 (62,2 %) var steroidrefraktära kroniska GVHD-patienter. Sjukdomen var allvarlig hos 62,2 % av patienterna och måttlig hos 37,8 % av patienterna. 31 patienter (68,9 %) hade hudengagemang, 18 (40 %) hade engagemang i munhålan och 14 (31,1 %) hade lungengagemang.

ORR dag 169 (primärt effektmått) i REACH5 var 40 % (90 % CI: 27,7; 53,3) hos alla pediatrika patienter, och 39,3 % hos steroidrefraktära patienter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

Den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady state är ca 75 liter hos MF- och PV-patienter, 67,5 liter hos ungdomar och vuxna med akut GVHD och 60,9 liter hos ungdomar och vuxna med kronisk GVHD. Genomsnittlig distributionsvolym vid steady state är cirka 30 liter hos pediatrika patienter med akut eller kronisk GVHD och en kroppsytta (BSA) under 1 m². Vid kliniskt relevanta koncentrationer av ruxolitinib är bindningen till plasmaproteiner *in vitro* cirka 97 %, främst till albumin. En studie med helkroppsaautoradiografi på råttor har visat att ruxolitinib inte penetrerar blod-hjärnbarriären.

Metabolism

Ruxolitinib metaboliseras huvudsakligen av CYP3A4 (>50 %), med ytterligare bidrag från CYP2C9. Modersubstansen är den dominerande formen i human plasma och svarar för cirka 60 % av det läkemedelsrelaterade materialet i cirkulationen. Två aktiva huvudmetaboliter återfinns i plasma, vilka representerade 25 % respektive 11 % av AUC för modersubstansen. Dessa metaboliter har 20-50 % av

moderssubstansens JAK-relaterade farmakologiska aktivitet. Totalsumman av alla aktiva metaboliter bidrar till 18 % av ruxolitinibs totala farmakodynamik. Vid kliniskt relevanta koncentrationer hämmar ruxolitinib inte CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4 och är inte en potent inducerare av CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4 baserat på studier *in vitro*. Data från *in vitro* tyder på att ruxolitinib kan hämma P-gp och BCRP.

Eliminering

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

Linjäritet/icke-linjäritet

Dosproportionaliteten visades i studier med enkeldos och multipla doser.

Särskilda populationer

Effekter av ålder, kön och etniskt ursprung

Baserat på studier hos friska studiedeltagare observerades inga relevanta skillnader i ruxolitinibs farmakokinetik med hänsyn till kön eller etniskt ursprung.

Populationsfarmakokinetik

I en populationsfarmakokinetisk utvärdering hos MF-patienter sågs inget samband mellan oralt clearance och patientens ålder eller etniska ursprung. Förutsett oralt clearance var 17,7 l/tim hos kvinnor och 22,1 l/tim hos män, med en interindividuell variabilitet på 39 % hos MF-patienter. Clearance var 12,7 l/tim hos PV-patienter, med en interindividuell variabilitet på 42 % och ingen relation sågs mellan oralt clearance och kön, patientens ålder eller ras, baserat på en populationsfarmakokinetisk utvärdering hos PV-patienter. Clearance var 10,4 l/tim hos ungdomar och vuxna patienter med akut GVHD och 7,8 l/tim hos ungdomar och vuxna patienter med kronisk GVHD, med en variabilitet mellan patienter på 49 %. Hos pediatrika patienter med akut eller kronisk GVHD och en BSA under 1 m² låg clearance mellan 6,5 och 7 l/tim. Inget samband var uppenbart mellan oral clearance och kön, patientens ålder eller ras, baserat på en farmakokinetisk utvärdering av populationen hos patienter med GVHD. Vid en dos på 10 mg två gånger dagligen ökade exponeringen hos GVHD-patienter med liten BSA. Hos försökspersoner med en kroppsytta på 1 m², 1,25 m² och 1,5 m² var den förväntade medelxponeringen (AUC) 31 %, 22 % respektive 12 % högre än en typisk vuxen (1,79 m²).

Pediatrik population

Farmakokinetiken för ruxolitinib hos pediatrika patienter <18 år med MF och PV har inte fastställts.

Liksom hos vuxna patienter med GVHD absorberades ruxolitinib snabbt efter oral administrering till pediatrika patienter med GVHD. En dos på 5 mg två gånger dagligen till barn mellan 6 och 11 år gav jämförbar exponering som en dos på 10 mg två gånger dagligen till ungdomar och vuxna med akut och kronisk GVHD, vilket bekräftar metoden med exponeringsmatchning som används för extrapolering. Hos barn mellan 2 och 5 år med akut och kronisk GVHD ledde exponeringsmatchning till ett doseringsförslag på 8 mg/m² två gånger dagligen.

Ruxolitinib har inte utvärderats hos pediatrika patienter under 2 år med akut eller kronisk GVHD, varför modeller med åldersrelaterade aspekter hos yngre patienter har använts för att prediktera exponering hos dessa patienter, baserat på data för vuxna patienter.

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys av en grupp poolade pediatrika patienter med akut eller kronisk GVHD minskar clearance av ruxolitinib med minskande kroppsytta. Efter korrigering för

kroppsyttans påverkan hade inga andra demografiska faktorer några kliniskt signifikanta effekter på exponeringen för ruxolitinib, såsom ålder, kroppsvikt eller BMI (kroppsmasseindex).

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

Ruxolitinib gav en minskad fostervikt och en ökad postimplantationsförlust i djurstudier. Det fanns inga tecken på en teratogen effekt hos råtta och kanin. Men exponeringsmarginalerna jämfört med den högsta kliniska dosen var låg och resultaten är därför av begränsad relevans för människa. Inga effekter på fertiliteten noterades. I en studie av pre- och postnatal utveckling observerades en något förlängd gestationsperiod, minskat antal implantationsställen och minskat antal framfödda ungar. Hos

ungarna observerades minskad genomsnittlig initial kroppsvikt och en kort period med minskad genomsnittlig viktökning. Hos lakterande råttor utsöndrades ruxolitinib och/eller dess metaboliter i mjölken med en koncentration som var 13 gånger högre än plasmakoncentrationen hos modern. Ruxolitinib var varken mutagen eller klastogen. Ruxolitinib var inte karcinogen i Tg.rasH2-transgen musmodell.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Natriumstärkelseglykolat
Hydroxipropylcellulosa
Povidon K 30
Kiseldioxid, kolloidal vattenfri
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

OPA/Alu/PVC/aluminium-blister: Inga särskilda förvaringsanvisningar.
PVC/PCTFE/aluminium-blister: Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 66663
10 mg: 66664
15 mg: 66665
20 mg: 66666

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2026-05-13

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-05-13