

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Jakavi 5 mg compresse
Jakavi 10 mg compresse
Jakavi 15 mg compresse
Jakavi 20 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Jakavi 5 mg compresse

Ogni compressa contiene 5 mg di ruxolitinib (come fosfato).

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa contiene 71,45 mg di lattosio monoidrato.

Jakavi 10 mg compresse

Ogni compressa contiene 10 mg di ruxolitinib (come fosfato).

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa contiene 142,90 mg di lattosio monoidrato.

Jakavi 15 mg compresse

Ogni compressa contiene 15 mg di ruxolitinib (come fosfato).

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa contiene 214,35 mg di lattosio monoidrato.

Jakavi 20 mg compresse

Ogni compressa contiene 20 mg di ruxolitinib (come fosfato).

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa contiene 285,80 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Jakavi 5 mg compresse

Comprese rotonde bianche-quasi bianche di circa 7,5 mm di diametro contrassegnate con "NVR" su un lato e "L5" sull'altro.

Jakavi 10 mg compresse

Comprese rotonde bianche-quasi bianche di circa 9,3 mm di diametro contrassegnate con "NVR" su un lato e "L10" sull'altro.

Jakavi 15 mg compresse

Comprese ovali bianche-quasi bianche di circa 15,0 x7,0 mm contrassegnate con "NVR" su un lato e "L15" sull'altro.

Jakavi 20 mg compresse

Comprese allungate bianche-quasi bianche di circa 16,5 x7,4 mm contrassegnate con "NVR" su un lato e "L20" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Mielofibrosi (MF)

Jakavi è indicato per il trattamento della splenomegalia o dei sintomi correlati alla malattia in pazienti adulti con mielofibrosi primaria (nota anche come mielofibrosi idiopatica cronica), mielofibrosi post policitemia vera o mielofibrosi post trombocitemia essenziale.

Policitemia vera (PV)

Jakavi è indicato per il trattamento di pazienti adulti con policitemia vera che sono resistenti o intolleranti a idrossiurea.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Jakavi deve essere iniziato solo da un medico esperto nella somministrazione di medicinali antitumorali.

Prima di iniziare la terapia con Jakavi deve essere effettuata una conta ematica completa, inclusa una conta differenziale dei globuli bianchi.

Monitorare ogni 2-4 settimane la conta ematica completa, inclusa la conta differenziale dei globuli bianchi, fino alla stabilizzazione delle dosi di Jakavi, e in seguito come clinicamente indicato (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

Dose iniziale

La dose iniziale raccomandata di Jakavi nella mielofibrosi (MF) è basata sulla conta piastrinica (vedere Tabella 1):

Tabella 1 Dosi iniziali nella mielofibrosi

Conta piastrinica	Dose iniziale
Maggiore di 200.000/mm ³	20 mg per via orale due volte al giorno
Da 100.000 a 200.000/mm ³	15 mg per via orale due volte al giorno
Da 75.000 a meno di 100.000/mm ³	10 mg per via orale due volte al giorno
Da 50.000 a meno di 75.000/mm ³	5 mg per via orale due volte al giorno

La dose iniziale raccomandata di Jakavi nella policitemia vera (PV) è di 10 mg per via orale due volte al giorno.

Modifiche della dose

Le dosi possono essere titolate sulla base dell'efficacia e della sicurezza.

Se l'efficacia è considerata insufficiente e le conte ematiche sono adeguate, le dosi possono essere aumentate di un massimo di 5 mg due volte al giorno, fino alla dose massima di 25 mg due volte al giorno.

La dose iniziale non deve essere aumentata entro le prime quattro settimane di trattamento e in seguito non più frequentemente di intervalli di 2 settimane.

Il trattamento deve essere interrotto per conte piastriniche inferiori a 50.000/mm³ o conte assolute di neutrofilii inferiori a 500/mm³. Nella PV, il trattamento deve essere interrotto anche quando l'emoglobina è inferiore a 8 g/dL. Dopo il recupero delle conte ematiche sopra questi livelli, la somministrazione può essere ripresa con dosi di 5 mg due volte al giorno, gradualmente aumentate sulla base di un accurato monitoraggio della conta ematica completa, inclusa una conta differenziale dei globuli bianchi.

Devono essere considerate riduzioni di dose se la conta piastrinica diminuisce durante il trattamento come indicato nella Tabella 2, con l'obiettivo di evitare interruzioni di dose per trombocitopenia.

Tabella 2 Raccomandazioni posologiche per trombocitopenia

	Dose al momento della diminuzione delle piastrine				
	25 mg due volte al giorno	20 mg due volte al giorno	15 mg due volte al giorno	10 mg due volte al giorno	5 mg due volte al giorno
Conta piastrinica	Nuova dose				
Da 100.000 a <125.000/mm ³	20 mg due volte al giorno	15 mg due volte al giorno	Nessuna modifica	Nessuna modifica	Nessuna modifica
Da 75.000 a <100.000/mm ³	10 mg due volte al giorno	10 mg due volte al giorno	10 mg due volte al giorno	Nessuna modifica	Nessuna modifica
Da 50.000 a <75.000/mm ³	5 mg due volte al giorno	5 mg due volte al giorno	5 mg due volte al giorno	5 mg due volte al giorno	Nessuna modifica
Meno di 50.000/mm ³	Sospendere	Sospendere	Sospendere	Sospendere	Sospendere

Nella PV, devono essere considerate riduzioni di dose se l'emoglobina scende al di sotto di 12 g/dL e sono raccomandate se questa scende al di sotto di 10 g/dL.

Aggiustamento della dose in concomitanza con inibitori potenti del CYP3A4 o fluconazolo

Quando ruxolitinib viene somministrato con inibitori potenti del CYP3A4 o con inibitori sia dell'enzima CYP2C9 che del CYP3A4 (es. fluconazolo), la dose unitaria di ruxolitinib deve essere ridotta di circa il 50%, da somministrarsi due volte al giorno (vedere paragrafo 4.5). Deve essere evitato l'uso concomitante di ruxolitinib con dosi di fluconazolo superiori a 200 mg die.

Si raccomanda un monitoraggio più frequente (es. due volte la settimana) dei parametri ematologici e dei segni e sintomi clinici delle reazioni avverse al medicinale correlate a ruxolitinib durante la somministrazione di inibitori potenti del CYP3A4 o inibitori sia dell'enzima CYP2C9 che del CYP3A4.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata non è necessario uno specifico aggiustamento della dose.

Nei pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina inferiore a 30 mL/min) la dose iniziale raccomandata per i pazienti con MF, basata sulla conta piastrinica, deve essere ridotta di circa il 50% da somministrarsi due volte al giorno. La dose iniziale raccomandata per i pazienti con PV con compromissione renale severa è di 5 mg due volte al giorno. Durante il trattamento con ruxolitinib i pazienti devono essere attentamente monitorati per quanto riguarda la sicurezza e l'efficacia.

I dati per determinare le migliori opzioni di dose per i pazienti in emodialisi con malattia renale in fase terminale (end-stage renal disease, ESRD) sono limitati. Simulazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche basate sui dati disponibili in questa popolazione suggeriscono che la dose iniziale per i pazienti con MF in emodialisi con ESRD è una dose singola di 15-20 mg o due dosi di 10 mg prese a distanza di 12 ore, da somministrarsi dopo la dialisi e solo il giorno dell'emodialisi. Per i pazienti con MF con una conta piastrinica compresa tra 100.000/mm³ e 200.000/mm³ la dose singola raccomandata è di 15 mg. Per i pazienti con MF con una conta piastrinica >200.000/mm³ la dose raccomandata è una dose singola di 20 mg o due dosi di 10 mg prese a distanza di 12 ore. Le dosi successive (singola somministrazione o due dosi di 10 mg prese a distanza di 12 ore) devono essere somministrate solo nei giorni di emodialisi dopo ogni seduta di dialisi.

La dose iniziale raccomandata per i pazienti con PV in emodialisi con ESRD è una dose singola di 10 mg o due dosi di 5 mg prese a distanza di 12 ore, da somministrarsi dopo la dialisi e solo il giorno dell'emodialisi. Queste raccomandazioni sulla dose sono basate su simulazioni ed ogni modifica della dose nei pazienti con ESRD deve essere seguita da un attento monitoraggio della sicurezza e dell'efficacia nei singoli pazienti. Non sono disponibili dati sulla dose da utilizzare in pazienti che sono sottoposti a dialisi peritoneale o a emofiltrazione veno-venosa continua (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Nei pazienti con qualsiasi tipo di compromissione epatica la dose iniziale raccomandata basata sulla conta piastrinica deve essere ridotta di circa il 50% da somministrarsi due volte al giorno. Le dosi successive devono essere aggiustate sulla base di un attento monitoraggio della sicurezza e dell'efficacia. Nei pazienti con compromissione epatica diagnosticata durante il trattamento con ruxolitinib devono essere monitorate le conte ematiche complete, inclusa una conta differenziale dei globuli bianchi, almeno ogni una-due settimane per le prime 6 settimane dopo l'inizio della terapia con ruxolitinib e poi come clinicamente indicato una volta che la funzione epatica e le conte ematiche si sono stabilizzate. La dose di ruxolitinib può essere titolata per ridurre il rischio di citopenia.

Pazienti anziani (≥65 anni)

Per i pazienti anziani non sono raccomandati ulteriori aggiustamenti di dose.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Jakavi nei bambini e negli adolescenti fino a 18 anni di età non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili (vedere paragrafo 5.1).

Interruzione del trattamento

Il trattamento può essere continuato fino a quando il rapporto beneficio-rischio rimane positivo. Tuttavia, il trattamento deve essere interrotto dopo 6 mesi se dall'inizio della terapia non c'è stata riduzione delle dimensioni della milza o miglioramento nei sintomi.

Per i pazienti che hanno dimostrato un certo grado di miglioramento clinico, si raccomanda che la terapia con ruxolitinib venga interrotta se i pazienti presentano un aumento del 40% della lunghezza della milza rispetto alla dimensione al basale (all'incirca equivalente ad un aumento del 25% del volume della milza) e non mostrano più un miglioramento tangibile dei sintomi correlati alla malattia.

Modo di somministrazione

Jakavi deve essere assunto per via orale, con o senza cibo.

Se una dose viene omessa, il paziente non deve assumere una dose aggiuntiva, ma deve assumere la consueta dose successiva prescritta.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Gravidanza e allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Mielosoppressione

Il trattamento con Jakavi può causare reazioni avverse al medicinale di tipo ematologico, incluse trombocitopenia, anemia e neutropenia. Prima di iniziare la terapia con Jakavi deve essere effettuata una conta ematica completa, inclusa una conta differenziale dei globuli bianchi. Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti con conta piastrinica inferiore a $50.000/\text{mm}^3$ o conta assoluta di neutrofili inferiore a $500/\text{mm}^3$ (vedere paragrafo 4.2).

È stato osservato che i pazienti con basse conte piastriniche ($<200.000/\text{mm}^3$) all'inizio della terapia sono più predisposti a sviluppare trombocitopenia durante il trattamento.

La trombocitopenia è generalmente reversibile e di solito viene gestita riducendo la dose o sospendendo temporaneamente Jakavi (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Tuttavia, possono essere necessarie trasfusioni di piastrine come clinicamente indicato.

I pazienti che sviluppano anemia possono richiedere trasfusioni di sangue. Possono essere prese in considerazione anche modifiche o interruzioni della dose per i pazienti che sviluppano anemia.

I pazienti con un livello di emoglobina al di sotto di $10,0 \text{ g/dL}$ all'inizio del trattamento presentano un rischio più elevato di manifestare durante il trattamento un livello di emoglobina al di sotto di $8,0 \text{ g/dL}$ rispetto ai pazienti con un livello di emoglobina più elevato al basale (79,3% verso 30,1%). Per i pazienti con emoglobina al basale al di sotto di $10,0 \text{ g/dL}$ si raccomanda un monitoraggio più frequente dei parametri ematologici e dei segni e sintomi clinici delle reazioni avverse al medicinale correlate a Jakavi.

La neutropenia (conta assoluta dei neutrofili <500) è stata generalmente reversibile ed è stata gestita mediante sospensione temporanea di Jakavi (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

La conta ematica completa deve essere monitorata come clinicamente indicato e la dose aggiustata come richiesto (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Infezioni

Nei pazienti trattati con Jakavi si sono verificate gravi infezioni batteriche, micobatteriche, micotiche, virali ed altre infezioni opportunistiche. I pazienti devono essere valutati per il rischio di sviluppare gravi infezioni. I medici devono osservare attentamente i pazienti in trattamento con Jakavi per segni e sintomi di infezioni e intraprendere prontamente un trattamento appropriato. Il trattamento con Jakavi non deve essere iniziato fintanto che gravi infezioni attive non si siano risolte.

Nei pazienti trattati con Jakavi è stata riportata tubercolosi. Prima di iniziare il trattamento, i pazienti devono essere valutati per tubercolosi attiva e inattiva ("latente"), secondo le raccomandazioni locali. Questo può includere la storia medica, il possibile precedente contatto con la tubercolosi, e/o lo screening adeguato come radiografia dei polmoni, test della tubercolina e/o saggio di rilascio di interferone-gamma, come applicabili. Si ricorda ai medici il rischio di risultati falsi negativi del test cutaneo della tubercolina, soprattutto in pazienti che sono gravemente malati o immunocompromessi.

Aumenti della carica virale dell'epatite B (titolo HBV-DNA), con e senza associati aumenti di alanina aminotransferasi e aspartato aminotransferasi, sono stati riportati in pazienti con infezioni croniche da HBV che assumevano Jakavi. Prima di iniziare il trattamento con Jakavi si raccomanda di eseguire lo screening per HBV. I pazienti con infezione cronica da HBV devono essere trattati e monitorati secondo le linee guida cliniche.

Herpes zoster

I medici devono istruire i pazienti riguardo ai segni e ai sintomi precoci di herpes zoster, raccomandando di iniziare il trattamento il più presto possibile.

Leucoencefalopatia multifocale progressiva

Durante il trattamento con Jakavi è stata riportata leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML). I medici devono prestare particolare attenzione ai sintomi indicativi di PML che i pazienti possono non notare (ad esempio, sintomi o segni di tipo cognitivo, neurologico o psichiatrico). I pazienti devono essere monitorati per uno qualsiasi di questi nuovi sintomi o segni o per un loro peggioramento, e se questi sintomi/segni si verificano, devono essere considerati il ricorso a un neurologo e appropriate misure diagnostiche per la PML. In caso di sospetta PML, ulteriori somministrazioni devono essere sospese fintanto che la PML sia stata esclusa.

Cancro della pelle non melanoma

Cancro della pelle non melanomi (NMSCs), inclusi carcinoma basocellulare, squamocellulare e a cellule di Merkel, sono stati riportati in pazienti trattati con ruxolitinib. La maggior parte di questi pazienti aveva anamnesi di trattamenti prolungati con idrossiurea e precedenti NMSC o lesioni cutanee precancerose. Una relazione causale con ruxolitinib non è stata stabilita. Si raccomandano esami cutanei periodici per i pazienti che hanno un aumentato rischio di cancro della pelle.

Anomalie/aumenti dei lipidi

Il trattamento con Jakavi è stato associato ad aumenti dei parametri lipidici, quali colesterolo totale, lipoproteine ad alta densità (colesterolo HDL), lipoproteine a bassa densità (colesterolo LDL) e trigliceridi. Si raccomanda il monitoraggio dei lipidi e il trattamento della dislipidemia secondo le linee guida cliniche.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale severa la dose iniziale di Jakavi deve essere ridotta. La dose iniziale per i pazienti con MF in emodialisi con malattia renale in fase terminale deve essere basata sulla conta piastrinica (vedere paragrafo 4.2). Dosi successive (dose singola di 20 mg o due dosi di 10 mg prese a distanza di 12 ore in pazienti con MF; dose singola di 10 mg o due dosi di 5 mg prese a distanza di 12 ore in pazienti con PV) devono essere somministrate solo nei giorni di emodialisi dopo ogni seduta di dialisi. Modifiche aggiuntive della dose devono essere effettuate con un attento monitoraggio della sicurezza e dell'efficacia (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica la dose iniziale di Jakavi deve essere ridotta di circa il 50%. Ulteriori modifiche della dose devono essere basate sulla sicurezza e sull'efficacia del medicinale (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Interazioni

Se Jakavi viene co-somministrato con inibitori potenti del CYP3A4 o inibitori sia dell'enzima CYP2C9 che del CYP3A4 (es. fluconazolo), la dose unitaria di Jakavi deve essere ridotta di circa il 50%, da somministrare due volte al giorno (per la frequenza del monitoraggio vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

La co-somministrazione di terapie citoriduttive con Jakavi è stata associata a citopenie gestibili (vedere il paragrafo 4.2 per le modifiche della dose durante le citopenie).

Effetti dell'interruzione del trattamento

A seguito dell'interruzione o sospensione di Jakavi, i sintomi della MF possono ripresentarsi nell'arco di circa una settimana. Ci sono stati casi di pazienti che hanno sospeso Jakavi che hanno manifestato eventi avversi severi, specialmente in presenza di una malattia intercorrente acuta. Non è stato stabilito se la brusca sospensione di Jakavi abbia contribuito a questi eventi. A meno che non sia necessaria una brusca sospensione, si può considerare una graduale riduzione della dose di Jakavi, sebbene l'utilità della riduzione non sia dimostrata.

Eccipienti

Jakavi contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

Ruxolitinib viene eliminato attraverso metabolismo catalizzato dal CYP3A4 e dal CYP2C9. Perciò, i medicinali che inibiscono questi enzimi possono dare origine ad una aumentata esposizione a ruxolitinib.

Interazioni con conseguente riduzione della dose di ruxolitinib

Inibitori del CYP3A4

Inibitori potenti del CYP3A4 (ad esempio, ma non solo, boceprevir, claritromicina, indinavir, itraconazolo, ketoconazolo, lopinavir/ritonavir, ritonavir, mibefradil, nefazodone, nelfinavir, posaconazolo, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazolo)

In soggetti sani la co-somministrazione di ruxolitinib (dose singola di 10 mg) con un inibitore potente del CYP3A4, ketoconazolo, ha determinato C_{max} e AUC di ruxolitinib superiori rispettivamente del 33% e del 91% rispetto a quelle ottenute con la somministrazione di ruxolitinib da solo. La co-somministrazione con ketoconazolo ha prolungato l'emivita da 3,7 a 6,0 ore.

Quando si somministra ruxolitinib con inibitori potenti del CYP3A4, la dose unitaria di ruxolitinib deve essere ridotta di circa il 50%, da somministrare due volte al giorno. I pazienti devono essere attentamente monitorati (es. due volte la settimana) per citopenia e la dose titolata sulla base della sicurezza e dell'efficacia (vedere paragrafo 4.2).

Inibitori sia del CYP2C9 che del CYP3A4

In soggetti sani la co-somministrazione di ruxolitinib (dose singola di 10 mg) con fluconazolo, un inibitore sia del CYP2C9 che del CYP3A4, ha determinato C_{max} e AUC di ruxolitinib superiori rispettivamente del 47% e del 232% rispetto a quelle ottenute con la somministrazione di ruxolitinib da solo.

Una riduzione della dose del 50% deve essere considerata quando si usano medicinali che sono inibitori degli enzimi sia CYP2C9 che CYP3A4 (es. fluconazolo). Evitare l'uso concomitante di ruxolitinib con dosi di fluconazolo superiori a 200 mg die.

Induttori enzimatici

Induttori del CYP3A4 (ad esempio, ma non solo, avasimibe, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifabutina, rifampina (rifampicina), erba di San Giovanni (Hypericum perforatum))

I pazienti devono essere attentamente monitorati e la dose titolata in base alla sicurezza e all'efficacia (vedere paragrafo 4.2).

In soggetti sani trattati con ruxolitinib (dose singola di 50 mg) dopo somministrazione di rifampicina (dose di 600 mg/die per 10 giorni), induttore potente del CYP3A4, l'AUC di ruxolitinib è risultata più bassa del 70% rispetto a quella ottenuta dopo la somministrazione di ruxolitinib da solo. L'esposizione dei metaboliti attivi di ruxolitinib è risultata invariata. Complessivamente, l'attività farmacodinamica di ruxolitinib è risultata simile, suggerendo che l'induzione del CYP3A4 ha determinato un effetto farmacodinamico minimo. Tuttavia, questo può essere correlato all'alta dose di ruxolitinib che ha determinato effetti farmacodinamici vicini alla E_{max} . È possibile che nel singolo paziente, un aumento della dose di ruxolitinib sia necessario quando si inizia il trattamento con un induttore enzimatico potente.

Altre interazioni da tenere in considerazione che influiscono su ruxolitinib

Inibitori lievi o moderati del CYP3A4 (ad esempio, ma non solo, ciprofloxacina, eritromicina, amprenavir, atazanavir, diltiazem, cimetidina)

In soggetti sani la co-somministrazione di ruxolitinib (dose singola di 10 mg) con eritromicina 500 mg due volte al giorno per quattro giorni ha determinato C_{max} e AUC di ruxolitinib superiori rispettivamente dell'8% e del 27% rispetto a quelle ottenute con la somministrazione di ruxolitinib da solo.

Non è richiesto un aggiustamento della dose quando ruxolitinib viene co-somministrato con inibitori lievi o moderati del CYP3A4 (ad es. eritromicina). Tuttavia, i pazienti devono essere attentamente monitorati per citopenia quando iniziano una terapia con un inibitore moderato del CYP3A4.

Effetti di ruxolitinib su altri medicinali

Sostanze trasportate dalla glicoproteina-P o da altri trasportatori

Ruxolitinib può inibire la glicoproteina P (P-glycoprotein, P-gp) e la proteina di resistenza del tumore mammario (breast cancer resistance protein, BCRP) nell'intestino. Questo può determinare un aumento dell'esposizione sistemica dei substrati di questi trasportatori, ad esempio dabigatran etexilato, ciclosporina, rosuvastatina e potenzialmente digossina. Si consiglia il monitoraggio terapeutico del medicinale (therapeutic drug monitoring, TDM) o il monitoraggio clinico della sostanza interessata.

È possibile che l'inibizione potenziale della P-gp e della BCRP nell'intestino possa essere minimizzata se il periodo di tempo tra le somministrazioni viene mantenuto ampio il più a lungo possibile.

Uno studio condotto in soggetti sani ha indicato che ruxolitinib non ha inibito il metabolismo di midazolam, substrato del CYP3A4, somministrato per via orale. Pertanto, non si prevede alcun aumento dell'esposizione dei substrati del CYP3A4 quando somministrati in associazione con ruxolitinib. Un altro studio condotto in soggetti sani ha indicato che ruxolitinib non influenza la farmacocinetica di un contraccettivo orale contenente etinilestradiolo e levonorgestrel. Pertanto, non si prevede che l'efficacia contraccettiva di questa associazione sarà compromessa dalla co-somministrazione con ruxolitinib.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati relativi all'uso di Jakavi in donne in gravidanza.

Gli studi sugli animali hanno mostrato che ruxolitinib è embriotossico e fetotossico. Non è stata osservata teratogenicità in ratti o conigli. Tuttavia, rispetto alla dose clinica più alta, i margini di esposizione sono stati bassi e i risultati sono quindi di limitata rilevanza per gli esseri umani (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. A scopo precauzionale, l'uso di Jakavi è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Donne in età fertile/Contracezione

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Jakavi. In caso di gravidanza durante il trattamento con Jakavi, si deve eseguire una valutazione del rischio/beneficio su base individuale con una accurata informazione per quanto riguarda i potenziali rischi per il feto (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Jakavi non deve essere usato durante l'allattamento con latte materno (vedere paragrafo 4.3) e quindi l'allattamento deve essere sospeso quando si inizia il trattamento. Non è noto se ruxolitinib e/o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per il lattante non può essere escluso. I dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di ruxolitinib e dei suoi metaboliti nel latte (vedere paragrafo 5.3).

Fertilità

Non vi sono dati sugli effetti di ruxolitinib sulla fertilità nell'uomo. Negli studi sugli animali non sono stati osservati effetti sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Jakavi ha un effetto sedativo nullo o trascurabile. Tuttavia, i pazienti che accusano capogiri dopo l'assunzione di Jakavi devono astenersi dal guidare veicoli o dall'utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Mielofibrosi

Le reazioni avverse al medicinale più frequentemente segnalate sono state trombocitopenia e anemia.

Le reazioni avverse al medicinale di tipo ematologico (ogni grado del Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) comprendevano anemia (83,8%), trombocitopenia (80,5%) e neutropenia (20,8%).

Anemia, trombocitopenia e neutropenia sono effetti correlati alla dose.

Le tre reazioni avverse al medicinale di tipo non ematologico più frequenti sono state lividi (33,3%), altri sanguinamenti (incluse epistassi, emorragia post-procedurale ed ematuria) (24,3%) e capogiri (21,9%).

Le tre anomalie di laboratorio non ematologiche più frequenti sono state aumento dell'alanina aminotransferasi (40,7%), aumento dell'aspartato aminotransferasi (31,5%) e ipertrigliceridemia (25,2%). Negli studi clinici di fase 3 nella MF, non sono stati osservati ipertrigliceridemia o aumento dell'aspartato aminotransferasi di grado 3 o 4 CTCAE, né aumento dell'alanina aminotransferasi o ipercolesterolemia di grado 4 CTCAE.

L'interruzione del trattamento a causa di eventi avversi, indipendentemente dalla causalità, è stata osservata nel 30,0% dei pazienti.

Policitemia vera

Le reazioni avverse ematologiche (ogni grado CTCAE) comprendevano anemia (61,8%) e trombocitopenia (25,0%). Anemia e trombocitopenia di grado 3 o 4 CTCAE sono state riportate rispettivamente nel 2,9% e nel 2,6%.

Le tre reazioni avverse non ematologiche più frequenti sono state aumento di peso (20,3%), capogiri (19,4%) e mal di testa (17,9%).

Le tre anomalie di laboratorio non ematologiche più frequenti (ogni grado CTCAE) identificate come reazioni avverse sono state aumento dell'alanina aminotransferasi (45,3%), aumento dell'aspartato aminotransferasi (42,6%), e ipercolesterolemia (34,7%). Non sono stati osservati aumento dell'alanina aminotransferasi o ipercolesterolemia di grado 4 CTCAE, ed è stato osservato un aumento dell'aspartato aminotransferasi di grado 4 CTCAE.

L'interruzione del trattamento a causa di eventi avversi, indipendentemente dalla causalità, è stata osservata nel 19,4% dei pazienti.

Tabella delle reazioni avverse al medicinale dagli studi clinici

La sicurezza di Jakavi nei pazienti con MF è stata valutata utilizzando i dati di follow-up a lungo termine da due studi di fase 3 (COMFORT-I e COMFORT-II) inclusi i dati provenienti da pazienti inizialmente randomizzati a ruxolitinib (n=301) e da pazienti che hanno ricevuto ruxolitinib dopo il cross-over dai trattamenti di controllo (n=156). L'esposizione mediana su cui si basano le categorie delle frequenze delle reazioni avverse al medicinale (adverse drug reactions, ADRs) per i pazienti con MF è stata di 30,5 mesi (intervallo da 0,3 a 68,1 mesi).

La sicurezza di Jakavi nei pazienti PV è stata valutata utilizzando i dati di follow-up a lungo termine da due studi di fase 3 (RESPONSE, RESPONSE 2) inclusi i dati provenienti da pazienti inizialmente randomizzati a ruxolitinib (n=184) e da pazienti che hanno ricevuto ruxolitinib dopo il cross-over dai trattamenti di controllo (n=156). L'esposizione mediana su cui si basano le categorie delle frequenze delle ADRs per i pazienti con PV è stata di 41,7 mesi (intervallo da 0,03 a 59,7 mesi).

Nel programma degli studi clinici, la severità delle reazioni avverse al medicinale è stata valutata sulla base dei CTCAE, che definiscono grado 1 = lieve, grado 2 = moderato, grado 3 = severo e grado 4 = che mette in pericolo di vita.

Le reazioni avverse al medicinale dagli studi clinici (Tabella 3) sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA. All'interno di ciascuna classe di sistema e organo, le reazioni avverse al medicinale sono riportate in ordine decrescente di frequenza. Inoltre, per ogni reazione avversa al medicinale, la corrispondente categoria di frequenza si basa sulla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 3 Categoria di frequenza delle reazioni avverse al medicinale riportate negli studi di fase 3 (COMFORT-I, COMFORT-II, RESPONSE, RESPONSE 2)

Reazione avversa al medicinale	Categoria di frequenza per pazienti con MF	Categoria di frequenza per pazienti con PV
Infezioni ed infestazioni		
Infezioni del tratto urinario ^{a,c}	Molto comune	Molto comune
Herpes zoster ^{a,c}	Molto comune	Molto comune
Polmonite	Molto comune	Comune
Sepsi	Comune	Non comune
Tubercolosi	Non comune	Non nota ^f
Riattivazione del HBV	Non nota ^f	Non comune
Patologie del sistema emolinfopoietico^{b,e}		
Anemia ^b		
Grado 4 CTCAE ^d ($<6,5\text{g/dL}$)	Molto comune	Non comune
Grado 3 CTCAE ^d ($<8,0 - 6,5\text{g/dL}$)	Molto comune	Comune
Ogni grado CTCAE ^d	Molto comune	Molto comune
Trombocitopenia ^b		
Grado 4 CTCAE ^d ($<25.000/\text{mm}^3$)	Comune	Non comune
Grado 3 CTCAE ^d ($50.000 - 25.000/\text{mm}^3$)	Molto comune	Comune
Ogni grado CTCAE ^d	Molto comune	Molto comune
Neutropenia ^b		
Grado 4 CTCAE ^d ($<500/\text{mm}^3$)	Comune	Non comune
Grado 3 CTCAE ^d ($<1.000 - 500/\text{mm}^3$)	Comune	Non comune
Ogni grado CTCAE ^d	Molto comune	Comune
Pancitopenia ^{b,c}	Comune	Comune
Sanguinamento (ogni sanguinamento, compreso sanguinamento intracranico e gastrointestinale, lividi ed altri sanguinamenti)	Molto comune	Molto comune
Lividi	Molto comune	Molto comune
Sanguinamento gastrointestinale	Molto comune	Comune
Sanguinamento intracranico	Comune	Non comune
Altri sanguinamenti (incluse epistassi, emorragia post-intervento ed ematuria)	Molto comune	Molto comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		
Ipercolesterolemia ^b ogni grado CTCAE ^d	Molto comune	Molto comune
Ipertrigliceridemia ^b ogni grado CTCAE ^d	Molto comune	Molto comune
Aumento di peso ^a	Molto comune	Molto comune

Patologie del sistema nervoso		
Capogiri ^a	Molto comune	Molto comune
Mal di testa ^a	Molto comune	Molto comune
Patologie gastrointestinali		
Lipasi elevata, ogni grado CTCAE ^d	Molto comune	Molto comune
Stipsi ^a	Molto comune	Molto comune
Flatulenza ^a	Comune	Comune
Patologie epatobiliari		
Alanina aminotransferasi aumentata ^b		
Grado 3 CTCAE ^d (> 5x – 20x LSN)	Comune	Comune
Ogni grado CTCAE ^d	Molto comune	Molto comune
Aspartato aminotransferasi aumentata ^b		
Ogni grado CTCAE ^d	Molto comune	Molto comune
Patologie vascolari		
Ipertensione ^a	Molto comune	Molto comune
^a La frequenza si basa sui dati degli eventi avversi. - Un soggetto con multipli episodi di una reazione avversa al medicinale (adverse drug reaction, ADR) è conteggiato solo una volta in quella categoria di ADR. - ADRs segnalate durante il trattamento o fino a 28 giorni dopo la fine del trattamento.		
^b La frequenza si basa sui valori di laboratorio. - Un soggetto con multipli episodi di una ADR è conteggiato solo una volta in quella categoria di ADR. - ADRs segnalate durante il trattamento o fino a 28 giorni dopo la fine del trattamento.		
^c La pancitopenia è caratterizzata da un livello di emoglobina <100 g/L, conta piastrinica <100x10 ⁹ /L, e conta dei neutrofili <1,5x10 ⁹ /L (o riduzione dei globuli bianchi di grado 2 se manca la conta dei neutrofili), simultaneamente nella stessa valutazione di laboratorio		
^d Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versione 3.0; grado 1 = lieve, grado 2 = moderato, grado 3 = severo, grado 4 = che mette in pericolo di vita		
^e Queste ADRs sono discusse nel testo.		
^f ADR derivato dall'esperienza post-marketing		

Alla sospensione, i pazienti con MF possono accusare un ritorno dei sintomi della MF come stanchezza, dolore alle ossa, febbre, prurito, sudorazione notturna, splenomegalia sintomatica e perdita di peso. Negli studi clinici nella MF il punteggio totale dei sintomi della MF è ritornato gradualmente al valore basale entro 7 giorni dalla sospensione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Descrizione di reazioni avverse al medicinale selezionate

Anemia

Negli studi clinici di fase 3 nella MF, il tempo mediano di insorgenza del primo evento di anemia di grado CTCAE 2 o maggiore è stato di 1,5 mesi. Un paziente (0,3%) ha interrotto il trattamento a causa dell'anemia.

Nei pazienti trattati con ruxolitinib la diminuzione media dell'emoglobina ha raggiunto un nadir di circa 10 g/L al di sotto del basale dopo 8-12 settimane di terapia e poi il valore è risalito gradualmente per raggiungere un nuovo steady state di circa 5 g/L al di sotto del basale. Questo andamento è stato osservato nei pazienti indipendentemente dall'aver ricevuto trasfusioni durante la terapia.

Nello studio COMFORT-I, randomizzato, controllato verso placebo, il 60,6% dei pazienti con MF trattati con Jakavi ed il 37,7% dei pazienti con MF trattati con placebo ha ricevuto trasfusioni di globuli rossi durante il trattamento randomizzato. Nello studio COMFORT-II, la frequenza delle trasfusioni di globuli rossi concentrati è stata del 53,4% nel braccio con Jakavi e del 41,1% nel braccio con la migliore terapia disponibile.

Nel periodo randomizzato degli studi registrativi, l'anemia è stata meno frequente nei pazienti con PV che nei pazienti con MF (40,8% verso 82,4%). Gli eventi di grado 3 e 4 CTCAE sono stati riportati nel 2,7% della popolazione con PV, mentre nei pazienti con MF la frequenza è stata del 42,56%.

Trombocitopenia

Negli studi clinici di fase 3 nella MF, nei pazienti che hanno sviluppato trombocitopenia di grado 3 o 4, il tempo mediano di insorgenza è stato di circa 8 settimane. La trombocitopenia è stata generalmente reversibile con la riduzione della dose o con l'interruzione della dose. Il tempo mediano di ritorno della conta piastrinica al di sopra di 50.000/mm³ è stato di 14 giorni. Durante il periodo di studio randomizzato, sono state somministrate trasfusioni piastriniche al 4,7% dei pazienti trattati con ruxolitinib e al 4,0% dei pazienti trattati con i regimi di controllo. L'interruzione del trattamento a causa di trombocitopenia si è verificata nello 0,7% dei pazienti trattati con ruxolitinib e nello 0,9% dei pazienti trattati con i regimi di controllo. I pazienti con una conta piastrinica da 100.000/mm³ a 200.000/mm³ prima di iniziare ruxolitinib hanno avuto con maggior frequenza trombocitopenia di grado 3 o 4 in confronto ai pazienti con una conta piastrinica >200.000/mm³ (64,2% verso 38,5%).

Nel periodo randomizzato degli studi registrativi, la percentuale di pazienti che ha manifestato trombocitopenia è stata inferiore nei pazienti con PV (16,8%) rispetto ai pazienti con MF (69,8%). La frequenza di trombocitopenia severa (cioè di grado 3 e 4 CTCAE) è stata inferiore nei pazienti con PV (2,7%) rispetto ai pazienti con MF (11,6%).

Neutropenia

Negli studi clinici di fase 3 nella MF, nei pazienti che hanno sviluppato neutropenia di grado 3 o 4, il tempo mediano di insorgenza è stato di 12 settimane. Durante il periodo randomizzato dello studio, sono state riportate sospensioni o riduzioni della dose a causa di neutropenia nell'1,0% dei pazienti, e lo 0,3% dei pazienti ha interrotto il trattamento a causa di neutropenia.

Nel periodo randomizzato degli studi di fase 3 in pazienti con PV, la neutropenia è stata riportata nell'1,6% dei pazienti esposti a ruxolitinib rispetto al 7% dei pazienti esposti ai trattamenti di riferimento. Nel braccio con ruxolitinib un paziente ha sviluppato neutropenia di grado 4 CTCAE. Un follow-up prolungato dei pazienti trattati con ruxolitinib ha mostrato che 2 pazienti avevano riportato neutropenia di Grado 4 CTCAE.

Sanguinamento

Negli studi registrativi di fase 3 nella MF sono stati riportati eventi di sanguinamento (inclusi sanguinamento intracranico e gastrointestinale, lividi ed altri eventi di sanguinamento) nel 32,6% dei pazienti esposti a ruxolitinib e nel 23,2% dei pazienti esposti ai trattamenti di riferimento (placebo o la migliore terapia disponibile). La frequenza degli eventi di grado 3-4 è stata simile per i pazienti trattati con ruxolitinib o trattamenti di riferimento (4,7% verso 3,1%). La maggioranza dei pazienti con eventi di sanguinamento durante il trattamento ha riportato lividi (65,3%). I lividi sono stati segnalati più frequentemente nei pazienti in trattamento con ruxolitinib rispetto ai trattamenti di riferimento (21,3% verso 11,6%). Il sanguinamento intracranico è stato segnalato nell'1% dei pazienti esposti a ruxolitinib e nello 0,9% dei pazienti esposti ai trattamenti di riferimento. Il sanguinamento gastrointestinale è stato segnalato nel 5,0% dei pazienti esposti a ruxolitinib rispetto al 3,1% dei pazienti esposti ai trattamenti di riferimento. Altri eventi di sanguinamento (inclusi ad esempio eventi di epistassi, emorragia post-intervento ed ematuria) sono stati segnalati nel 13,3% dei pazienti trattati con ruxolitinib e nel 10,3% dei pazienti esposti ai trattamenti di riferimento.

Durante il follow-up a lungo termine degli studi clinici di fase 3 nella MF, la frequenza cumulativa di eventi emorragici è aumentata proporzionalmente all'aumentare del tempo di follow-up. I lividi sono stati gli eventi di sanguinamento più frequentemente riportati (33,3%). Eventi di sanguinamento intracranico e gastrointestinale sono stati riportati rispettivamente nell'1,3% e nel 10,1% dei pazienti.

Nel periodo comparativo degli studi di fase 3 in pazienti con PV, eventi di sanguinamento (inclusi sanguinamento intracranico e gastrointestinale, lividi ed altri eventi di sanguinamento) sono stati riportati nel 16,8% dei pazienti trattati con ruxolitinib, nel 15,3% dei pazienti trattati con la migliore terapia disponibile nello studio RESPONSE e nel 12,0% dei pazienti trattati con la migliore terapia disponibile nello studio RESPONSE 2. I lividi sono stati riportati nel 10,3% dei pazienti trattati con ruxolitinib, nell'8,1% dei pazienti trattati con la migliore terapia disponibile nello studio RESPONSE e nel 2,7% dei pazienti trattati con la migliore terapia disponibile nello studio RESPONSE 2. Nessun evento di sanguinamento intracranico o di emorragia gastrointestinale è stato riportato nei pazienti trattati con ruxolitinib. Un paziente trattato con ruxolitinib ha manifestato un evento di sanguinamento di grado 3 (emorragia post-intervento); non è stato riportato alcun evento di sanguinamento di grado 4. Altri eventi di sanguinamento (inclusi epistassi, emorragia post-intervento, sanguinamento delle gengive) sono stati riportati nell'8,7% dei pazienti trattati con ruxolitinib, nel 6,3% dei pazienti trattati con la migliore terapia disponibile nello studio RESPONSE e nel 6,7% dei pazienti trattati con la migliore terapia disponibile nello studio RESPONSE 2.

Durante il follow-up a lungo termine degli studi clinici di fase 3 nella PV, la frequenza cumulativa di eventi emorragici è aumentata proporzionalmente all'aumentare del tempo di follow-up. I lividi sono stati gli eventi di sanguinamento più frequentemente riportati (17,4%). Eventi di sanguinamento intracranico e gastrointestinale sono stati riportati rispettivamente nello 0,3% e nel 3,5% dei pazienti.

Infezioni

Negli studi registrativi di fase 3 nella MF sono stati riportati infezione del tratto urinario di grado 3 o 4 nell'1,0% dei pazienti, herpes zoster nel 4,3% e tubercolosi nell'1,0%. Negli studi registrativi di fase 3 è stata riportata sepsi nel 3,0% dei pazienti. Un follow-up prolungato dei pazienti trattati con ruxolitinib non ha mostrato alcuna tendenza verso un aumento del tasso di sepsi nel tempo.

Nel periodo randomizzato degli studi di fase 3 in pazienti con PV, è stata riportata una (0,5%) infezione del tratto urinario di grado 3 CTCAE e nessuna di grado 4. La percentuale di herpes zoster è stata simile nei pazienti con PV (4,3%) e nei pazienti con MF (4,0%). C'è stato un caso di nevralgia post-erpetica di grado 3 CTCAE tra i pazienti con PV. La polmonite è stata riportata nello 0,5% dei pazienti trattati con ruxolitinib rispetto all'1,6% dei pazienti esposti ai trattamenti di riferimento. Nessun paziente nel braccio con ruxolitinib ha riportato sepsi o tubercolosi.

Durante il follow-up a lungo termine degli studi di fase 3 nella PV, le infezioni riportate frequentemente sono state infezioni del tratto urinario (11,8%), herpes zoster (14,7%) e polmonite (7,1%). Sepsis è stata riportata nello 0,6% dei pazienti. Nessun paziente ha riportato tubercolosi nel follow-up a lungo termine.

Lipasi elevata

Nel periodo randomizzato dello studio RESPONSE, il peggioramento dei valori della lipasi è stato più elevato nel braccio con ruxolitinib rispetto al braccio di controllo, principalmente a causa delle differenze tra gli aumenti di grado 1 (18,2% verso 8,1%). Gli aumenti di grado ≥ 2 sono stati simili tra i bracci di trattamento. Nel RESPONSE 2, le frequenze sono state comparabili tra il braccio con ruxolitinib e il braccio di controllo (10,8% verso 8%). Durante il follow-up a lungo termine degli studi di fase 3 nella PV, il 7,4% e lo 0,9% dei pazienti ha riportato un aumento dei valori di lipasi di grado 3 e di grado 4. In questi pazienti non sono stati riportati segni e sintomi concomitanti di pancreatite con elevati valori di lipasi.

Negli studi di fase 3 nella MF, sono stati riportati valori elevati di lipasi rispettivamente nel 18,7% e 19,3% dei pazienti nei bracci con ruxolitinib in confronto al 16,6% e al 14,0% nei bracci di controllo degli studi COMFORT-I e COMFORT-II. Nei pazienti con elevati valori di lipasi, non sono stati riportati segni e sintomi concomitanti di pancreatite.

Aumento della pressione sistolica

Negli studi clinici registrativi di fase 3 nella MF, in almeno una visita, è stato riportato un aumento della pressione sistolica di 20 mmHg o più rispetto al basale nel 31,5% dei pazienti trattati con ruxolitinib rispetto al 19,5% dei pazienti trattati con il trattamento di controllo. Nello studio COMFORT-I (pazienti con MF) l'aumento medio della pressione sistolica rispetto al basale è stato di 0-2 mmHg con ruxolitinib rispetto ad una diminuzione di 2-5 mmHg nel braccio trattato con placebo. Nello studio COMFORT-II i valori medi hanno mostrato una piccola differenza tra i pazienti con MF trattati con ruxolitinib e i pazienti con MF trattati con il trattamento di controllo.

Nel periodo randomizzato dello studio registrativo in pazienti con PV, la pressione sistolica media è aumentata di 0,65 mmHg nel braccio con ruxolitinib rispetto a una diminuzione di 2 mmHg nel braccio trattato con la migliore terapia disponibile.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non è noto un antidoto per i sovradosaggi con Jakavi. Dosi singole fino a 200 mg sono state somministrate con tollerabilità acuta accettabile. Dosi ripetute più alte di quelle raccomandate sono associate ad aumentata mielosoppressione inclusa leucopenia, anemia e trombocitopenia. Deve essere somministrato un adeguato trattamento di supporto.

Non è atteso che l'emodialisi aumenti l'eliminazione di ruxolitinib.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, inibitori della protein-chinasi, codice ATC: L01EJ01

Meccanismo d'azione

Ruxolitinib è un inibitore selettivo delle Janus Associated Kinases (JAKs) JAK1 e JAK2 (valori di IC₅₀ di 3,3 nM e 2,8 nM rispettivamente per gli enzimi JAK1 e JAK2). Queste mediano il segnale di un numero di citochine e fattori di crescita che sono importanti per l'ematopoiesi e la funzione immunitaria.

MF e PV sono neoplasie mieloproliferative note per essere associate alla deregolazione del segnale di JAK1 e JAK2. Si ritiene che la base della deregolazione includa alti livelli di citochine circolanti che attivano la via di JAK-STAT, le mutazioni che aumentano la funzionalità enzimatica come JAK2V617F, e la repressione dei meccanismi di regolazione negativa. I pazienti con MF presentano una deregolazione del segnale di JAK indipendentemente dallo stato della mutazione JAK2V617F. Mutazioni attivanti in JAK2 (V617F o esone 12) sono presenti nel >95% dei pazienti con PV.

Ruxolitinib inibisce il segnale di JAK-STAT e la proliferazione cellulare di modelli cellulari citochino-dipendenti di neoplasie ematologiche, così come delle cellule Ba/F3 rese citochino-indipendenti dall'espressione della proteina mutata JAK2V617F, con IC₅₀ comprese nell'intervallo 80-320 nM.

Effetti farmacodinamici

Ruxolitinib inibisce la fosforilazione di STAT3 indotta da citochine nel sangue di volontari sani, di pazienti con MF e di pazienti con PV. Sia nei soggetti sani che nei pazienti con MF, ruxolitinib ha determinato, 2 ore dopo la somministrazione, massima inibizione della fosforilazione di STAT3 che è ritornata quasi a livello basale entro 8 ore, indicando che non vi è accumulo né del farmaco immodificato né dei metaboliti attivi.

Nei soggetti con MF, l'innalzamento dei livelli basali dei marcatori infiammatori associati ai sintomi costitutivi come TNF α , IL-6 e CRP è diminuito a seguito del trattamento con ruxolitinib. I pazienti con MF non sono diventati resistenti, nel tempo, agli effetti farmacodinamici di ruxolitinib. Analogamente, anche i pazienti con PV presentano innalzamento dei livelli basali dei marcatori infiammatori e questi marcatori sono diminuiti a seguito del trattamento con ruxolitinib.

In un accurato studio del QT in volontari sani, non c'è stata indicazione di un effetto di prolungamento del QT/QTc di ruxolitinib in dosi singole fino ad una dose sovraterapeutica di 200 mg, indicando che ruxolitinib non ha effetto sulla ripolarizzazione cardiaca.

Efficacia e sicurezza clinica

Mielofibrosi

Due studi di fase 3 randomizzati (COMFORT-I e COMFORT-II) sono stati condotti in pazienti con MF (MF primaria, MF post-policitemia vera o MF post-trombocitemia essenziale). In entrambi gli studi, i pazienti avevano splenomegalia palpabile di almeno 5 cm al di sotto del margine costale e una categoria di rischio intermedio-2 o rischio elevato in base ai criteri condivisi del International Working Group (IWG). La dose iniziale di Jakavi è stata basata sulla conta piastrinica. I pazienti con conta piastrinica $\leq 100.000/\text{mm}^3$ non erano eleggibili per l'arruolamento negli studi COMFORT ma 69 pazienti sono stati arruolati nello studio EXPAND, uno studio di fase Ib, in aperto, per la determinazione della dose in pazienti con MF (MF primaria, MF post-policitemia vera o MF post-trombocitemia essenziale) e conta piastrinica basale ≥ 50.000 e $< 100.000/\text{mm}^3$.

COMFORT-I è uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, condotto in 309 pazienti che erano resistenti o non erano candidabili alla terapia disponibile. L'endpoint primario di efficacia era la percentuale di soggetti che ottenevano una riduzione $\geq 35\%$ del volume della milza rispetto al basale alla settimana 24 misurata mediante risonanza magnetica (Magnetic Resonance Imaging, MRI) o tomografia computerizzata (Computed Tomography, CT).

Gli endpoints secondari di efficacia comprendevano la durata del mantenimento di una riduzione $\geq 35\%$ del volume della milza rispetto al basale, la percentuale di pazienti che avevano una riduzione $\geq 50\%$ del punteggio totale dei sintomi, la modifica del punteggio totale dei sintomi rispetto al basale alla settimana 24, misurato secondo il diario MF Symptom Assessment Form (MFSAF) v2.0 modificato, e la sopravvivenza globale.

COMFORT-II è uno studio randomizzato, in aperto, condotto in 219 pazienti. I pazienti sono stati randomizzati 2:1 a ruxolitinib verso la migliore terapia disponibile. Nel braccio trattato con la migliore terapia disponibile, il 47% dei pazienti ha ricevuto idrossiurea e il 16% dei pazienti ha ricevuto glucocorticoidi. L'endpoint primario di efficacia era la percentuale di pazienti che raggiungevano una riduzione $\geq 35\%$ del volume della milza rispetto al basale alla settimana 48 misurata mediante MRI o CT.

Gli endpoint secondari comprendevano la percentuale di pazienti che ottenevano una riduzione $\geq 35\%$ del volume della milza rispetto al basale alla settimana 24 e la durata del mantenimento di una riduzione $\geq 35\%$ rispetto al basale del volume della milza.

Nel COMFORT-I e nel COMFORT-II, i dati demografici dei pazienti al basale e le caratteristiche della malattia erano comparabili tra i bracci di trattamento.

Tabella 4 Percentuale di pazienti con riduzione $\geq 35\%$ del volume della milza rispetto al basale alla settimana 24 nel COMFORT-I e alla settimana 48 nel COMFORT-II (ITT)

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Jakavi (N=155)	Placebo (N=153)	Jakavi (N=144)	Migliore terapia disponibile (N=72)
Tempi	Settimana 24		Settimana 48	
Numero (%) di soggetti con riduzione $\geq 35\%$ del volume della milza	65 (41,9)	1 (0,7)	41 (28,5)	0
Intervalli di confidenza del 95%	34,1; 50,1	0; 3,6	21,3; 36,6	0,0; 5,0
Valore di p	<0,0001		<0,0001	

Una percentuale significativamente più alta di pazienti nel gruppo Jakavi ha raggiunto una riduzione $\geq 35\%$ del volume della milza rispetto al basale (Tabella 4) indipendentemente dalla presenza o assenza della mutazione JAK2V617F o dal sottotipo della malattia (MF primaria, MF post-policitemia vera, MF post-trombocitemia essenziale).

Tabella 5 Percentuale di pazienti con riduzione $\geq 35\%$ del volume della milza rispetto al basale secondo lo stato della mutazione di JAK (popolazione valutabile per la sicurezza)

	COMFORT-I				COMFORT-II			
	Jakavi		Placebo		Jakavi		Migliore terapia disponibile	
Stato della mutazione di JAK	Positivo (N=113) n (%)	Negativo (N=40) n (%)	Positivo (N=121) n (%)	Negativo (N=27) n (%)	Positivo (N=110) n (%)	Negativo (N=35) n (%)	Positivo (N=49) n (%)	Negativo (N=20) n (%)
Numero (%) di soggetti con riduzione $\geq 35\%$ del volume della milza	54 (47,8)	11 (27,5)	1 (0,8)	0	36 (32,7)	5 (14,3)	0	0
Tempi	Dopo 24 settimane				Dopo 48 settimane			

La probabilità di mantenere una risposta splenica (riduzione $\geq 35\%$) con Jakavi per almeno 24 settimane era dell'89% nel COMFORT I e dell'87% nel COMFORT II; nel COMFORT-II, la probabilità di mantenere la risposta splenica per almeno 48 settimane era del 52%.

Nel COMFORT-I, il 45,9% dei soggetti nel gruppo Jakavi ha ottenuto un miglioramento $\geq 50\%$ del punteggio totale dei sintomi dal basale alla settimana 24 (misurato utilizzando il diario MFSAF v2.0), rispetto al 5,3% nel gruppo placebo ($p < 0,0001$ utilizzando il test del chi-quadrato). La variazione media dello stato di salute globale alla settimana 24, misurato mediante EORTC QLQ-C30, è stata di +12,3 per Jakavi e di -3,4 per il placebo ($p < 0,0001$).

Nel COMFORT-I, dopo un follow-up mediano di 34,3 mesi, il tasso di mortalità nei pazienti randomizzati al braccio ruxolitinib è stato del 27,1% rispetto al 35,1% nei pazienti randomizzati a placebo; HR 0,687; 95% IC 0,459-1,029; $p = 0,0668$.

Nel COMFORT-I, dopo un follow-up mediano di 61,7 mesi, il tasso di mortalità nei pazienti randomizzati al braccio ruxolitinib è stato del 44,5% (69 di 155 pazienti) rispetto al 53,2% (82 di 154) nei pazienti randomizzati a placebo. C'è stata una riduzione del 31% del rischio di morte nel braccio ruxolitinib rispetto a placebo (HR 0,69; 95% IC 0,50-0,96; p=0,025).

Nel COMFORT-II, dopo un follow-up mediano di 34,7 mesi, il tasso di mortalità nei pazienti randomizzati a ruxolitinib è stato del 19,9% rispetto al 30,1% nei pazienti randomizzati al migliore trattamento disponibile; HR 0,48; 95% IC 0,28-0,85; p=0,009. In entrambi gli studi, i tassi di mortalità più bassi rilevati nel braccio ruxolitinib sono stati prevalentemente determinati dai risultati ottenuti nei sottogruppi di pazienti con mielofibrosi post-policitemia vera e mielofibrosi post-trombocitemia essenziale.

Nel COMFORT-II, dopo un follow-up mediano di 55,9 mesi, il tasso di mortalità nei pazienti randomizzati al braccio ruxolitinib è stato del 40,4% (59 di 146 pazienti) rispetto al 47,9% (35 di 73 pazienti) nei pazienti randomizzati al migliore trattamento disponibile. C'è stata una riduzione del 33% del rischio di morte nel braccio ruxolitinib rispetto al braccio del migliore trattamento disponibile (HR 0,67; IC 95% 0,44-1,02; p=0,062).

Policitemia vera

Uno studio di fase 3, randomizzato, in aperto, con controllo attivo (RESPONSE) è stato condotto in 222 pazienti con PV che erano resistenti o intolleranti a idrossiurea sulla base dei criteri pubblicati dal gruppo di lavoro internazionale European LeukemiaNet (ELN). Centodieci (110) pazienti sono stati randomizzati al braccio ruxolitinib e 112 pazienti al braccio con la migliore terapia disponibile. La dose iniziale di Jakavi era 10 mg due volte al giorno. Le dosi sono state poi aggiustate nei singoli pazienti in base alla tollerabilità e all'efficacia fino a una dose massima di 25 mg due volte al giorno. La migliore terapia disponibile è stata scelta dallo sperimentatore in modo specifico per ciascun paziente e comprendeva idrossiurea (59,5%), interferone/interferone peghilato (11,7%), anagrelide (7,2%), pipobromano (1,8%) e l'osservazione (15,3%).

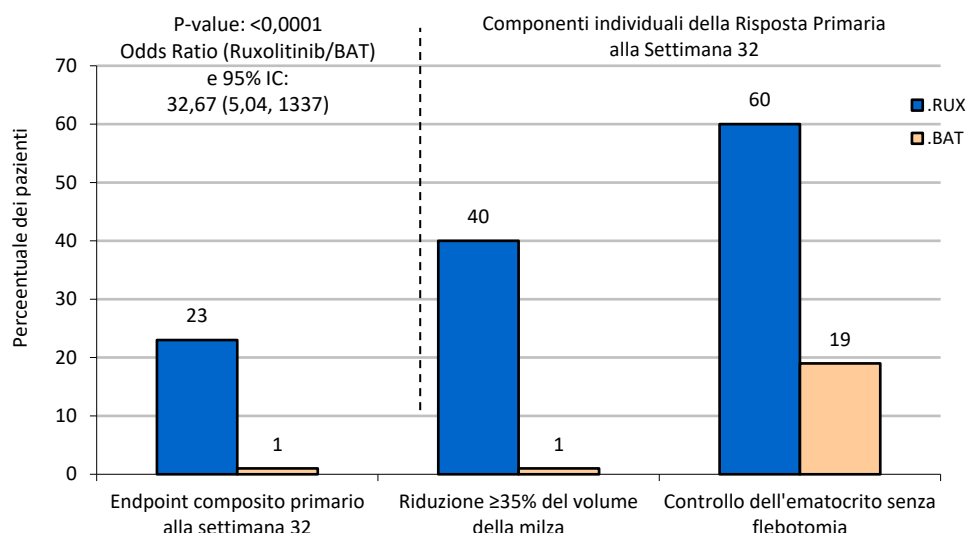
I dati demografici al basale e le caratteristiche della malattia erano comparabili tra i due bracci di trattamento. L'età mediana era 60 anni (range 33-90 anni). I pazienti nel braccio ruxolitinib avevano diagnosi di PV da un tempo mediano di 8,2 anni e avevano ricevuto precedentemente idrossiurea per un tempo mediano di circa 3 anni. La maggior parte dei pazienti (>80%) aveva ricevuto almeno due flebotomie nelle ultime 24 settimane prima dello screening. Mancano i dati comparativi riguardanti la sopravvivenza a lungo termine e l'incidenza delle complicanze della malattia.

L'endpoint composito primario era la percentuale di pazienti che raggiungeva sia un'assenza di eleggibilità alla flebotomia (controllo dell'ematocrito) sia una riduzione $\geq 35\%$ del volume della milza rispetto al basale alla settimana 32. L'eleggibilità alla flebotomia era definita come la conferma di un ematocrito $>45\%$, cioè almeno 3 punti percentuale più alto rispetto all'ematocrito ottenuto al basale o la conferma di un ematocrito $>48\%$, a seconda di quale era più basso. Endpoint secondari principali includevano la percentuale di pazienti che raggiungevano l'endpoint primario e rimanevano liberi da progressione alla settimana 48, così come la percentuale di pazienti che ottenevano una remissione ematologica completa alla settimana 32.

Lo studio ha raggiunto il suo obiettivo primario e una maggiore percentuale di pazienti nel gruppo Jakavi ha raggiunto l'endpoint composito primario e ciascuno dei suoi singoli componenti. Un significativo maggior numero di pazienti trattati con Jakavi (23%) ha raggiunto una risposta primaria ($p<0,0001$) rispetto alla migliore terapia disponibile (0,9%). Il controllo dell'ematocrito è stato raggiunto nel 60% dei pazienti nel braccio Jakavi rispetto al 18,8% dei pazienti nel braccio con la migliore terapia disponibile ed una riduzione $\geq 35\%$ del volume della milza è stata raggiunta nel 40% dei pazienti nel braccio Jakavi rispetto allo 0,9% dei pazienti nel braccio con la migliore terapia disponibile (Figura 1).

Entrambi i principali endpoint secondari sono stati raggiunti. La percentuale di pazienti che ha raggiunto una remissione ematologica completa è stata del 23,6% con Jakavi rispetto all'8,0% con la migliore terapia disponibile ($p=0,0013$) e la percentuale di pazienti che ha ottenuto una risposta primaria duratura alla settimana 48 è stata del 20% con Jakavi e dello 0,9% con la migliore terapia disponibile ($p<0,0001$).

Figura 1 Pazienti che hanno raggiunto l'endpoint primario e i componenti dell'endpoint primario alla settimana 32



I sintomi sono stati valutati utilizzando il punteggio totale dei sintomi (TTS) MPN-SAF dal diario elettronico del paziente, che consiste di 14 domande. Alla settimana 32, il 49% ed il 64% dei pazienti trattati con ruxolitinib ha raggiunto una riduzione $\geq 50\%$ nel TTS-14 e TTS-5, rispettivamente, rispetto al solo 5% e 11% dei pazienti trattati con la migliore terapia disponibile.

La percezione del beneficio del trattamento è stata misurata con il questionario Patient Global Impression of Change (PGIC). Il 66% dei pazienti trattati con ruxolitinib rispetto al 19% dei pazienti trattato con la migliore terapia disponibile ha segnalato un miglioramento già a quattro settimane dopo l'inizio del trattamento. Il miglioramento della percezione del beneficio del trattamento era anche più alto nei pazienti trattati con ruxolitinib alla settimana 32 (78% verso 33%).

Per valutare la durata della risposta, ulteriori analisi sono state condotte alla settimana 80 e alla settimana 256 dopo la randomizzazione nello studio RESPONSE. Dei 25 pazienti che avevano raggiunto la risposta primaria alla settimana 32, 3 pazienti hanno avuto progressione della malattia entro la settimana 80 e 6 pazienti entro la settimana 256. La probabilità di mantenere una risposta dalla settimana 32 alla settimana 80 e alla settimana 256 è stata rispettivamente del 92% e del 74% (vedere Tabella 6).

Tabella 6 Durata della risposta primaria nello studio RESPONSE

	Settimana 32	Settimana 80	Settimana 256
Risposta primaria raggiunta alla settimana 32* n/N (%)	25/110 (23%)	n/a	n/a
Pazienti che mantengono la risposta primaria	n/a	22/25	19/25
Probabilità di mantenere la risposta primaria	n/a	92%	74%
* Secondo i criteri dell'endpoint composito di risposta primaria: assenza di eleggibilità alla flebotomia (controllo dell'ematocrito) e una riduzione $\geq 35\%$ del volume della milza basale. n/a: non applicabile			

Un secondo studio di fase 3b, randomizzato, in aperto, con controllo attivo (RESPONSE 2), è stato condotto in 149 pazienti con PV che erano resistenti o intolleranti a idrossiurea ma senza splenomegalia palpabile. L'endpoint primario, definito come la percentuale di pazienti che raggiungeva il controllo dell'ematocrito (assenza di eleggibilità alla flebotomia) alla settimana 28, è stato raggiunto (62,2% nel braccio Jakavi verso 18,7% nel braccio con la migliore terapia disponibile). Anche l'endpoint secondario principale, definito come la percentuale di pazienti che otteneva una remissione ematologica completa alla settimana 28, è stato raggiunto (23,0% nel braccio Jakavi verso 5,3% nel braccio con la migliore terapia disponibile).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Jakavi in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della MF e della PV (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Ruxolitinib è un composto di classe 1 secondo BCS (Biopharmaceutical Classification System), con caratteristiche di elevata permeabilità, elevata solubilità e rapida dissoluzione. Negli studi clinici, ruxolitinib è stato rapidamente assorbito dopo somministrazione orale con una concentrazione plasmatica massima (C_{max}) raggiunta circa 1 ora dopo l'assunzione. Sulla base di uno studio di "mass balance" nell'uomo, l'assorbimento orale di ruxolitinib, come ruxolitinib o metaboliti formati dopo primo passaggio epatico, è del 95% o superiore. Il valore medio della C_{max} di ruxolitinib e l'esposizione totale (AUC) aumentano proporzionalmente rispetto a un intervallo di dosi singole comprese tra 5-200 mg. Non ci sono state variazioni clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di ruxolitinib subito dopo somministrazione di un pasto ad elevato contenuto lipidico. Il valore medio della C_{max} è risultato moderatamente diminuito (24%) mentre il valore medio dell'AUC è risultato quasi invariato (aumento del 4%) in caso di somministrazione con un pasto ad elevato contenuto lipidico.

Distribuzione

Il volume di distribuzione medio allo steady state è approssimativamente 75 litri nei pazienti con MF e nei pazienti con PV. Alle concentrazioni clinicamente rilevanti di ruxolitinib, il legame alle proteine plasmatiche *in vitro* è circa del 97%, principalmente all'albumina. Uno studio di autoradiografia del corpo interno nei ratti ha mostrato che ruxolitinib non penetra la barriera emato-encefalica.

Biotrasformazione

Ruxolitinib è principalmente metabolizzato dal CYP3A4 (>50%), con un contributo aggiuntivo dal CYP2C9. Il farmaco non modificato è l'entità predominante nel plasma umano, rappresentando circa il 60% del materiale circolante farmaco-correlato. Nel plasma sono presenti due principali metaboliti attivi che rappresentano il 25% e l'11% dell'AUC del farmaco non modificato. Questi metaboliti hanno un'attività farmacologica JAK-correlata dalla metà a un quinto di quella del farmaco da cui derivano. La somma totale di tutti i metaboliti attivi contribuisce al 18% della farmacodinamica complessiva di ruxolitinib. In base a studi *in vitro*, ruxolitinib, a concentrazioni clinicamente rilevanti, non inibisce CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o il CYP3A4 e non è un induttore potente dei CYP1A2, CYP2B6 or CYP3A4. Dati *in vitro* indicano che ruxolitinib può inibire la P-gp e la BCRP.

Eliminazione

Ruxolitinib viene eliminato principalmente attraverso il metabolismo. L'emivita media di eliminazione di ruxolitinib è di circa 3 ore. In soggetti adulti sani, a seguito di una dose orale singola di ruxolitinib marcato con [¹⁴C], l'eliminazione è stata prevalentemente attraverso il metabolismo, con il 74% della radioattività escreta nelle urine e il 22% attraverso le feci. Il farmaco non modificato è risultato essere meno dell'1% del totale di radioattività escreta.

Linearità/Non linearità

La proporzionalità della dose è stata dimostrata negli studi a dose singola e multipla.

Popolazioni speciali

Effetti dell'età, del sesso o della razza

Sulla base degli studi in soggetti sani, non sono state osservate differenze rilevanti nella farmacocinetica di ruxolitinib in relazione al sesso o alla razza. In base all'analisi farmacocinetica di popolazione di pazienti con MF, non è stata evidenziata alcuna relazione tra la clearance orale e l'età o la razza del paziente. La clearance orale prevista è stata di 17,7 L/h nelle donne e di 22,1 L/h negli uomini, con una variabilità tra soggetti del 39% nei pazienti con MF. La clearance è stata 12,7 L/h nei pazienti con PV, con una variabilità tra soggetti del 42% e, in base all'analisi farmacocinetica di popolazione di pazienti con PV, non è stata evidenziata alcuna relazione tra la clearance orale e il sesso, l'età o la razza del paziente.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Jakavi nei pazienti pediatrici non sono state stabilite (vedere paragrafo 5.1, "Popolazione pediatrica").

Compromissione renale

La funzione renale è stata determinata utilizzando sia la modifica della dieta nella malattia renale (Modification of Diet in Renal Disease, MDRD) sia la creatinina urinaria. Dopo una dose singola di ruxolitinib di 25 mg, l'esposizione di ruxolitinib è risultata simile in soggetti con vari gradi di compromissione renale e in quelli con funzione renale normale. Tuttavia, i valori plasmatici di AUC dei metaboliti di ruxolitinib tendevano ad aumentare con il crescere della severità della compromissione renale, e sono aumentati più marcatamente nei soggetti con severa compromissione renale. Non è noto se l'aumento dell'esposizione dei metaboliti sia preoccupante per la sicurezza. Si raccomanda una modifica della dose nei pazienti con compromissione renale severa e malattia renale in fase terminale (vedere paragrafo 4.2). La somministrazione solo nei giorni di dialisi riduce l'esposizione dei metaboliti, ma anche l'effetto farmacodinamico, specialmente nei giorni tra una dialisi e l'altra.

Compromissione epatica

Dopo una dose singola di 25 mg di ruxolitinib in pazienti con vari gradi di compromissione epatica, l'AUC media di ruxolitinib era aumentata nei pazienti con compromissione epatica lieve, moderata e severa rispettivamente dell'87%, 28% e 65%, rispetto ai pazienti con funzione epatica normale. Non è stata evidenziata una chiara relazione tra l'AUC e il grado di compromissione epatica sulla base della classificazione Child-Pugh. L'emivita di eliminazione terminale è risultata prolungata nei pazienti con compromissione epatica rispetto ai controlli sani (4,1-5,0 ore verso 2,8 ore). Si raccomanda una riduzione della dose di circa il 50% per i pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Ruxolitinib è stato valutato in studi farmacologici di sicurezza, di tossicità a dosi ripetute, di genotossicità e tossicità riproduttiva e in uno studio di carcinogenicità. Gli organi bersaglio associati all'azione farmacologica di ruxolitinib negli studi a dose ripetuta includono midollo osseo, sangue periferico e tessuti linfoidi. Infezioni generalmente associate a immunosoppressione sono state osservate nei cani. In uno studio di telemetria nei cani sono state rilevate diminuzioni sfavorevoli della pressione arteriosa con aumenti della frequenza cardiaca, e in uno studio respiratorio nei ratti è stata rilevata una diminuzione sfavorevole del volume d'aria per minuto. Negli studi nel cane e nel ratto, i margini (in base alla C_{max} non legata) al livello non sfavorevole sono stati rispettivamente 15,7 volte e 10,4 volte maggiori della dose massima raccomandata per l'uomo di 25 mg due volte al giorno. Non sono stati rilevati effetti in una valutazione degli effetti neurofarmacologici di ruxolitinib.

Negli studi su ratti giovani, la somministrazione di ruxolitinib ha determinato effetti sulla crescita e sulle misure ossee. La riduzione della crescita ossea è stata osservata a dosi ≥ 5 mg/kg/die quando il trattamento è iniziato al giorno 7 postnatale (paragonabile al neonato umano) e a dosi ≥ 15 mg/kg/die quando il trattamento è iniziato nei giorni 14 o 21 postnatali (paragonabile al bambino, 1-3 anni). Fratture e conclusione anticipata del trattamento sono state osservate nei ratti a dosi ≥ 30 mg/kg/die quando il trattamento è stato iniziato al giorno 7 postnatale. Sulla base dell'AUC non legata, l'esposizione al NOAEL (livello senza osservazione di effetto avverso) nei ratti giovani trattati il giorno 7 postnatale era 0,3 volte quella dei pazienti adulti trattati con 25 mg due volte al giorno, mentre la ridotta crescita ossea e le fratture si sono verificate a esposizioni che erano rispettivamente 1,5 e 13 volte quelle dei pazienti adulti trattati con 25 mg due volte al giorno. Gli effetti sono stati generalmente più gravi quando la somministrazione è iniziata prima nel periodo postnatale. A parte lo sviluppo osseo, gli effetti di ruxolitinib nei ratti giovani sono stati simili a quelli nei ratti adulti. I ratti giovani sono più sensibili dei ratti adulti alla tossicità di ruxolitinib.

Negli studi sugli animali ruxolitinib ha determinato una diminuzione del peso dei feti e un aumento delle perdite post-impianto. Non è stato evidenziato un effetto teratogeno in ratti e conigli. Tuttavia, rispetto alla dose clinica più alta, i margini di esposizione sono stati bassi e i risultati sono quindi di limitata rilevanza per gli esseri umani. Non sono stati osservati effetti sulla fertilità. In uno studio sullo sviluppo pre- e post-natale, sono stati osservati un periodo di gestazione leggermente prolungato, un ridotto numero di siti di impianto, e un ridotto numero di neonati. Nei neonati sono stati osservati pesi corporei iniziali medi più bassi e un breve periodo di ridotto aumento del peso corporeo medio. In ratti in allattamento, ruxolitinib e/o i suoi metaboliti sono risultati escreti nel latte a una concentrazione che era 13 volte superiore alla concentrazione nel plasma materno. Ruxolitinib non si è dimostrato mutageno o clastogenico. Ruxolitinib non è risultato carcinogenico nel modello di topo transgenico Tg.rasH2.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa, microcristallina
Magnesio stearato
Silice colloidale anidra
Carbossimetilamido sodico (Tipo A)
Povidone K30
Idrossipropilcellulosa 300-600 cps
Lattosio monoidrato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni di blister in PVC/PCTFE/Alluminio contenenti 14 o 56 compresse o confezioni multiple contenenti 168 (3 confezioni da 56) compresse.

È possibile che non tutte le confezioni o i tipi di confezione siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 agosto 2012
Data del rinnovo più recente: 24 aprile 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Norimberga
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DELLA CONFEZIONE UNITARIA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Jakavi 5 mg compresse
ruxolitinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 5 mg di ruxolitinib (come fosfato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse

14 compresse

56 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Jakavi 5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Jakavi 5 mg compresse
ruxolitinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 5 mg di ruxolitinib (come fosfato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse

Confezione multipla: 168 (3 confezioni da 56) compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Jakavi 5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA INTERMEDIA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Jakavi 5 mg compresse
ruxolitinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 5 mg di ruxolitinib (come fosfato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse

56 compresse. Componente di una confezione multipla. Da non venderci separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Jakavi 5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTERS

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Jakavi 5 mg compresse
ruxolitinib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Lunedì
Martedì
Mercoledì
Giovedì
Venerdì
Sabato
Domenica



INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA DELLA CONFEZIONE UNITARIA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Jakavi 10 mg compresse
ruxolitinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 10 mg di ruxolitinib (come fosfato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse

14 compresse

56 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Jakavi 10 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Jakavi 10 mg compresse
ruxolitinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 10 mg di ruxolitinib (come fosfato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse

Confezione multipla: 168 (3 confezioni da 56) compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Jakavi 10 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA INTERMEDIA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Jakavi 10 mg compresse
ruxolitinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 10 mg di ruxolitinib (come fosfato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse

56 compresse. Componente di una confezione multipla. Da non venderci separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Jakavi 10 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTERS

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Jakavi 10 mg compresse
ruxolitinib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Lunedì
Martedì
Mercoledì
Giovedì
Venerdì
Sabato
Domenica



INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA DELLA CONFEZIONE UNITARIA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Jakavi 15 mg compresse
ruxolitinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 15 mg di ruxolitinib (come fosfato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse

14 compresse

56 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Jakavi 15 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Jakavi 15 mg compresse
ruxolitinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 15 mg di ruxolitinib (come fosfato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse

Confezione multipla: 168 (3 confezioni da 56) compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Jakavi 15 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA INTERMEDIA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Jakavi 15 mg compresse
ruxolitinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 15 mg di ruxolitinib (come fosfato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse

56 compresse. Componente di una confezione multipla. Da non vendersi separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Jakavi 15 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTERS

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Jakavi 15 mg compresse
ruxolitinib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Lunedì
Martedì
Mercoledì
Giovedì
Venerdì
Sabato
Domenica



INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DELLA CONFEZIONE UNITARIA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Jakavi 20 mg compresse
ruxolitinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 20 mg di ruxolitinib (come fosfato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse

14 compresse

56 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Jakavi 20 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Jakavi 20 mg compresse
ruxolitinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 20 mg di ruxolitinib (come fosfato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse

Confezione multipla: 168 (3 confezioni da 56) compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Jakavi 20 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA INTERMEDIA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Jakavi 20 mg compresse
ruxolitinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 20 mg di ruxolitinib (come fosfato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse

56 compresse. Componente di una confezione multipla. Da non venderci separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Jakavi 20 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTERS

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Jakavi 20 mg compresse
ruxolitinib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Lunedì
Martedì
Mercoledì
Giovedì
Venerdì
Sabato
Domenica



B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Jakavi 5 mg compresse
Jakavi 10 mg compresse
Jakavi 15 mg compresse
Jakavi 20 mg compresse
ruxolitinib

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Jakavi e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Jakavi
3. Come prendere Jakavi
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Jakavi
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Jakavi e a cosa serve

Jakavi contiene il principio attivo ruxolitinib.

Jakavi è usato per trattare pazienti adulti con un ingrossamento della milza o con sintomi correlati alla mielofibrosi, una rara forma di tumore del sangue.

Jakavi è usato anche per trattare pazienti con policitemia vera che sono resistenti o intolleranti a idrossiurea.

Come funziona Jakavi

Una delle caratteristiche della mielofibrosi è l'ingrossamento della milza. La mielofibrosi è un disturbo del midollo osseo, in cui il midollo è sostituito da tessuto cicatriziale. Il midollo anormale non può più produrre un numero sufficiente di cellule del sangue e di conseguenza la milza si ingrossa significativamente. Bloccando l'azione di certi enzimi (chiamati Janus Associated Kinases), Jakavi può ridurre le dimensioni della milza in pazienti con mielofibrosi e alleviare i sintomi come febbre, sudorazione notturna, dolore osseo e perdita di peso nei pazienti con mielofibrosi. Jakavi può contribuire a ridurre il rischio di gravi complicazioni del sangue o vascolari.

La policitemia vera è un disturbo del midollo osseo, in cui il midollo produce troppi globuli rossi. Il sangue diventa più denso come conseguenza dell'aumento dei globuli rossi. Jakavi può alleviare i sintomi, ridurre le dimensioni della milza e il volume dei globuli rossi prodotti nei pazienti con policitemia vera bloccando selettivamente degli enzimi chiamati Janus Associated Kinases (JAK1 e JAK2), quindi riducendo potenzialmente il rischio di gravi complicazioni del sangue o vascolari.

Se ha una qualsiasi domanda su come funziona Jakavi o sul perché le è stato prescritto questo medicinale, si rivolga al medico.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Jakavi

Segua attentamente tutte le istruzioni del medico. Queste istruzioni possono essere differenti dalle informazioni generali contenute in questo foglio.

Non prenda Jakavi

- se è allergico a ruxolitinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se è in gravidanza o sta allattando con latte materno.

Se una di queste condizioni la riguarda, informi il medico che poi deciderà se deve iniziare il trattamento con Jakavi.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Jakavi

- se ha infezioni. Può essere necessario trattare l'infezione prima di iniziare il trattamento con Jakavi. È importante che dica al medico se ha mai avuto la tubercolosi o se è stato a stretto contatto con qualcuno che ha o ha avuto la tubercolosi. Il medico può eseguire dei test per vedere se ha la tubercolosi o altre infezioni. È importante che dica al medico se ha mai avuto l'epatite B.
- se ha problemi ai reni. Il medico può aver bisogno di prescrivere una dose diversa di Jakavi.
- se ha o ha mai avuto problemi al fegato. Il medico può aver bisogno di prescrivere una dose diversa di Jakavi.
- se sta assumendo altri medicinali (vedere paragrafo "Altri medicinali e Jakavi").
- se ha mai avuto la tubercolosi.
- se ha mai avuto cancro della pelle.

Si rivolga al medico o al farmacista durante il trattamento con Jakavi:

- se manifesta lividi e/o sanguinamenti inaspettati, stanchezza insolita, respiro corto durante l'esercizio fisico o a riposo, pelle insolitamente pallida, o frequenti infezioni (questi sono segni di malattie del sangue).
- se manifesta febbre, brividi o altri sintomi di infezioni.
- se manifesta tosse cronica con espettorato striato di sangue, febbre, sudorazione notturna e perdita di peso (questi possono essere segni di tubercolosi).
- se ha uno qualsiasi dei seguenti sintomi o se chiunque a lei vicino nota che ha uno qualsiasi di questi sintomi: confusione o difficoltà di concentrazione, perdita di equilibrio o difficoltà a camminare, mancanza di coordinazione, difficoltà a parlare, diminuzione della forza o debolezza da un lato del corpo, visione offuscata e/o perdita della vista. Questi possono essere segni di una grave infezione del cervello e il medico può suggerire ulteriori esami e controlli successivi.
- se sviluppa eruzioni cutanee dolorose con vescicole (questi sono segni del fuoco di sant'Antonio).
- se nota cambiamenti della pelle. Questo può richiedere ulteriori osservazioni, poiché sono stati riportati alcuni tipi di cancro della pelle (non melanoma).

Esami del sangue

Prima di iniziare il trattamento con Jakavi, il medico eseguirà esami del sangue per determinare la dose iniziale migliore per lei. Avrà bisogno di fare ulteriori esami del sangue durante il trattamento in modo che il medico possa monitorare la quantità di cellule del sangue (globuli bianchi, globuli rossi e piastrine) nell'organismo e valutare come lei sta rispondendo al trattamento e se Jakavi sta avendo un effetto indesiderato su queste cellule. Il medico può aver bisogno di modificare la dose o sospendere il trattamento. Il medico controllerà attentamente se lei presenta eventuali segni o sintomi di infezione prima di iniziare e durante il trattamento con Jakavi. Il medico controllerà anche regolarmente il livello di lipidi (grassi) nel sangue.

Sospensione del trattamento con Jakavi

I sintomi della mielofibrosi possono ripresentarsi quando sospende l'assunzione di Jakavi. Il medico può aver bisogno di ridurre gradualmente la dose di Jakavi da prendere ogni giorno, prima di sospendere del tutto il trattamento.

Bambini e adolescenti

L'uso di questo medicinale non è indicato nei bambini o negli adolescenti al di sotto dei 18 anni perché non è stato studiato in questo gruppo d'età.

Altri medicinali e Jakavi

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

È particolarmente importante che lei indichi al medico i medicinali contenenti i seguenti principi attivi, perché il medico potrebbe aver bisogno di modificare la dose di Jakavi.

I seguenti medicinali possono aumentare il rischio di effetti indesiderati con Jakavi:

- Alcuni medicinali usati per trattare le infezioni. Questi includono medicinali usati per trattare infezioni fungine (come ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, fluconazolo e voriconazolo), medicinali usati per trattare certi tipi di infezioni batteriche (antibiotici come claritromicina, telitromicina, ciprofloxacina, o eritromicina), medicinali per trattare infezioni virali, inclusa l'infezione da HIV/AIDS (come amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), medicinali per trattare l'epatite C (boceprevir, telaprevir).
- Nefazodone, un medicinale per trattare la depressione.
- Mibefradil o diltiazem, medicinali per trattare l'ipertensione e l'angina pectoris cronica.
- Cimetidina, un medicinale per trattare il bruciore di stomaco.

I seguenti medicinali possono ridurre l'efficacia di Jakavi:

- Avasimibe, un medicinale per trattare la cardiopatia.
- Fenitoina, carbamazepina o fenobarbital e altri anti-epilettici usati per bloccare le convulsioni o attacchi convulsivi.
- Rifabutina o rifampicina, medicinali usati per trattare la tubercolosi (TB).
- Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), un prodotto erboristico usato per il trattamento della depressione.

Mentre sta prendendo Jakavi non deve mai iniziare a prendere un nuovo medicinale senza aver prima consultato il medico che le ha prescritto Jakavi. Questo vale per medicinali con prescrizione medica, medicinali senza prescrizione medica e medicinali erboristici o alternativi.

Gravidanza e allattamento

Non prenda Jakavi durante la gravidanza. Parli con il medico di come prendere misure appropriate per evitare di iniziare una gravidanza durante il trattamento con Jakavi.

Non allatti con latte materno mentre sta prendendo Jakavi. Informi il medico se sta allattando con latte materno.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Se si manifestano capogiri dopo l'assunzione di Jakavi, non guidi o utilizzi macchinari.

Jakavi contiene lattosio e sodio

Jakavi contiene lattosio (zucchero del latte). Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come prendere Jakavi

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose di Jakavi dipende dalla conta delle cellule del sangue del paziente. Il medico misurerà la quantità di cellule del sangue nell'organismo e stabilirà la dose migliore per lei, specialmente se ha problemi al fegato o ai reni.

- La dose iniziale raccomandata nella mielofibrosi è 5 mg due volte al giorno, 10 mg due volte al giorno, 15 mg due volte al giorno o 20 mg due volte al giorno, a seconda della conta delle cellule del sangue.
- La dose iniziale raccomandata nella policitemia vera è 10 mg due volte al giorno.
- La dose massima è 25 mg due volte al giorno.

Il medico le dirà sempre esattamente quante compresse di Jakavi prendere.

Durante il trattamento il medico può raccomandarle un dose minore o maggiore se i risultati degli esami del sangue mostrano che ciò è necessario, se ha problemi con il fegato o i reni, o se è necessario anche il trattamento con alcuni altri medicinali.

Se è sottoposto a dialisi, prenda o una dose singola o due dosi separate di Jakavi solo nei giorni di dialisi, dopo il completamento della dialisi. Il medico le dirà se deve prendere una o due dosi e quante compresse prendere per ogni dose.

Deve prendere Jakavi ogni giorno alla stessa ora, con o senza cibo.

Deve continuare a prendere Jakavi per tutto il tempo che le dice il medico. Questo è un trattamento a lungo termine.

Il medico controllerà regolarmente la sua condizione per assicurarsi che il trattamento stia avendo l'effetto desiderato.

Se ha domande su quanto a lungo prendere Jakavi, parli con il medico o il farmacista.

Se si manifestano certi effetti indesiderati (es. malattie del sangue), il medico potrebbe modificarle la quantità di Jakavi che deve prendere o interrompere la somministrazione di Jakavi per un po' di tempo.

Se prende più Jakavi di quanto deve

Se prende accidentalmente più Jakavi di quanto prescritto dal medico, contatti immediatamente il medico o il farmacista.

Se dimentica di prendere Jakavi

Se ha dimenticato di prendere Jakavi, prenda semplicemente la dose successiva quando previsto. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Jakavi

Se interrompe il trattamento con Jakavi i sintomi correlati alla mielofibrosi possono ripresentarsi. Pertanto, non deve interrompere l'assunzione di Jakavi senza parlarne con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

La maggior parte degli effetti indesiderati di Jakavi è di entità da lieve a moderata e di solito scompare dopo un periodo di trattamento compreso tra pochi giorni e poche settimane.

Informi immediatamente il medico se manifesta uno dei seguenti effetti indesiderati. Alcuni sono molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10), altri sono comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- qualsiasi segno di sanguinamento nel cervello, come improvvisa alterazione del livello di coscienza, mal di testa persistente, intorpidimento, formicolio, debolezza o paralisi (comuni)
- qualsiasi segno di sanguinamento nello stomaco o nell'intestino, come feci nere o macchiate di sangue, o vomito con sangue (molto comuni)
- lividi e/o sanguinamenti inaspettati, stanchezza insolita, respiro corto durante l'esercizio fisico o a riposo, pelle insolitamente pallida, o frequenti infezioni (possibili sintomi di malattie del sangue) (molto comuni)
- eruzioni cutanee dolorose con vescicole (possibili sintomi del fuoco di sant'Antonio (*herpes zoster*)) (molto comuni)
- febbre, brividi o altri sintomi di infezioni (molto comuni)
- bassi livelli di globuli rossi (*anemia*), bassi livelli di globuli bianchi (*neutropenia*) o bassi livelli di piastrine (*trombocitopenia*) (molto comuni)

Altri effetti indesiderati con Jakavi

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- alti livelli di colesterolo o grassi nel sangue (*ipertrigliceridemia*)
- risultati anormali degli esami di funzionalità del fegato
- capogiri
- mal di testa
- infezioni del tratto urinario
- aumento di peso
- febbre, tosse, respirazione difficile o dolorosa, sibili, dolore al petto durante la respirazione (possibili sintomi di polmonite)
- pressione alta (*ipertensione*), che può anche essere la causa di capogiri e mal di testa
- stipsi
- alto livello di lipasi nel sangue

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- numero ridotto di tutti i tre tipi di cellule del sangue – globuli rossi, globuli bianchi e piastrine (*pancitopenia*)
- flatulenza frequente

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- tubercolosi
- ricomparsa dell'infezione da epatite B (che può causare ingiallimento della pelle e degli occhi, urine di colore marrone scuro, mal di stomaco sul lato destro, febbre e sensazione di nausea o malessere)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Jakavi

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola o sul blister dopo “Scad./EXP”.

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Non getti alcun medicinale nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Jakavi

- Il principio attivo di Jakavi è ruxolitinib.
- Ogni compressa di Jakavi 5 mg contiene 5 mg di ruxolitinib.
- Ogni compressa di Jakavi 10 mg contiene 10 mg di ruxolitinib.
- Ogni compressa di Jakavi 15 mg contiene 15 mg di ruxolitinib.
- Ogni compressa di Jakavi 20 mg contiene 20 mg di ruxolitinib.
- Gli altri componenti sono: cellulosa microcristallina, magnesio stearato, silice colloidale anidra, carbossimetilamido sodico, povidone, idrossipropilcellulosa, lattosio monoidrato.

Descrizione dell’aspetto di Jakavi e contenuto della confezione

Jakavi 5 mg compresse sono compresse rotonde bianche-quasi bianche contrassegnate con “NVR” su un lato e “L5” sull’altro lato.

Jakavi 10 mg compresse sono compresse rotonde bianche-quasi bianche contrassegnate con “NVR” su un lato e “L10” sull’altro lato.

Jakavi 15 mg compresse sono compresse ovali bianche-quasi bianche contrassegnate con “NVR” su un lato e “L15” sull’altro lato.

Jakavi 20 mg compresse sono compresse allungate bianche-quasi bianche contrassegnate con “NVR” su un lato e “L20” sull’altro lato.

Le compresse di Jakavi sono fornite in confezioni di blister contenenti 14 o 56 compresse o confezioni multiple contenenti 168 (3 confezioni da 56) compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate nel suo paese.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio

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

Produttore

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberga
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti di informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.