

Jakavi® 5 mg, 15 mg, 20 mg
תכשיר חדש

אנו שמחים להודיע על רישום התכשיר Jakavi® 5 mg, 15 mg, 20 mg.

התכשיר Jakavi® 5 mg, 15 mg, 20 mg מכיל את החומר הפעיל Ruxolitinib (as phosphate), ומשתייך לקבוצה התרופאית: Antineoplastic agent, protein kinase inhibitor.

התכשיר רשום להתוויה:

Jakavi is indicated for the treatment of disease-related splenomegaly or symptoms in adult patients with primary myelofibrosis (also known as chronic idiopathic myelofibrosis), post polycythaemia vera myelofibrosis or post essential thrombocythaemia myelofibrosis.

מיאלופיברוזיס היא מחלה של מח העצם, המתבטאת בייצור מוגבר של סיבי רטיקולין וקולגן והחלפה של רקמת מח-עצם תקינה, ברקמה פיברוטית (צלקתית). בנוסף, המחלה מאופיינת ברמות גבוהות של ציטוקינים. השימוש הנפוץ במונח מיאלופיברוזיס מתייחס הן למיאלופיברוזיס ראשונית (Primary Myelofibrosis) והן למיאלופיברוזיס המשנית למחלות מיאלופרווליפטיביות אחרות: polycythemia vera ו-essential thrombocythemia. מחקרים מראים כי 10-15% מחולי polycythemia vera ו-essential thrombocythemia יתקדמו בעשור השני של המחלה ל-secondary myelofibrosis.

הסימנים הקליניים של מיאלופיברוזיס הם טחול מוגדל, אנמיה, עייפות, טרומבוציטופניה, בעיות קרישה ודימומים תכופים, נייטרופניה, חום, הזעות לילה, גרד, כאבי עצמות ואובדן משקל.

בחולים הסובלים ממיאלופיברוזיס, קיימות מספר מוטציות הגורמות לדיסרגולציה של סיגנל ה-JAK, לאקטיבציה של המסלול JAK-STAT ולרמות גבוהות של ציטוקינים. כתוצאה מכך ישנו ייצור מוגבר של תאים במח-העצם ותפקוד לקוי של מח-העצם. הטיפול היחיד בעל פוטנציאל לריפוי מיאלופיברוזיס הוא השתלה של תאי-גזע המטופואטים, אפשרות המתאימה לקבוצת מטופלים מצומצמת בלבד, אלו שהינם צעירים ובמצב פיזי מתאים. בנוסף קיימים טיפולים תומכים שלא הראו השפעה על שרידותם של המטופלים. גורמי המוות הנפוצים בחולים אלו הינם כשל של מח-העצם, המלווה בזיהום מערכתי או בשטפי-דם קטלניים והפיכה ללאוקמיה חריפה.

Ruxolitinib מעכב את סיגנל ה-JAK-STAT, על-ידי עיכוב פוטנטי של JAK1 ו-JAK2, ובכך מפחית את ייצור התאים המוגבר, מוריד את רמות הציטוקינים, מביא להקטנת גודל הטחול ומקל על הסימפטומים המאפיינים את המחלה.

- העלוניים לרופא ולצרכן נשלחו למאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות, וניתן לקבלם מודפסים על ידי פניה לבעל הרישום.
- התכשיר כלול בסל הבריאות. לפרטי מסגרת ההכללה בסל, ראה/י באתר משרד הבריאות.

שלושת החוזקים של התכשיר Jakavi® 5 mg, 15 mg, 20 mg מופצים על-ידי חברת נובולוג בע"מ. להזמנות נא לפנות לשרות הלקוחות בטלפון מספר 1-800-25-25-40.

שמח לעמוד לשירותכם בכל מידע נוסף.

בברכה,

מגרי נעמה אור
רוקחת ממונה

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Jakavi[®] 5 mg
Jakavi[®] 15 mg
Jakavi[®] 20 mg

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Jakavi 5 mg:

Each tablet contains 6.60 mg Ruxolitinib phosphate, corresponding to 5 mg ruxolitinib free base.

Excipient with known effect:

Each tablet contains 71.45 mg lactose monohydrate.
For the full list of excipients, see section 6.1.

Jakavi 15 mg:

Each tablet contains 19.80 mg Ruxolitinib phosphate, corresponding to 15mg ruxolitinib free base.

Excipient with known effect:

Each tablet contains 214.35 mg lactose monohydrate.
For the full list of excipients, see section 6.1.

Jakavi 20 mg:

Each tablet contains 26.40mg Ruxolitinib phosphate, corresponding to 20mg ruxolitinib free base.

Excipient with known effect:

Each tablet contains 285.80 mg lactose monohydrate.
For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Jakavi 5 mg:

Tablet. Round curved white to almost white tablets of approximately 7.5 mm in diameter with "NVR" debossed on one side and "L5" debossed on the other side.

Jakavi 15 mg:

Tablet. Ovaloid curved white to almost white tablets of approximately 15.0 x 7.0 mm with "NVR" debossed on one side and "L15" debossed on the other side.

Jakavi 20 mg:

Tablet. Elongated curved white to almost white tablets of approximately 16.5 x 7.4 mm with “NVR” debossed on one side and “L20” debossed on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Jakavi is indicated for the treatment of disease-related splenomegaly or symptoms in adult patients with primary myelofibrosis (also known as chronic idiopathic myelofibrosis), post polycythaemia vera myelofibrosis or post essential thrombocythaemia myelofibrosis.

4.2 Posology and method of administration

Jakavi treatment should only be initiated by a physician experienced in the administration of anti-cancer agents.

A complete blood cell count, including a white blood cell count differential, must be performed before initiating therapy with Jakavi.

Complete blood count, including a white blood cell count differential, should be monitored every 2-4 weeks until Jakavi doses are stabilised, and then as clinically indicated (see section 4.4).

Posology

Starting dose

The recommended starting dose of Jakavi is 15 mg twice daily for patients with a platelet count between 100,000/mm³ and 200,000/mm³ and 20 mg twice daily for patients with a platelet count of >200,000/mm³. There is limited information to recommend a starting dose for patients with platelet counts between 50,000/mm³ and <100,000/mm³. The maximum recommended starting dose in these patients is 5 mg twice daily and the patients should be titrated cautiously.

Dose modifications

Doses may be titrated based on safety and efficacy. Treatment should be discontinued for platelet counts less than 50,000/mm³ or absolute neutrophil counts less than 500/mm³. After recovery of platelet and neutrophil counts above these levels, dosing may be re-started at 5 mg twice daily and gradually increased based on careful monitoring of complete blood cell count, including a white blood cell count differential.

Dose reductions should be considered if the platelet count decreases below 100,000/mm³, with the goal of avoiding dose interruptions for thrombocytopenia.

If efficacy is considered insufficient and platelet and neutrophil counts are adequate, doses may be increased by a maximum of 5 mg twice daily.

The starting dose should not be increased within the first four weeks of treatment and thereafter no more frequently than at 2-week intervals.

The maximum dose of Jakavi is 25 mg twice daily.

Dose adjustment with concomitant strong CYP3A4 inhibitors or fluconazole

When Jakavi is administered with strong CYP3A4 inhibitors or dual inhibitors of CYP2C9 and CYP3A4 enzymes (e.g. fluconazole) the unit dose of Jakavi should be reduced by approximately 50%, to be administered twice daily (see section 4.5).

More frequent monitoring (e.g. twice a week) of haematology parameters and of clinical signs and symptoms of Jakavi-related adverse drug reactions is recommended while on strong CYP3A4 inhibitors or dual inhibitors of CYP2C9 and CYP3A4 enzymes.

Special populations

Renal impairment

No specific dose adjustment is needed in patients with mild or moderate renal impairment.

In patients with severe renal impairment (creatinine clearance less than 30 ml/min) the recommended starting dose based on platelet count should be reduced by approximately 50% to be administered twice daily. Patients should be carefully monitored with regard to safety and efficacy during Jakavi treatment.

There are limited data to determine the best dosing options for patients with end-stage renal disease (ESRD) on haemodialysis. Available data in this population suggest that the starting dose for patients with ESRD on haemodialysis is a single dose of 15 mg or 20 mg, to be administered after haemodialysis has been completed and only on the day of haemodialysis. A single dose of 15 mg is for patients with platelet count between 100,000/mm³ and 200,000/mm³ or a single dose of 20 mg for patients with platelet count of >200,000/mm³. Subsequent doses should be administered once daily on haemodialysis days following each dialysis session. Dosing only on dialysis days, applying a dialysis frequency of 3 times a week, is estimated to result in a low STAT3 inhibitory effect 24-48 hours post dose (see section 5.2). Other dosing regimens may be more suitable from an efficacy perspective. However, due to increased metabolite exposure and lack of knowledge on the potential safety consequences of these exposures, dose modification should be followed by careful monitoring of safety and efficacy in individual patients. No data is available for dosing patients who are undergoing peritoneal dialysis or continuous venovenous haemofiltration (see section 5.2).

Hepatic impairment

In patients with any hepatic impairment the recommended starting dose based on platelet count should be reduced by approximately 50% to be administered twice daily. Subsequent doses should be adjusted based on careful monitoring of safety and efficacy. Patients diagnosed with hepatic impairment while receiving Jakavi should have complete blood counts, including a white blood cell count differential, monitored at least every one to two weeks for the first 6 weeks after initiation of therapy with Jakavi and as clinically indicated thereafter once their liver function and blood counts have been stabilised. Jakavi dose can be titrated to reduce the risk of cytopenia.

Elderly patients (≥65 years)

No additional dose adjustments are recommended for elderly patients.

Paediatric population

The safety and efficacy of Jakavi in children aged up to 18 years have not been established. No data are available (see section 5.1).

Treatment discontinuation

Treatment may be continued as long as the benefit-risk remains positive. However the treatment should be discontinued after 6 months if there has been no reduction in spleen size or improvement in symptoms since initiation of therapy.

It is recommended that, for patients who have demonstrated some degree of clinical improvement, ruxolitinib therapy be discontinued if they sustain an increase in their spleen length of 40% compared with baseline size (roughly equivalent to a 25% increase in spleen volume) and no longer have tangible improvement in disease-related symptoms.

Method of administration

Jakavi is to be taken orally, with or without food.

If a dose is missed, the patient should not take an additional dose, but should take the next usual prescribed dose.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.
Pregnancy and lactation.

4.4 Special warnings and precautions for use

Myelosuppression

Treatment with Jakavi can cause haematological adverse drug reactions, including thrombocytopenia, anaemia and neutropenia. A complete blood count, including a white blood cell count differential, must be performed before initiating therapy with Jakavi. Treatment should be discontinued in patients with platelet count less than $50,000/\text{mm}^3$ or absolute neutrophil count less than $500/\text{mm}^3$ (see section 4.2).

It has been observed that patients with low platelet counts ($<200,000/\text{mm}^3$) at the start of therapy are more likely to develop thrombocytopenia during treatment.

Thrombocytopenia is generally reversible and is usually managed by reducing the dose or temporarily withholding Jakavi (see sections 4.2 and 4.8). However, platelet transfusions may be required as clinically indicated.

Patients developing anaemia may require blood transfusions. Dose modifications for patients developing anaemia may also be considered.

Patients with a haemoglobin level below 10.0 g/dl at the beginning of the treatment have a higher risk of developing a haemoglobin level below 8.0 g/dl during treatment compared to patients with a higher baseline haemoglobin level (79.3% versus 30.1%). More frequent monitoring of haematology parameters and of clinical signs and symptoms of Jakavi-related adverse drug reactions is recommended for patients with baseline haemoglobin below 10.0 g/dl.

Neutropenia (absolute neutrophil count <500) was generally reversible and was managed by temporarily withholding Jakavi (see sections 4.2 and 4.8).

Complete blood counts should be monitored as clinically indicated and dose adjusted as required (see sections 4.2 and 4.8).

Infections

Patients should be assessed for the risk of developing serious bacterial, mycobacterial, fungal and viral infections. Tuberculosis has been reported in patients receiving Jakavi for myelofibrosis. Attention should be given to the possibility of latent or active tuberculosis.

Jakavi therapy should not be started until active serious infections have resolved.

Physicians should carefully observe patients receiving Jakavi for signs and symptoms of infections and initiate appropriate treatment promptly (see section 4.8).

Herpes zoster

Physicians should educate patients about early signs and symptoms of herpes zoster, advising that treatment should be sought as early as possible.

Progressive Multifocal Leukoencephalopathy

Progressive Multifocal leukoencephalopathy (PML) has been reported with ruxolitinib treatment for myelofibrosis. Physicians should be alert for neuropsychiatric symptoms suggestive of PML.

Special populations

Renal impairment

The starting dose of Jakavi should be reduced in patients with severe renal impairment. For patients with end-stage renal disease on haemodialysis the starting dose should be based on platelet counts (see section 4.2). Subsequent doses (single administration) should be administered on haemodialysis days following each dialysis session. Additional dose modifications should be made with careful monitoring of safety and efficacy (see sections 4.2 and 5.2).

Hepatic impairment

The starting dose of Jakavi should be reduced by approximately 50% in patients with hepatic impairment. Further dose modifications should be based on the safety and efficacy of the medicinal product (see sections 4.2 and 5.2).

Interactions

If Jakavi is to be co-administered with strong CYP3A4 inhibitors or dual inhibitors of CYP3A4 and CYP2C9 enzymes (e.g. fluconazole), the unit dose of Jakavi should be reduced by approximately 50%, to be administered twice daily (for monitoring frequency see sections 4.2 and 4.5).

The concomitant use of cytoreductive therapies or haematopoietic growth factors with Jakavi has not been studied. The safety and efficacy of these co-administrations are not known (see section 4.5).

Withdrawal effects

Following interruption or discontinuation of Jakavi, symptoms of myelofibrosis may return over a period of approximately one week. There have been cases of patients discontinuing Jakavi who sustained more severe events, particularly in the presence of acute intercurrent illness. It has not been established whether abrupt discontinuation of Jakavi contributed to these events. Unless abrupt discontinuation is required, gradual tapering of the dose of Jakavi may be considered, although the utility of the tapering is unproven.

Excipients

Jakavi contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Interaction studies have only been performed in adults.

Ruxolitinib is eliminated through metabolism catalysed by CYP3A4 and CYP2C9. Thus, medicinal products inhibiting these enzymes can give rise to increased ruxolitinib exposure.

Interactions resulting in dose reduction of ruxolitinib

CYP3A4 inhibitors

Strong CYP3A4 inhibitors (such as, but not limited to, boceprevir, clarithromycin, indinavir, itraconazole, ketoconazole, lopinavir/ritonavir, ritonavir, mibefradil, nefazodone, nelfinavir, posaconazole, saquinavir, telaprevir, telithromycin, voriconazole)

In healthy subjects co-administration of Jakavi (10 mg single dose) with a strong CYP3A4 inhibitor, ketoconazole, resulted in ruxolitinib C_{max} and AUC that were higher by 33% and 91%, respectively, than with ruxolitinib alone. The half-life was prolonged from 3.7 to 6.0 hours with concurrent ketoconazole administration.

When administering Jakavi with strong CYP3A4 inhibitors the unit dose of Jakavi should be reduced by approximately 50%, to be administered twice daily. Patients should be closely monitored (e.g. twice weekly) for cytopenias and dose titrated based on safety and efficacy (see section 4.2).

Dual CYP2C9 and CYP3A4 inhibitors

On the basis of *in silico* modelling 50% dose reduction should be considered when using medicinal products which are dual inhibitors of CYP2C9 and CYP3A4 enzymes (e.g. fluconazole).

Enzyme inducers

CYP3A4 inducers (such as, but not limited to, avasimibe, carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifampin (rifampicin), St. John's wort (Hypericum perforatum))

Patients should be closely monitored and the dose titrated based on safety and efficacy

(see section 4.2).

In healthy subjects given ruxolitinib (50 mg single dose) following the potent CYP3A4 inducer rifampicin (600 mg daily dose for 10 days), ruxolitinib AUC was 70% lower than after administration of Jakavi alone. The exposure of ruxolitinib active metabolites was unchanged. Overall, the ruxolitinib pharmacodynamic activity was similar, suggesting the CYP3A4 induction resulted in minimal effect on the pharmacodynamics. However, this could be related to the high ruxolitinib dose resulting in pharmacodynamic effects near E_{max} . It is possible that in the individual patient, an increase of the ruxolitinib dose is needed when initiating treatment with a strong enzyme inducer.

Other interactions to be considered affecting ruxolitinib

Mild or moderate CYP3A4 inhibitors (such as, but not limited to, ciprofloxacin, erythromycin, amprenavir, atazanavir, diltiazem, cimetidine)

In healthy subjects co-administration of ruxolitinib (10 mg single dose) with erythromycin 500 mg twice daily for four days resulted in ruxolitinib C_{max} and AUC that were higher by 8% and 27%, respectively, than with ruxolitinib alone.

No dose adjustment is recommended when ruxolitinib is co-administered with mild or moderate CYP3A4 inhibitors (e.g. erythromycin). However, patients should be closely monitored for cytopenias when initiating therapy with a moderate CYP3A4 inhibitor.

Effects of ruxolitinib on other medicinal products

Oral contraceptives

There is no interaction study with oral contraceptives.

Substances metabolised by CYP3A4

It cannot be excluded that ruxolitinib inhibits CYP3A4 in the intestine. Increased systemic exposure may be obtained for substances which are metabolised by CYP3A4, and particularly those that undergo extensive intestinal metabolism. Safety monitoring of orally administered CYP3A4 metabolised substances is advised when combined with ruxolitinib. The interaction is likely to be minimised if the time between co-administrations is kept as long as possible.

Substances transported by P-glycoprotein or other transporters

Ruxolitinib may inhibit P-glycoprotein and breast cancer resistance protein (BCRP) in the intestine. This may result in increased systemic exposure of substrates of these transporters, such as dabigatran etexilate, ciclosporin, rosuvastatin and potentially digoxin. Therapeutic drug monitoring (TDM) or clinical monitoring of the affected substance is advised.

It is possible that the potential inhibition of P-gp and BCRP in the intestine can be minimised if the time between administrations is kept apart as long as possible.

Haematopoietic growth factors

The concurrent use of haematopoietic growth factors and Jakavi has not been studied. It is not known whether the Janus Associated Kinase (JAK) inhibition by Jakavi reduces the efficacy of the haematopoietic growth factors or whether the haematopoietic growth factors affect the efficacy of Jakavi (see section 4.4).

Cytoreductive therapies

The concomitant use of cytoreductive therapies and Jakavi has not been studied. The safety and efficacy of this co-administration is not known (see section 4.4).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy and contraception in females

There are no data from the use of Jakavi in pregnant women.

Animal studies have shown that ruxolitinib is embryotoxic and foetotoxic. Teratogenicity was not observed in rats or rabbits. However, the exposure margins compared to the highest clinical dose

were low and the results are therefore of limited relevance for humans (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. As a precautionary measure, the use of Jakavi during pregnancy is contraindicated (see section 4.3). Women of child-bearing potential should use effective contraception during the treatment with Jakavi. In case pregnancy should occur during treatment with Jakavi, a risk/benefit evaluation must be carried out on an individual basis with careful counselling regarding potential risks to the foetus (see section 5.3).

Breast-feeding

Jakavi must not be used during breast-feeding (see section 4.3) and breast-feeding should therefore be discontinued when treatment is started. It is unknown whether ruxolitinib and/or its metabolites are excreted in human milk. A risk to the breast-fed child cannot be excluded. Available pharmacodynamic/toxicological data in animals have shown excretion of ruxolitinib and its metabolites in milk (see section 5.3).

Fertility

There are no human data on the effect of ruxolitinib on fertility. In animal studies, no effect on fertility was observed.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Jakavi has no or negligible sedating effect. However, patients who experience dizziness after the intake of Jakavi should refrain from driving or using machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most frequently reported adverse drug reactions were thrombocytopenia and anaemia.

Haematological adverse drug reactions (any Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] grade) included anaemia (82.4%), thrombocytopenia (69.8%) and neutropenia (15.6%).

Anaemia, thrombocytopenia and neutropenia are dose-related effects.

The three most frequent non-haematological adverse drug reactions were bruising (21.3%), dizziness (15.0%) and headache (13.9%).

The three most frequent non-haematological laboratory abnormalities were raised alanine aminotransferase (26.9%), raised aspartate aminotransferase (19.3%) and hypercholesterolaemia (16.6%).

Tabulated summary of adverse drug reactions from clinical studies

In the clinical study programme the severity of adverse drug reactions was assessed based on the CTCAE, defining grade 1 = mild, grade 2 = moderate, grade 3 = severe and grade 4 = life-threatening.

Adverse drug reactions from clinical studies (Table 1) are listed by MedDRA system organ class. Within each system organ class, the adverse drug reactions are ranked by frequency, with the most frequent reactions first. In addition, the corresponding frequency category for each adverse drug reaction is based on the following convention: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$).

Table 1 Percentage of patients with adverse drug reactions in clinical studies*

Adverse drug reaction	Ruxolitinib – myelofibrosis patients N=301*		
	All CTCAE grades ^c (%)	CTCAE grade 3/4 ^c (%)	Frequency category
Infections and infestations			
Urinary tract infections ^{a,d}	12.3	1.0	Very common
Herpes zoster ^{a,d}	4.3	0.3	Common
Blood and lymphatic system disorders^{b,d}			
Anaemia	82.4	42.5	Very common
Thrombocytopenia	69.8	11.3	Very common
Neutropenia	15.6	6.6	Very common
Bleeding (any bleeding including intracranial, and gastrointestinal bleeding, bruising and other bleeding)	32.6	4.7	Very common
Intracranial bleeding	1.0	1.0	Common
Gastrointestinal bleeding	5.0	1.3	Common
Bruising	21.3	0.3	Very common
Other bleeding (including epistaxis, post-procedural haemorrhage and haematuria)	13.3	2.3	Very common
Metabolism and nutrition disorders			
Weight gain ^a	10.0	1.3	Very common
Hypercholesterolaemia ^b	16.6	0	Very common
Nervous system disorders			
Dizziness ^a	15.0	0.3	Very common
Headache ^a	13.9	0.5	Very common
Gastrointestinal disorders			
Flatulence ^a	2.9	0	Common
Hepatobiliary disorders			
Raised alanine aminotransferase ^b	26.9	1.3	Very common
Raised aspartate aminotransferase ^b	19.3	0	Very common
* Myelofibrosis patients randomised to and treated with ruxolitinib from the phase 3 pivotal COMFORT-I and COMFORT-II studies			
^a Frequency is based on adverse event data.			
- A subject with multiple occurrence of an adverse drug reaction (ADR) is counted only once in that ADR category.			
- ADRs reported are on treatment or up to 28 days post treatment end date.			
^b Frequency is based on laboratory values.			
- A subject with multiple occurrences of an ADR is counted only once in that ADR category.			
- ADRs reported are on treatment or up to 28 days post treatment end date.			
^c Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 3.0; grade 1 = mild, grade 2 = moderate, grade 3 = severe, grade 4 = life-threatening			
^d These ADRs are discussed in the text.			

Upon discontinuation, patients may experience a return of myelofibrosis symptoms such as fatigue, bone pain, fever, pruritus, night sweats, symptomatic splenomegaly and weight loss. In clinical studies the total symptom score for myelofibrosis symptoms gradually returned to baseline value within 7 days after dose discontinuation (see section 4.4).

Description of selected adverse drug reactions

Anaemia

In phase 3 clinical studies, median time to onset of first CTCAE grade 2 or higher anaemia was 1.5 months. One patient (0.3%) discontinued treatment because of anaemia.

In patients receiving Jakavi mean decreases in haemoglobin reached a nadir of approximately 10 g/litre below baseline after 8 to 12 weeks of therapy and then gradually recovered to reach a new steady state that was approximately 5 g/litre below baseline. This pattern was observed in patients regardless of whether they had received transfusion during therapy.

In the randomised, placebo-controlled study COMFORT-I 60.6% of Jakavi-treated patients and 37.7% of placebo-treated patients received red blood cell transfusions during randomised treatment. In the COMFORT-II study the rate of packed red blood cell transfusions was 53.4% in the Jakavi arm and 41.1% in the best available therapy arm.

Thrombocytopenia

In the phase 3 clinical studies, in patients who developed grade 3 or 4 thrombocytopenia, the median time to onset was approximately 8 weeks. Thrombocytopenia was generally reversible with dose reduction or dose interruption. The median time to recovery of platelet counts above 50,000/mm³ was 14 days. Platelet transfusions were administered to 4.7% of patients receiving Jakavi and to 4.0% of patients receiving control regimens. Discontinuation of treatment because of thrombocytopenia occurred in 0.7% of patients receiving Jakavi and 0.9% of patients receiving control regimens. Patients with a platelet count of 100,000/mm³ to 200,000/mm³ before starting Jakavi had a higher frequency of grade 3 or 4 thrombocytopenia compared to patients with platelet count >200,000/mm³ (64.2% versus 38.5%).

Neutropenia

In the phase 3 clinical studies, in patients who developed grade 3 or 4 neutropenia, the median time to onset was 12 weeks. Dose holding or reductions due to neutropenia were reported in 1.0% of patients, and 0.3% of patients discontinued treatment because of neutropenia.

Bleeding

In the phase 3 pivotal studies bleeding events (including intracranial and gastrointestinal, bruising and other bleeding events) were reported in 32.6% of patients exposed to Jakavi and 23.2% of patients exposed to the reference treatments (placebo or best available therapy). The frequency of grade 3-4 events was similar for patients treated with Jakavi or reference treatments (4.7% versus 3.1%). Most of the patients with bleeding events during the treatment reported bruising (65.3%). Bruising events were more frequently reported in patients taking Jakavi compared with the reference treatments (21.3% versus 11.6%). Intracranial bleeding was reported in 1% of patients exposed to Jakavi and 0.9% exposed to reference treatments. Gastrointestinal bleeding was reported in 5.0% of patients exposed to Jakavi compared to 3.1% exposed to reference treatments. Other bleeding events (including events such as epistaxis, post-procedural haemorrhage and haematuria) were reported in 13.3% of patients treated with Jakavi and 10.3% treated with reference treatments.

Infections

In the phase 3 pivotal studies grade 3 or 4 urinary tract infection was reported in 1.0% of patients, herpes zoster in 4.3% and tuberculosis in 1.0%.

Increased systolic blood pressure

In the phase 3 pivotal clinical studies an increase in systolic blood pressure of 20 mmHg or more from baseline was recorded in 31.5% of patients on at least one visit compared with 19.5% of the control-treated patients. In COMFORT-I the mean increase from baseline in systolic BP was 0-2 mmHg on Jakavi versus a decrease of 2-5 mmHg in the placebo arm. In COMFORT-II mean values showed little difference between the ruxolitinib-treated and the control-treated patients.

4.9 Overdose

There is no known antidote for overdoses with Jakavi. Single doses up to 200 mg have been given with acceptable acute tolerability. Higher than recommended repeat doses are associated with increased myelosuppression including leukopenia, anaemia and thrombocytopenia. Appropriate supportive treatment should be given.

Haemodialysis is not expected to enhance the elimination of ruxolitinib.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agents, protein kinase inhibitors, ATC code: L01XE18

Mechanism of action

Ruxolitinib is a selective inhibitor of the Janus Associated Kinases (JAKs) JAK1 and JAK2 (IC₅₀ values of 3.3 nM and 2.8 nM for JAK1 and JAK2 enzymes, respectively). These mediate the signalling of a number of cytokines and growth factors that are important for haematopoiesis and immune function.

Myelofibrosis is a myeloproliferative neoplasm known to be associated with dysregulated JAK1 and JAK2 signalling. The basis for the dysregulation is believed to include high levels of circulating cytokines that activate the JAK-STAT pathway, gain-of-function mutations such as JAK2V617F, and silencing of negative regulatory mechanisms. Myelofibrosis patients exhibit dysregulated JAK signalling regardless of JAK2V617F mutation status.

Ruxolitinib inhibits JAK-STAT signalling and cell proliferation of cytokine-dependent cellular models of haematological malignancies, as well as of Ba/F3 cells rendered cytokine-independent by expressing the JAK2V617F mutated protein, with IC₅₀ ranging from 80-320 nM.

Pharmacodynamic effects

Ruxolitinib inhibits cytokine-induced STAT3 phosphorylation in whole blood from healthy subjects and myelofibrosis patients. Ruxolitinib resulted in maximal inhibition of STAT3 phosphorylation 2 hours after dosing which returned to near baseline by 8 hours in both healthy subjects and myelofibrosis patients, indicating no accumulation of either parent or active metabolites.

Baseline elevations in inflammatory markers associated with constitutional symptoms such as TNF α , IL-6 and CRP in subjects with myelofibrosis were decreased following treatment with ruxolitinib. Myelofibrosis patients did not become refractory to the pharmacodynamic effects of ruxolitinib treatment over time.

In a thorough QT study in healthy subjects, there was no indication of a QT/QTc prolonging effect of ruxolitinib in single doses up to a supratherapeutic dose of 200 mg, indicating that ruxolitinib has no effect on cardiac repolarisation.

Clinical efficacy and safety

Two randomised phase 3 studies (COMFORT-I and COMFORT-II) were conducted in patients with myelofibrosis (primary myelofibrosis, post-polycythaemia vera myelofibrosis or post-essential thrombocythaemia myelofibrosis). In both studies, patients had palpable splenomegaly at least 5 cm below the costal margin and risk category of intermediate-2 (2 prognostic factors) or high risk (3 or more prognostic factors) based on the International Working Group (IWG) Consensus Criteria. The starting dose of Jakavi was based on platelet count.

COMFORT-I was a double-blind, randomised, placebo-controlled study in 309 patients who were refractory to or were not candidates for available therapy. Patients were given Jakavi or matching placebo. The primary efficacy endpoint was proportion of subjects achieving $\geq 35\%$ reduction from baseline in spleen volume at week 24 as measured by Magnetic Resonance Imaging (MRI) or Computed Tomography (CT).

Secondary endpoints included duration of maintenance of a $\geq 35\%$ reduction from baseline in spleen volume, proportion of patients who had $\geq 50\%$ reduction in total symptom score from baseline to week 24 as measured by the modified Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF) v2.0 diary, change in total symptom score from baseline to week 24 as measured by the modified MFSAF v2.0 diary, and overall survival.

COMFORT-II was an open-label, randomised study in 219 patients. Patients were randomised 2:1 to Jakavi versus best available therapy. Best available therapy was selected by the investigator on a patient-by-patient basis. In the best available therapy arm, 47% of patients received hydroxyurea and 16% of patients received glucocorticoids. The primary efficacy endpoint was proportion of patients achieving $\geq 35\%$ reduction from baseline in spleen volume at week 48 as measured by MRI or CT.

A secondary endpoint in COMFORT-II was the proportion of patients achieving a $\geq 35\%$ reduction of spleen volume measured by MRI or CT from baseline to week 24. Duration of maintenance of a $\geq 35\%$ reduction from baseline in responding patients was also a secondary endpoint.

In COMFORT-I and COMFORT-II, patient baseline demographics and disease characteristics were comparable between the treatment arms.

Table 2 Percentage of patients with $\geq 35\%$ reduction from baseline in spleen volume at week 24 in COMFORT-I and at week 48 in COMFORT-II (ITT)

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Jakavi (N=155)	Placebo (N=153)	Jakavi (N=144)	Best available therapy (N=72)
Time points	Week 24		Week 48	
Number (%) of subjects with spleen volume reduced by $\geq 35\%$	65 (41.9)	1 (0.7)	41 (28.5)	0
95% confidence intervals	34.1, 50.1	0, 3.6	21.3, 36.6	0.0, 5.0
p-value	<0.0001		<0.0001	

A significantly higher proportion of patients in the Jakavi group achieved $\geq 35\%$ reduction from baseline in spleen volume (Table 2) regardless of the presence or absence of the JAK2V617F mutation or the disease subtype (primary myelofibrosis, post-polycythaemia vera myelofibrosis, post-essential thrombocythaemia myelofibrosis).

Table 3 Percentage of patients with $\geq 35\%$ reduction from baseline in spleen volume by JAK mutation status (safety set)

	COMFORT-I				COMFORT-II			
	Jakavi		Placebo		Jakavi		Best available therapy	
JAK mutation status	Positive (N=113) n (%)	Negative (N=40) n (%)	Positive (N=121) n (%)	Negative (N=27) n (%)	Positive (N=110) n (%)	Negative (N=35) n (%)	Positive (N=49) n (%)	Negative (N=20) n (%)
Number (%) of subjects with spleen volume reduced by $\geq 35\%$	54 (47.8)	11 (27.5)	1 (0.8)	0	36 (32.7)	5 (14.3)	0	0
Time point	After 24 weeks				After 48 weeks			

Among the 80 patients in COMFORT-I and the 69 patients in COMFORT-II who showed a $\geq 35\%$ reduction at any time point, the probability that a patient would maintain a response on Jakavi for at least 24 weeks was 89% and 87%, respectively, while the probability of maintaining a response for at least 48 weeks was 52% in COMFORT-II.

Jakavi improves myelofibrosis-associated symptoms and quality of life in patients with myelofibrosis. In COMFORT-I symptoms of myelofibrosis were captured using the modified MFSAF diary v2.0 as an electronic diary which subjects completed daily. A significantly larger proportion of subjects in the Jakavi group achieved a $\geq 50\%$ improvement from baseline in the week 24 total symptom score compared with the placebo group (45.9% and 5.3%, respectively, $p < 0.0001$ using the chi-square test).

An improvement in overall quality of life was measured by a validated instrument, the EORTC QLQ-C30 in both COMFORT-I and COMFORT-II. At week 24 in COMFORT-I the mean change for the global health status/quality of life score was +12.3 and -3.4 ($p < 0.0001$) for Jakavi and placebo, respectively.

In COMFORT-I, a median follow-up analysis of 102 weeks showed that 27 out of 155 patients randomized to ruxolitinib and 41 out of 154 patients randomized to placebo died. This representing an overall survival (OS) benefit in favor of ruxolitinib (HR=0.58; 95% CI, 0.36-0.95).

In COMFORT-II, a median follow-up analysis of 112 weeks showed that 14% (20 out of 146 patients randomized to ruxolitinib) and 22% (16 out of 73 patients randomized to best available therapy) died. Patients randomized to ruxolitinib showed longer OS than those randomized to BAT (HR=0.51; 95% CI, 0.27-0.99).

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Jakavi in all subsets of the paediatric population for the treatment of myelofibrosis (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Ruxolitinib is a Biopharmaceutical Classification System (BCS) class 1 compound, with high permeability, high solubility and rapid dissolution characteristics. In clinical studies, ruxolitinib is rapidly absorbed after oral administration with maximal plasma concentration (C_{max}) achieved approximately 1 hour post-dose. Based on a human mass balance study, oral absorption of ruxolitinib, as ruxolitinib or metabolites formed under first-pass, is 95% or greater. Mean

ruxolitinib C_{max} and total exposure (AUC) increased proportionally over a single dose range of 5-200 mg. There was no clinically relevant change in the pharmacokinetics of ruxolitinib upon administration with a high-fat meal. The mean C_{max} was moderately decreased (24%) while the mean AUC was nearly unchanged (4% increase) on dosing with a high-fat meal.

Distribution

The apparent volume of distribution at steady state is 53-65 litres in myelofibrosis patients. At clinically relevant concentrations of ruxolitinib, binding to plasma proteins *in vitro* is approximately 97%, mostly to albumin. A whole body autoradiography study in rats has shown that ruxolitinib does not penetrate the blood-brain barrier.

Biotransformation

Ruxolitinib is mainly metabolised by CYP3A4 (>50%), with additional contribution from CYP2C9. Parent compound is the predominant entity in human plasma, representing approximately 60% of the drug-related material in circulation. Two major and active metabolites are present in plasma representing 25% and 11% of parent AUC. These metabolites have one half to one fifth of the parent JAK-related pharmacological activity. The sum total of all active metabolites contributes to 18% of the overall pharmacodynamics of ruxolitinib. At clinically relevant concentrations, ruxolitinib does not inhibit CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 or hepatic CYP3A4 and is not a potent inducer of CYP1A2, CYP2B6 or CYP3A4 based on *in vitro* studies. *In vitro* data indicate that ruxolitinib may inhibit intestinal CYP3A4, P-gp and BCRP.

Elimination

Ruxolitinib is mainly eliminated through metabolism. The mean elimination half-life of ruxolitinib is approximately 3 hours. Following a single oral dose of [14 C]-labelled ruxolitinib in healthy adult subjects, elimination was predominately through metabolism, with 74% of radioactivity excreted in urine and 22% via faeces. Unchanged parent substance accounted for less than 1% of the excreted total radioactivity.

Linearity/non-linearity

Dose proportionality was demonstrated in the single and multiple dose studies.

Special populations

Effects of age, gender or race

In healthy subjects, no significant differences in ruxolitinib pharmacokinetics were observed with regard to gender and race. In a population pharmacokinetic evaluation in myelofibrosis patients, no relationship was apparent between oral clearance and patient age or race. The predicted oral clearance was 17.7 l/h in women and 22.1 l/h in men, with 39% inter-subject variability.

Paediatric population

The safety and effectiveness of Jakavi in paediatric patients have not been established (see section 5.1, "Paediatric population").

Renal impairment

Renal function was determined using both Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) and urinary creatinine. Following a single ruxolitinib dose of 25 mg, the exposure of ruxolitinib was similar in subjects with various degrees of renal impairment and in those with normal renal function. However, plasma AUC values of ruxolitinib metabolites tended to increase with increasing severity of renal impairment, and were most markedly increased in the subjects with severe renal impairment. It is unknown whether the increased metabolite exposure is of safety concern. A dose modification is recommended in patients with severe renal impairment and end-stage renal disease (see section 4.2). Dosing only on dialysis days reduces the metabolite exposure, but also the pharmacodynamic effect, especially on the days between dialysis.

Hepatic impairment

Following a single ruxolitinib dose of 25 mg in patients with varying degrees of hepatic

impairment, the mean AUC for ruxolitinib was increased in patients with mild, moderate and severe hepatic impairment by 87%, 28% and 65%, respectively, compared to patients with normal hepatic function. There was no clear relationship between AUC and the degree of hepatic impairment based on Child-Pugh scores. The terminal elimination half-life was prolonged in patients with hepatic impairment compared to healthy controls (4.1-5.0 hours versus 2.8 hours). A dose reduction of approximately 50% is recommended for patients with hepatic impairment (see section 4.2).

5.3 Preclinical safety data

Ruxolitinib has been evaluated in safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity and reproductive toxicity studies and in a carcinogenicity study. Target organs associated with the pharmacological action of ruxolitinib in repeated dose studies include bone marrow, peripheral blood and lymphoid tissues. Infections generally associated with immunosuppression were noted in dogs. Adverse decreases in blood pressure along with increases in heart rate were noted in a dog telemetry study, and an adverse decrease in minute volume was noted in a respiratory study in rats. The margins (based on unbound C_{max}) at the non-adverse level in the dog and rat studies were 15.7-fold and 10.4-fold greater, respectively, than the maximum human recommended dose of 25 mg twice daily. No effects were noted in an evaluation of the neuropharmacological effects of ruxolitinib.

Ruxolitinib decreased foetal weight and increased post-implantation loss in animal studies. There was no evidence of a teratogenic effect in rats and rabbits. However, the exposure margins compared to the highest clinical dose were low and the results are therefore of limited relevance for humans. No effects were noted on fertility. In a pre- and post-natal development study, a slightly prolonged gestation period, reduced number of implantation sites, and reduced number of pups delivered were observed. In the pups, decreased mean initial body weights and short period of decreased mean body weight gain were observed. In lactating rats, ruxolitinib and/or its metabolites were excreted into the milk with a concentration that was 13-fold higher than the maternal plasma concentration. Ruxolitinib was not mutagenic or clastogenic. Ruxolitinib was not carcinogenic in the Tg.rasH2 transgenic mouse model.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Cellulose, microcrystalline
Magnesium stearate
Silica, colloidal anhydrous
Sodium starch glycolate (Type A)
Povidone
Hydroxypropylcellulose
Lactose monohydrate

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life after first opening

Bottles:

1 month

6.4 Special precautions for storage

Blisters: Do not store above 30°C.

Bottles: Do not store above 30°C.

6.5 Nature and contents of container

Blisters:

PVC/PCTFE blister and aluminum foil closure containing 56 tablets.

Bottles:

HDPE bottle with induction seal and child-resistant closure containing 60 tablets.

Not all pack sizes or types may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

7. Manufacturer:

Novartis Pharma Stein AG, Stein, Switzerland

For Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland

8. License Holder:

Novartis Pharma Services AG

36 Shacham St., Petach-Tikva.

עלון לצרכן לפי תקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו - 1986
התרופה משווקת על-פי מרשם רופא בלבד

ג'קאבי 20 מ"ג Jakavi® 20 mg	ג'קאבי 15 מ"ג Jakavi® 15 mg	ג'קאבי 5 מ"ג Jakavi® 5 mg
טבליות	טבליות	טבליות
<p>כל טבליה מכילה: <u>רוקסוליטיניב פוספאט 26.40 מ"ג</u> השווה בערכו לרוקסוליטיניב 20 מ"ג <u>Ruxolitinib phosphate 26.40 mg</u> <u>corresponding to Ruxolitinib 20</u> <u>mg</u></p>	<p>כל טבליה מכילה: <u>רוקסוליטיניב פוספאט 19.80 מ"ג</u> השווה בערכו לרוקסוליטיניב 15 מ"ג <u>Ruxolitinib phosphate 19.80 mg</u> <u>corresponding to Ruxolitinib 15</u> <u>mg</u></p>	<p>כל טבליה מכילה: <u>רוקסוליטיניב פוספאט 6.60 מ"ג</u> השווה בערכו לרוקסוליטיניב 5 מ"ג <u>Ruxolitinib phosphate 6.60 mg</u> <u>corresponding to Ruxolitinib 5</u> <u>mg</u></p>

קרא בעיון את העלון עד סופו בטרם תשתמש בתרופה מכיוון שהוא מכיל מידע חשוב עבורך.

שמור עלון זה, יתכן ותצטרך לקרוא אותו שוב.

עלון זה מכיל מידע תמציתי על התרופה. אם יש לך שאלות נוספות, פנה אל הרופא או אל הרוקח.

תרופה זו נרשמה לטיפול במחלתך בלבד. אל תעביר אותה לאחרים. היא עלולה להזיק להם אפילו אם נראה לך כי סימני מחלתם דומים לשלך.

אם יש לך תופעות לוואי כלשהן, דבר עם הרופא או הרוקח, כולל כל תופעת לוואי אפשרית שאינה רשומה בעלון.

אין לתת תרופה זו לילדים או מתבגרים מתחת לגיל 18 מכיוון שהשימוש של ג'קאבי בילדים לא נחקר.

1. למה מיועדת התרופה?

ג'קאבי מכילה את החומר הפעיל ruxolitinib.

ג'קאבי משמשת לטיפול בחולים מבוגרים עם טחול מוגדל או עם סימפטומים הקשורים למיאלופיברוזיס, סוג נדיר של סרטן הדם.

טחול מוגדל מהווה את אחד המאפיינים של מיאלופיברוזיס. מיאלופיברוזיס היא הפרעה של מח העצם, בה המח מוחלף ברקמת צלקת. המח הלא תקין אינו יכול ליצור יותר תאי דם תקינים באופן מספק וגורם לטחול מוגדל באופן משמעותי.

באמצעות חסימת הפעילות של אנזימים מסוימים (הנקראים Janus associated Kinases), ג'קאבי יכולה להקטין את גודל הטחול בחולים עם מיאלופיברוזיס ולהקל סימפטומים כגון: חום, הזעות לילה, כאבי עצמות ואובדן משקל. ג'קאבי יכולה לעזור להפחתת הסיכון של סיבוכים חמורים של הדם או של כלי הדם.

אם יש לך שאלות כלשהן לגבי אופן הפעולה של ג'קאבי או מדוע תרופה זו נרשמה עבורך, פנה לרופא שלך.

קבוצה תרפויטית

שייכת לקבוצת תרופות אנטינאופלסטיות המעכבות אנזים-חלבון.

2. לפני שימוש בתרופה

יש לעקוב אחר הוראות הרופא בזהירות. יתכן ויהיו שונות מהמידע הכללי אשר מפורט בעלון זה.

אין להשתמש בתרופה אם:

- אתה רגיש (אלרגי) לרוקסוליטיניב, או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה (המפורטים בסעיף 6 ברשימת החומרים הבלתי פעילים). במידה והנך חושב שאתה עלול להיות אלרגי, יש לפנות לרופא שלך לייעוץ.
 - את בהיריון או מיניקה.
- אם מידע זה חל עליך, יידע את הרופא שיחליט אם אתה צריך להתחיל את הטיפול בג'קאבי.

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה

! לפני השימוש בג'קאבי, ספר לרופא אם אחד המצבים הבאים רלבנטי אליך :

- במידה ויש לך זיהום כלשהו. יתכן ויהיה צורך לטפל בזיהום לפני תחילת הטיפול בג'קאבי.
- במידה ויש לך בעיות בכליות. יתכן והרופא יצטרך לרשום לך מינון שונה של ג'קאבי.
- במידה ויש לך או היה לך בעבר בעיות בכבד. יתכן והרופא יצטרך לרשום מינון שונה של ג'קאבי.
- במידה והנך נוטל תרופות אחרות (פירוט התרופות מופיע בהמשך של סעיף זה).

! במהלך הטיפול עם ג'קאבי, יש ליידע את הרופא שלך או הרוקח :

- במידה ויש לך חבלות בלתי צפויות ו/או דימומים, עייפות יוצאת דופן, קוצר נשימה במהלך מאמץ או במנוחה, מראה חיוור חריג, או זיהומים תכופים (אלו הם סימנים של הפרעות בדם).
- במידה ויש לך חום, צמרמורות או תסמינים אחרים של זיהומים.
- אם אתה מפתח פריחה כואבת בעור עם שלפוחיות (אלו הם סימנים של שלבכת חוגרת).
- במידה ויש לך שיעול כרוני עם ליחה בגוון דם, חום, הזעות לילה ואובדן משקל (אלו הם סימנים של שחפת).
- אם יש לך אחד מהסימפטומים הבאים או אם מישהו קרוב אליך מבחין שיש לך את אחד מהסימפטומים האלו: בלבול או קשיים בחשיבה, איבוד שווי-משקל או קושי בהליכה, גמלוניות, קושי לדבר, ירידה בכוח או חולשה בצד אחד של גופך, ראייה מטושטשת ו/או אובדן ראייה (אלו הם סימנים של progressive multifocal leukoencephalopathy).

! הפסקת ג'קאבי

כאשר אתה מפסיק לקחת ג'קאבי, התסמינים של מיאלופיברוזיס עשויים לחזור. יתכן והרופא ירצה להפחית בהדרגה את כמות הג'קאבי הנלקחת בכל יום, לפני הפסקה מוחלטת.

! תרופות אחרות וג'קאבי

אם אתה לוקח או אם לקחת לאחרונה תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח.

במיוחד יש ליידע את הרופא או הרוקח אם אתה לוקח את אחת מהתרופות הבאות, המכילות אחד מהחומרים הפעילים הבאים. יתכן והרופא יצטרך להתאים את מינון ג'קאבי עבורך: התרופות הבאות עשויות להגביר את הסיכון של תופעות לוואי עם ג'קאבי:

- תרופות מסוימות המשמשות לטיפול בזיהומים. אלו כוללות תרופות לטיפול בזיהומים פטרייתיים (כגון קטוקונאזול, איטראקונאזול, פוסאקונאזול, פלוקונאזול ווריקונאזול), תרופות המשמשות לטיפול בסוגים מסוימים של זיהומים בקטריאליים (אנטיביוטיקות כגון קלריטרומיצין, טליטרומיצין, ציפרופלוקסצין או אריתרומיצין), תרופות המשמשות לטיפול בזיהומים ויראליים, כולל זיהום AIDS/HIV (כגון אמפרנאביר, אטאזנאביר, אינדינאביר, לופינאביר/ריטונאביר, נלפינאביר, ריטונאביר, סאקווינאביר), תרופות לטיפול בהפטיטיס C (בוספרביר, טלאפרביר).
- נפאזודון, תרופה המשמשת לטיפול בדיכאון.
- מיבפראדיל או דילטיאזם, תרופות לטיפול ביתר לחץ-דם ואנגינה פקטוריס כרונית.
- סימטידין, תרופה לטיפול בצרבת.

התרופות או החומרים הבאים יכולים לגרום להפחתת היעילות של ג'קאבי:

- אבאסימיב, תרופה לטיפול במחלת לב.
- פניטואין, קרבמזפין או פנוברביטל ותרופות אחרות אנטי-אפילפטיות המשמשות להפסקת התקפים או פרכוסים.
- ריפאבוטין או ריפאמפיצין, תרופות המשמשות לטיפול בשחפת.
- סנט ג'ון וורט [(Hypericum perforatum) St. John's wort], תכשיר צמחי המשמש לטיפול בדיכאון.

במהלך הטיפול בג'קאבי לעולם אין להתחיל טיפול בתרופה חדשה ללא בדיקה תחילה עם הרופא אשר רשם לך את ג'קאבי. זה כולל תרופות מרשם, תרופות ללא-מרשם, תכשירים צמחיים או רפואה אלטרנטיבית.

! שימוש בג'קאבי ומזון

יש ליטול את טבליות ג'קאבי דרך הפה, עם או ללא מזון כל יום באותו זמן.

! היריון והנקה

אל תקחי ג'קאבי במהלך ההיריון. התייעצי עם הרופא שלך כיצד להשתמש באמצעים המתאימים על מנת להימנע מהיריון במהלך הטיפול שלך בג'קאבי.

אל תניקי במהלך הטיפול בג'קאבי. יידעי את הרופא שלך אם הינך מיניקה.

אם הינך בהיריון או מיניקה, חושבת שאת עשויה להיות בהיריון או מתכננת להיכנס להיריון, יש להיוועץ ברופא שלך או ברוקח לפני השימוש בתרופה זו.

! נהיגה ושימוש במכונות

אם אתה חש סחרחורת לאחר שלקחת ג'קאבי, אל תנהג ואל תפעיל מכונות.

! מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה

ג'קאבי מכילה לקטוז (סוכר החלב). אם הרופא אמר לך שיש לך אי-סבילות לסוכרים מסוימים, צור קשר עם הרופא לפני לקחת תרופה זו.

כל טבליה של ג'קאבי 5 מ"ג מכילה 71.45 מ"ג לקטוז מונוהידראט.

כל טבליה של ג'קאבי 15 מ"ג מכילה 214.35 מ"ג לקטוז מונוהידראט.

כל טבליה של ג'קאבי 20 מ"ג מכילה 285.80 מ"ג לקטוז מונוהידראט.

3. כיצד תשתמש בתרופה?

תמיד יש להשתמש בדיוק לפי הוראות הרופא.

עליך לבדוק עם הרופא או הרוקח אם אינך בטוח.

המינון ואופן הטיפול יקבעו על-ידי הרופא בלבד. הרופא שלך תמיד יגיד לך בדיוק כמה טבליות של ג'קאבי לקחת.

המינון של ג'קאבי תלוי בספירת תאי-הדם של החולה. הרופא שלך ימדוד את כמות תאי-הדם בגופך וימצא את המינון הטוב ביותר עבורך, במיוחד אם יש לך בעיות כבד או כליות.

המינון המקובל בדרך כלל הוא מנה התחלתית של 15 מ"ג פעמיים ביום או 20 מ"ג פעמיים ביום, כתלות בספירת תאי-הדם שלך.

המנה המקסימלית היא 25 מ"ג פעמיים ביום.

במהלך הטיפול יתכן והרופא שלך ימליץ להוריד או להעלות את המנה אם תוצאות בדיקות-הדם מראות שזה הכרחי, אם יש לך בעיות בכבד או בכליות, או אם אתה צריך גם טיפול עם תרופות אחרות נוספות.

אין לעבור על המנה המומלצת.

עליך לקחת ג'קאבי בכל יום באותו הזמן, עם או ללא אוכל.

אם אתה מטופל בדיאליזה, קח מנה אחת של ג'קאבי בימי הדיאליזה, לאחר שהדיאליזה הושלמה. הרופא יאמר לך כמה טבליות לקחת בכל מנה.

עליך להמשיך ולקחת ג'קאבי למשך הזמן שהרופא שלך אומר לך. זהו טיפול לפרק-זמן ארוך.

הרופא שלך ינטר את מצבך באופן קבוע על מנת להבטיח שלטיפול יש את האפקט הרצוי.

אם יש לך שאלות בנוגע לכמה זמן לקחת ג'קאבי, דבר עם הרופא שלך או הרוקח.

אם אתה חש תופעות לוואי מסוימות (לדוגמה הפרעות בדם), יתכן והרופא שלך יצטרך לשנות את כמות הג'קאבי שאתה צריך לקחת או יגיד לך להפסיק לקחת ג'קאבי לזמן מה.

בדיקות ומעקב -

בדיקות דם

לפני תחילת הטיפול בג'קאבי, הרופא יבצע בדיקות דם לקביעת מנת ההתחלה הטובה ביותר עבורך. במהלך הטיפול תצטרך לעשות בדיקות דם נוספות כדי שהרופא יוכל לנטר את כמות תאי הדם (תאים לבנים, תאים אדומים וטסיות) בגופך ולהעריך כיצד אתה מגיב לטיפול והאם לג'קאבי יש השפעה שאינה רצויה על תאים אלה. יתכן והרופא יצטרך להתאים את המינון או להפסיק את הטיפול.

אם נטלת בטעות מינון גבוה יותר מהמינון שהרופא רשם לך או אם בטעות בלע ילד מן התרופה, פנה מיד לרופא או לחדר מיון של בית חולים והבא אריזת התרופה איתך.

אם שכחת ליטול ג'קאבי בזמן הדרוש, אין ליטול מנה כפולה על מנת לפצות על מנה שנשכחה. קח את המנה הבאה בזמן הרגיל והיוועץ ברופא.

יש להתמיד בטיפול כפי שהומלץ על-ידי הרופא.

גם אם חל שיפור במצב בריאותך, אין להפסיק את הטיפול בתרופה ללא התייעצות עם הרופא או הרוקח. אם אתה מפסיק את הטיפול עם ג'קאבי התסמינים הקשורים במחלת המיאלופיברוזיס שלך עלולים לחזור. לכן, אין להפסיק נטילת ג'קאבי בלי לדון בכך עם הרופא שלך.

אין ליטול תרופות בחושך! בדוק התווית והמנה בכל פעם שהנך נוטל תרופה. הרכב משקפיים אם הנך זקוק להם.

אם יש לך שאלות נוספות בנוגע לשימוש בתרופה, היוועץ ברופא או ברוקח.

4. תופעות לוואי

כמו בכל תרופה, השימוש בג'קאבי עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי. יתכן ולא תסבול מאף אחת מהן.

רוב תופעות הלוואי הינן קלות עד בינוניות ובאופן כללי ייעלמו לאחר מספר ימים עד מספר שבועות של טיפול.

יש לפנות לרופא מיד אם אתה חש באחת מתופעות הלוואי הבאות. תופעות לוואי אלו יכולות להופיע לעיתים קרובות, חלקן שכיחות מאוד (עשויות להשפיע על יותר מ- 1 מכל 10 מטופלים), חלקן שכיחות (עשויות להשפיע על עד 1 מכל 10 מטופלים):

- כל סימן של דימום של דימום במוח, כגון: שינוי פתאומי במצב ההכרה, כאבי ראש תכופים, חוסר תחושה, עקצוצים, חולשה או שיתוק (שכיח).
- כל סימן של דימום בקיבה או במעי, כגון: צואה שחורה או מוכתמת בדם, או הקאה של דם (שכיח).
- פריחה כואבת בעור עם שלפוחיות (תסמינים אפשריים של שלבכת חוגרת [herpes zoster]) (שכיח).
- חבלות ו/או דימומים לא צפויים, עייפות חריגה, קוצר נשימה במהלך פעילות גופנית או מנוחה, עור חיור באופן חריג, או זיהומים חוזרים (תסמינים אפשריים של הפרעות בדם) (מאוד שכיח).
- חום, צמרמורות או תסמינים אחרים של זיהומים (מאוד שכיח).
- רמות נמוכות של תאי דם אדומים (אנמיה), רמות נמוכות של תאי דם לבנים (נויטרופניה) או רמה נמוכה של טסיות (טרומבוציטופניה) (מאוד שכיח).

תופעות לוואי נוספות עם ג'קאבי:

תופעות לוואי שכיחות מאוד (מופיעות לעיתים קרובות):

- דלקת בדרכי השתן
- רמות גבוהות של כולסטרול (hypercholesterolemia)
- סחרחורת
- כאב ראש
- תוצאות לא תקינות של תפקוד הכבד
- עליה במשקל

תופעות לוואי שכיחות (מופיעות לעיתים קרובות):

- כמות עודפת של גזים במערכת העיכול (נפיחות).
 - שיעול כרוני עם ליחה בגוון-דם, חום, הזעות לילה ואובדן משקל (תסמינים של שחפת).
- אם אחת מתופעות הלוואי מחמירה, או כאשר אתה סובל מתופעת לוואי שלא הוזכרה בעלון, עליך להתייעץ עם הרופא.

5. איך לאחסן את התרופה?

- מנע הרעלה! תרופה זו וכל תרופה אחרת יש לשמור במקום סגור מחוץ להישג ידם וראייתם של ילדים ו/או תינוקות ועל-ידי כך תמנע הרעלה. אין לגרום להקאה ללא הוראה מפורשת מהרופא.
- אין להשתמש בתרופה אחרי תאריך התפוגה (exp. date) המופיע על גבי האריזה/תווית הבקבוק או הבליסטר. תאריך התפוגה מתייחס ליום האחרון של אותו חודש.
- אם טבליות הגיקאבי ארוזות בבקבוק, יש להשתמש בהן תוך חודש אחד לאחר פתיחת הבקבוק.
- אין לאחסן מעל ל-30°C.
- אין להשליך תרופות דרך הביוב או פח האשפה הביתי. שאל את הרוקח כיצד יש להשליך את התרופות שאינן עוד בשימוש. אמצעים אלו יסייעו בהגנה על הסביבה.

6. מידע נוסף

החומר הפעיל בגיקאבי הוא Ruxolitinib.

- כל טבליה של גיקאבי 5 מ"ג מכילה: רוקסוליטיניב פוספאט 6.60 מ"ג השווה בערכו ל- 5 מ"ג של רוקסוליטיניב.
- כל טבליה של גיקאבי 15 מ"ג מכילה: רוקסוליטיניב פוספאט 19.80 מ"ג השווה בערכו ל- 15 מ"ג של רוקסוליטיניב.
- כל טבליה של גיקאבי 20 מ"ג מכילה: רוקסוליטיניב פוספאט 26.40 מ"ג השווה בערכו ל- 20 מ"ג של רוקסוליטיניב.
- נוסף על החומר הפעיל התרופה מכילה גם:

microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate (Type A), hydroxypropylcellulose, povidone, silica, colloidal anhydrous, magnesium stearate.

- כל טבליה של גיקאבי 5 מ"ג מכילה 71.45 מ"ג לקטוז מונוהידראט.
- כל טבליה של גיקאבי 15 מ"ג מכילה 214.35 מ"ג לקטוז מונוהידראט.
- כל טבליה של גיקאבי 20 מ"ג מכילה 285.80 מ"ג לקטוז מונוהידראט.

כיצד נראית התרופה ומה תוכן האריזה:

- גיקאבי 5 מ"ג: טבליות עגולות לבנות עד כמעט-לבנות עם הטבעה של "NVR" בצידן האחד ו-"L5" בצד השני.
- גיקאבי 15 מ"ג: טבליות אובליות לבנות עד כמעט-לבנות עם הטבעה של "NVR" בצידן האחד ו-"L15" בצד השני.
- גיקאבי 20 מ"ג: טבליות מוארכות לבנות עד כמעט-לבנות עם הטבעה של "NVR" בצידן האחד ו-"L20" בצד השני.

גדלי האריזות הרשומות:

- בקבוקי פלסטיק המכילים 60 טבליות.
- אריזות בליסטרים המכילות 56 טבליות.

בעל הרישום וכתובתו: נוברטיס פארמה סרויסס איי ג'י, רח' שחם 36, פתח-תקווה.

שם היצרן וכתובתו: נוברטיס פארמה שטיין איי ג'י, שוויץ.

פורמט עלון זה נקבע ע"י משרד הבריאות ותוכנו נבדק ואושר על-ידו.

עלון זה נבדק ואושר ע"י משרד הבריאות בתאריך: מאי 2013.

מספר רישום התרופה בפנקס התרופות הממלכתי במשרד הבריאות:

ג'קאבי 5 מ"ג: 149 85 33747

ג'קאבי 15 מ"ג: 149 86 33748

ג'קאבי 20 מ"ג: 149 87 33750

לשם הפשטות ולהקלת הקריאה, עלון זה נוסח בלשון זכר. על אף זאת, התרופה מיועדת לבני שני המינים.