Ez a dokumentum a Jakavi jóváhagyott kísérőiratait képezi, és változáskövetéssel jelölve tartalmazza a kísérőiratokat érintő előző eljárás (EMA/VR/0000252914) óta eszközölt változtatásokat.

További információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján található: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jakavi>

**I. MELLÉKLET**

**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Jakavi 5 mg tabletta

Jakavi 10 mg tabletta

Jakavi 15 mg tabletta

Jakavi 20 mg tabletta

**2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

Jakavi 5 mg tabletta

5 mg ruxolitinibet tartalmaz tablettánként (foszfát formájában).

*Ismert hatású segédanyag*

71,45 mg laktóz‑monohidrátot tartalmaz tablettánként.

Jakavi 10 mg tabletta

10 mg ruxolitinibet tartalmaz tablettánként (foszfát formájában).

*Ismert hatású segédanyag*

142,90 mg laktóz‑monohidrátot tartalmaz tablettánként.

Jakavi 15 mg tabletta

15 mg ruxolitinibet tartalmaz tablettánként (foszfát formájában).

*Ismert hatású segédanyag*

214,35 mg laktóz‑monohidrátot tartalmaz tablettánként.

Jakavi 20 mg tabletta

20 mg ruxolitinibet tartalmaz tablettánként (foszfát formájában).

*Ismert hatású segédanyag*

285,80 mg laktóz‑monohidrátot tartalmaz tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

**3. GYÓGYSZERFORMA**

Tabletta.

Jakavi 5 mg tabletta

Kerek, ívelt, fehér vagy majdnem fehér, megközelítőleg 7,5 mm átmérőjű tabletta, egyik oldalán „NVR” mélynyomással és a másik oldalán „L5” mélynyomással.

Jakavi 10 mg tabletta

Kerek, ívelt, fehér vagy majdnem fehér, megközelítőleg 9,3 mm átmérőjű tabletta, egyik oldalán „NVR” mélynyomással és a másik oldalán „L10” mélynyomással.

Jakavi 15 mg tabletta

Ovaloid görbületű, fehér vagy majdnem fehér, megközelítőleg 15,0 × 7,0 mm átmérőjű tabletta, egyik oldalán „NVR” mélynyomással és a másik oldalán „L15” mélynyomással.

Jakavi 20 mg tabletta

Ovaloid görbületű, fehér vagy majdnem fehér, megközelítőleg 16,5 × 7,4 mm átmérőjű tabletta, egyik oldalán „NVR” mélynyomással és a másik oldalán „L20” mélynyomással.

**4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

**4.1 Terápiás javallatok**

Myelofibrosis (MF)

A Jakavi primer myelofibrosisban (krónikus idiopathiás myelofibrosisként is ismert), polycythaemia vera utáni myelofibrosisban vagy essentialis thrombocythaemia utáni myelofibrosisban szenvedő felnőtt betegek betegséggel összefüggő splenomegaliájának vagy tüneteiknek kezelésére javallott.

Polycythaemia vera (PV)

A Jakavi az olyan, polycythaemia verában szenvedő, felnőtt betegek kezelésére javallott, akik rezisztensek a hidroxiureára, vagy nem tolerálják azt.

Graft versus host betegség (GvHD)

*Akut GvHD*

A Jakavi olyan, akut graft versus host betegségben szenvedő felnőttek és legalább 28 napos gyermekek és serdülők kezelésére javallott, akik nem megfelelően reagálnak a kortikoszteroidokra vagy egyéb szisztémás kezelésekre (lásd 5.1 pont).

*Krónikus GvHD*

A Jakavi olyan, krónikus graft versus host betegségben szenvedő felnőttek és legalább 6 hónapos gyermekek és serdülők kezelésére javallott, akik nem megfelelően reagálnak a kortikoszteroidokra vagy egyéb szisztémás kezelésekre (lásd 5.1 pont).

**4.2 Adagolás és alkalmazás**

A Jakavi‑kezelést kizárólag a daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában jártas orvosnak szabad elkezdenie.

A Jakavi‑kezelés elkezdése előtt teljes vérképvizsgálatot kell végezni, a kvalitatív vérképet is beleértve.

A teljes vérképet – a kvalitatív vérképet is beleértve – a Jakavi dózis stabilizálásáig 2–4 hetente, majd azt követően, amikor az klinikailag indokolt, ellenőrizni kell (lásd 4.4 pont).

Adagolás

*Kezdő dózis*

*Myelofibrosis (MF)*

A Jakavi javasolt kezdődózisa MF-ben a vérlemezkeszámon alapszik (lásd 1. táblázat):

**1. táblázat Kezdődózisok myelofibrosisban**

| **Vérlemezkeszám** | **Kezdődózis** |
| --- | --- |
| Több mint 200 000/mm3 | naponta kétszer 20 mg |
| 100 000 – 200 000/mm3 | naponta kétszer 15 mg |
| 75 000 – kevesebb mint 100 000/mm3 | naponta kétszer 10 mg |
| 50 000 – kevesebb mint 75 000/mm3 | naponta kétszer 5 mg |

*Polycythaemia vera (PV)*

A Jakavi javasolt kezdődózisa PV-ben naponta kétszer 10 mg.

*Graft versus host betegség (GvHD)*

A Jakavi javasolt kezdődózisa akut és krónikus GvHD‑ben az életkortól függ (lásd 2. és 3. táblázat):

**2. táblázat Akut graft versus host betegségben alkalmazandó kezdődózisok**

|  |  |
| --- | --- |
| **Korcsoport** | **Kezdődózis** |
| 12 évesek és idősebbek | naponta kétszer 10 mg |
| 6 – < 12 évesek | naponta kétszer 5 mg |
| 28 naposok – < 6 évesek | naponta kétszer 8 mg/m2 |

**3. táblázat Krónikus graft versus host betegségben alkalmazandó kezdődózisok**

|  |  |
| --- | --- |
| **Korcsoport** | **Kezdődózis** |
| 12 évesek és idősebbek | naponta kétszer 10 mg |
| 6 – < 12 évesek | naponta kétszer 5 mg |
| 6 hónaposok – < 6 évesek | naponta kétszer 8 mg/m2 |

A GvHD esetén alkalmazott kezdődózis beadható tabletta gyógyszerforma alkalmazásával azoknak a betegeknek, akik képesek egészben lenyelni a tablettát, illetve belsőleges oldat is alkalmazható.

A Jakavi a kortikoszteroidokkal és/vagy kalcineurin-inhibitorokkal (CNI) végzett kezelés mellett is alkalmazható.

*Dózismódosítás*

A dózisokat a hatásosság és a biztonságosság alapján lehet titrálni.

*Myelofibrosis és polycythaemia vera*

Ha a hatásosságot nem tartják megfelelőnek, és a vérkép megfelelő, akkor a dózisok maximum naponta kétszer 5 mg‑mal emelhetők, legfeljebb a naponta kétszer 25 mg‑os maximális dózisig.

A kezdődózist a kezelés első 4 hetében nem szabad emelni és ezt követően sem szabad 2 hétnél gyakrabban emelni.

A kezelést abba kell hagyni, ha a thrombocyta‑szám kevesebb mint 50 000/mm3 vagy az abszolút neutrophil‑szám kevesebb mint 500/mm3. Polycythemia verában a kezelést akkor is meg kell szakítani, ha a haemoglobinszint alacsonyabb mint 8 g/dl. Az értékek e szintek fölé emelkedését követően az adagolást naponta kétszer 5 mg‑mal ismét el lehet kezdeni, és a teljes vérkép – a kvalitatív vérképet is beleértve – gondos monitorozása alapján azt fokozatosan emelni lehet.

Ha a vérlemezkeszám a 4. táblázatban bemutatottak szerint csökken a kezelés során, akkor az adagolás thrombocytopenia miatti abbahagyásának elkerülése érdekében a dózis csökkentését kell mérlegelni.

**4. táblázat Adagolási ajánlás MF mellett fennálló thrombocytopenia esetére**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Dózis a vérlemezkeszám csökkenésének idején** | | | | |
|  | 25 mg naponta kétszer | 20 mg naponta kétszer | 15 mg naponta kétszer | 10 mg naponta kétszer | 5 mg naponta kétszer |
| **Vérlemezkeszám** | **Új dózis** | | | | |
| 100 000 – < 125 000/mm3 | 20 mg naponta kétszer | 15 mg naponta kétszer | Nincs változás | Nincs változás | Nincs változás |
| 75 000 – < 100 000/mm3 | 10 mg naponta kétszer | 10 mg naponta kétszer | 10 mg naponta kétszer | Nincs változás | Nincs változás |
| 50 000 – < 75 000/mm3 | 5 mg naponta kétszer | 5 mg naponta kétszer | 5 mg naponta kétszer | 5 mg naponta kétszer | Nincs változás |
| Kevesebb mint 50 000/mm3 | Kezelés felfüggesztése | Kezelés felfüggesztése | Kezelés felfüggesztése | Kezelés felfüggesztése | Kezelés felfüggesztése |

Polycythemia verában a dóziscsökkentést akkor is mérlegelni kell, ha a haemoglobinszint 12 g/dl alá csökken, és javasolt, ha 10 g/dl alá csökken.

*Graft versus host betegség*

A szokásos támogató kezelés után – beleértve a növekedési faktorokat, fertőzés elleni kezeléseket és vérátömlesztéseket – a dózis csökkentése, valamint a kezelés átmeneti megszakítása válhat szükségessé azoknál a GvHD‑ben szenvedő betegeknél, akiknél thrombocytopenia, neutropenia vagy emelkedett összbilirubinszint alakul ki. Egy dózisszinttel javasolt csökkenteni a dózist (naponta kétszer 10 mg‑ról naponta kétszer 5 mg‑ra, illetve naponta kétszer 5 mg‑ról naponta egyszer 5 mg‑ra). A Jakavi naponta egyszer 5 mg‑os dózisát sem toleráló betegek kezelését meg kell szakítani. Az adagolásra vonatkozó részletes ajánlásokat az 5. táblázat tartalmazza.

**5. táblázat Adagolási ajánlás ruxolitinib-terápia során thrombocytopeniával, neutropeniával vagy emelkedett összbilirubinszinttel érintett GvHD‑s betegek esetére**

|  |  |
| --- | --- |
| **Laboratóriumi paraméter** | **Adagolási ajánlás** |
| Vérlemezkeszám < 20 000/mm3 | Csökkenteni kell a Jakavi dózisát egy dózisszinttel. Ha a vérlemezkeszám visszatér ≥ 20 000/mm3‑re hét napon belül, a dózis visszaállítható az eredeti dózisszintre, egyéb esetben fenn kell tartani a csökkentett dózist. |
| Vérlemezkeszám < 15 000/mm3 | Fel kell függeszteni a Jakavi alkalmazását addig, amíg a vérlemezkeszám vissza nem tér ≥ 20 000/mm3‑re, majd újra kell kezdeni az alkalmazást egy alacsonyabb dózisszinten. |
| Abszolút neutrofilszám (absolute neutrophil count, ANC) ≥ 500/mm3 – < 750/mm3 | Csökkenteni kell a Jakavi dózisát egy dózisszinttel. Térjen vissza az eredeti dózisszintre, ha az ANC > 1000/mm3. |
| Abszolút neutrofilszám < 500/mm3 | Fel kell függeszteni a Jakavi alkalmazását addig, amíg az ANC vissza nem tér > 500/mm3‑re, majd újra kell kezdeni az alkalmazást egy alacsonyabb dózisszinten. Ha az ANC > 1000/mm3, az adagolás az eredeti dózisszinten folytatható. |
| Nem GvHD okozta emelkedett összbilirubinszint (a májat érintő GvHD nélkül) | > 3,0 – 5,0 × a normálérték felső határa (upper limit of normal, ULN): A Jakavi alkalmazását eggyel alacsonyabb dózisszinten kell folytatni, amíg az érték vissza nem tér az ULN legfeljebb 3,0‑szorosára. |
| > 5,0 – 10,0 × ULN: Fel kell függeszteni a Jakavi alkalmazását legfeljebb 14 napig, amíg az összbilirubinszint vissza nem tér az ULN legfeljebb 3,0‑szorosára. Ha az összbilirubinszint az ULN ≤ 3,0‑szorosa, az adagolás az aktuális dózissal folytatható. Ha 14 nap után sem csökken az ULN legfeljebb 3,0‑szorosára, eggyel alacsonyabb dózisszinten kell újrakezdeni a kezelést. |
| > 10,0 × ULN: Fel kell függeszteni a Jakavi alkalmazását addig, amíg az összbilirubinszint vissza nem tér az ULN legfeljebb 3,0‑szorosára, majd újra kell kezdeni az alkalmazást egy alacsonyabb dózisszinten. |
| GvHD okozta emelkedett összbilirubinszint (a májat érintő GvHD áll fenn) | > 3,0 × ULN: A Jakavi alkalmazását eggyel alacsonyabb dózisszinten kell folytatni, amíg az összbilirubinszint vissza nem tér az ULN legfeljebb 3,0‑szorosára. |

*A dózis módosítása erős CYP3A4‑inhibitorok vagy kettős CYP2C9/3A4-inhibitorok egyidejű alkalmazásakor*

Ha a ruxolitinibet erős CYP3A4‑inhibitorokkal vagy a CYP2C9 és CYP3A4 enzimek kettős inhibitoraival (pl. flukonazollal) együtt alkalmazzák, akkor a ruxolitinib egységnyi adagját megközelítőleg 50%‑kal kell csökkenti, és naponta kétszer adni (lásd 4.4 és 4.5 pont). Kerülendő a ruxolitinib egyidejű alkalmazása napi 200 mg‑ot meghaladó dózisú flukonazollal.

*Különleges betegcsoportok*

*Vesekárosodás*

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél speciális dózismódosításra nincs szükség.

Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (a kreatinin‑clearance kevesebb mint 30 ml/perc) a thrombocyta‑számon alapuló javasolt kezdődózist megközelítőleg 50%‑kal kell csökkenteni a MF‑os, PV‑s és GvHD‑s betegeknél, és naponta kétszer adni. A betegeket a ruxolitinib‑kezelés ideje alatt a biztonságosság és hatásosság tekintetében gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).

A haemodialysált, végstádiumú vesebetegségben (end‑stage renal disease, ESRD) szenvedő betegek legjobb adagolási opcióinak meghatározásához korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Az ezzel a populációval kapcsolatban rendelkezésre álló farmakokinetikai/farmakodinámiai szimuláción alapuló adatok arra utalnak, hogy a haemodialysált, ESRD‑ben szenvedő myelofibrosisos betegek kezdő dózisa egyszer 15–20 mg vagy kétszer 10 mg, 12 óra különbséggel adva a dialysis után, és csak a haemodialysis napján. Egy egyszeri 15 mg javasolt azoknál a myelofibrosisos betegeknél, akiknek a thrombocyta‑száma 100 000/mm3 és 200 000/mm3 között van. Egyszer 20 mg, vagy kétszer 10 mg adása 12 óra különbséggel azoknál a myelofibrosisos betegeknél javasolt, akiknek a thrombocyta‑száma > 200 000/mm3. A következő dózisokat (egyszeri alkalmazás vagy két 10 mg‑os dózis, 12 óra különbséggel) kizárólag a haemodialysis napjain, minden dialysis-kezelés után kell beadni.

A polycythemia verában és végstádiumú vesebetegségben szenvedő, haemodialysált betegeknél a javasolt kezdődózis egyszeri 10 mg‑os dózis, vagy két 5 mg‑os dózis, 12 óra különbséggel adva, a dialysist követően, és csak a haemodialysis napján. Ezek az adagolási javaslatok szimulációs adatokon alapulnak, így bármilyen dózismódosítás után az ESRD-ben szenvedő egyes betegeknél a biztonságosságot és hatásosságot gondos monitorozni kell. A peritoneális dialysisben vagy folyamatos veno‑venosus haemofiltratio kezelésben részesülő betegek adagolására vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok (lásd 5.2 pont).

ESRD‑ben és GvHD‑ben szenvedő betegektől nem állnak rendelkezésre adatok.

*Májkárosodás*

Bármilyen súlyossági fokú májkárosodásban és MF‑ben szenvedő betegeknél a thrombocyta‑számon alapuló javasolt kezdődózist megközelítőleg 50%‑kal kell csökkenteni, és naponta kétszer adni. A következő dózisok módosítását a biztonságosság és hatásosság gondos monitorozása alapján kell végezni. Az ajánlott kezdődózis naponta kétszer 5 mg PV‑ben szenvedő betegek számára. A ruxolitinib dózisa a cytopenia kockázatának csökkentése érdekében titrálható (lásd 4.4 pont).

A GvHD‑vel nem összefüggő, enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél 50%‑kal csökkenteni kell a ruxolitinib kezdődózisát (lásd 5.2 pont).

Azoknál a betegeknél, akiknél a májat érintő GvHD áll fenn és az összbilirubinszint az ULN > 3‑szorosára emelkedett, a toxicitás észlelése érdekében gyakrabban kell a vérképet ellenőrizni, valamint ajánlott a dózis egy dózisszinttel történő csökkentése.

*Idősek (≥ 65 év)*

Nincs ajánlás a dózis további módosítására idős betegeknél.

*Gyermekek és serdülők*

A Jakavi biztonságosságát és hatásosságát legfeljebb 18 éves, MF‑ben vagy PV‑ben szenvedő gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok (lásd 5.1 pont).

*A kezelés leállítása*

Az MF vagy a PV kezelését addig lehet folytatni, amíg az előny‑kockázat arány értékelése pozitív marad. A kezelést azonban 6 hónap elteltével abba kell hagyni, ha a kezelés megkezdése óta a lép mérete nem csökken, vagy a tünetek nem javulnak.

Javasolt, hogy azoknál a betegeknél, akiknél bizonyos fokú klinikai javulást mutattak ki, hagyják abba a ruxolitinib‑kezelést, ha a lép hosszanti átmérőjének a kiindulási értékhez viszonyított, 40%‑os növekedése alakul ki (ami nagyjából a léptérfogat 25%‑os növekedésével egyenértékű), és a továbbiakban a betegséggel összefüggő tünetekben nem mutatkozik értékelhető javulás.

GvHD esetén megfontolható a Jakavi dózisának fokozatos csökkentése a kezelésre reagáló betegeknél, a kortikoszteroid-kezelés abbahagyását követően. A Jakavi dózisának kéthavonkénti 50%‑os csökkentése javasolt. Amennyiben a GvHD jelei vagy tünetei kiújulnak a Jakavi dózisának fokozatos csökkentése során vagy azt követően, meg kell fontolni a kezelés ismételt fokozatos bevezetését.

Az alkalmazás módja

A Jakavi‑t szájon át kell szedni, étellel vagy anélkül.

Ha egy dózis kimaradt, a betegnek nem szabad egy külön dózist bevennie, csak a következő, előírt dózist kell bevennie.

**4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Terhesség és szoptatás.

**4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Myelosuppressio

A Jakavi‑kezelés haematologiai gyógyszer mellékhatásokat, például thrombocytopeniát, anaemiát és neutropeniát okozhat. A Jakavi‑kezelés elkezdése előtt teljes vérképvizsgálatot kell végezni, a kvalitatív vérképet is beleértve. A kezelést abba kell hagyni az olyan MF‑ben szenvedő betegeknél, akiknek a thrombocyta‑száma kevesebb mint 50 000/mm3 vagy az abszolút neutrophil‑száma kevesebb mint 500/mm3 (lásd 4.2 pont).

Megfigyelték, hogy azoknál az MF‑ben szenvedő betegeknél, akiknek a kezelés megkezdésekor alacsony a thrombocyta‑száma (< 200 000/mm3), nagyobb valószínűséggel alakul ki a kezelés alatt thrombocytopenia.

A thrombocytopenia általában reverzibilis, és rendszerint a dózis csökkentésével vagy a Jakavi‑kezelés átmeneti felfüggesztésével uralható (lásd 4.2 és 4.8 pont). Ugyanakkor thrombocyta‑transzfúzióra is szükség lehet, ha az klinikailag indokolt.

Azoknál a betegeknél, akiknél anaemia alakul ki, vérátömlesztésre lehet szükség. Azoknál a betegeknél, akiknél anaemia alakul ki, a dózis módosítása vagy az adagolás megszakítása is mérlegelendő.

Az olyan betegeknél, akiknek a haemoglobinszintje a kezelés kezdetekor 10,0 g/dl alatt volt, nagyobb a kockázata a 8,0 g/dl alatti haemoglobinszintnek a kezelés alatt, mint azoknál a betegeknél, akiknek a kezdeti haemoglobinszintje magasabb volt (79,3% vs. 30,1%). Azon betegek esetében, akik kezdeti haemoglobinszintje 10,0 g/dl alatt volt, a haematologiai paraméterek és a Jakavi‑kezeléssel összefüggő gyógyszer mellékhatások jeleinek és tüneteinek gyakoribb monitorozása javasolt.

A neutropenia (az abszolút neutrophil‑szám < 500) általában reverzibilis volt és a Jakavi‑kezelés átmeneti felfüggesztésével uralható volt (lásd 4.2 és 4.8 pont).

A teljes vérkép ellenőrzése szükséges, ahogy az klinikailag indokolt, és a dózist szükség szerint módosítani kell (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Fertőzések

A Jakavi‑val kezelt betegeknél súlyos bakteriális, mycobacteriumok okozta, gomba‑, vírus‑ és egyéb opportunista fertőzések fordultak elő. A betegeknél fel kell mérni a súlyos fertőzések kialakulásának kockázatát. Az orvosoknak a Jakavi‑t kapó betegeknél figyelniük kell a fertőzés okozta jeleket és tüneteket, és azonnal megfelelő kezelést kell kezdeniük. A Jakavi‑kezelést az aktív, súlyos fertőzések megszűnéséig nem szabad elkezdeni.

A Jakavi‑t kapó betegeknél tuberculosisról számoltak be. A kezelés elkezdése előtt a helyi ajánlásokkal összhangban vizsgálni kell az aktív és inaktív (latens) tuberculosis fennállását. Ebbe beletartozik az anamnézis, a lehetséges korábbi tuberculosisos kontaktok és/vagy a megfelelő szűrés, mint például a mellkasröntgen, a tuberculin próba és/vagy szükség esetén a gamma‑interferon felszabadulás vizsgálata. A gyógyszert felíró orvosoknak nem szabad elfeledkezniük a tuberculin bőrpróba fals negatív eredményének kockázatáról, különösen a súlyos betegségben szenvedő vagy legyengült immunrendszerű betegeknél.

A Jakavi‑t szedő, krónikus HBV‑fertőzésben szenvedő betegeknél a hepatitis B vírusterhelés (HBV DNS‑titer) emelkedéséről számoltak be, alanin‑aminotranszferáz‑ és glutamát-oxálacetát-transzaminázszint emelkedéssel, vagy anélkül. A Jakavi‑kezelés megkezdése előtt javasolt HBV‑szűrést végezni. A krónikus HBV‑fertőzésben szenvedő betegeket a klinikai irányelvek szerint kell kezelni és monitorozni.

Herpes zoster

Az orvosoknak tájékoztatniuk kell a betegeket a herpes zoster okozta korai jelekről és tünetekről, és azt kell tanácsolniuk, hogy forduljanak orvoshoz, hogy a kezelést a lehető legkorábban el lehessen kezdeni.

Progresszív multifokális leukoencephalopathia

Progresszív multifokális leukoencephalopathiát (PML) jelentettek Jakavi‑kezelés mellett. A kezelőorvosnak különösen figyelnie kell a PML‑re utaló tünetekre, amit a betegek nem vehetnek észre: (pl.: kognitív, neurológiai vagy pszichiátriai tünetek vagy jelek). A betegeket monitorozni kell ezek közül bármilyen, új vagy súlyosbodó, tünet vagy jel észlelése érdekében, és ha hasonló tünetek/jelek előfordulnak, neurológushoz történő utalás, és a PML megfelelő diagnosztikai vizsgálatainak elvégzése mérlegelendő. Amennyiben a PML kialakulása feltételezhető, a további adagolást fel kell függeszteni, amíg a PML‑t ki nem zárják.

Lipid eltérések/lipidszint‑emelkedés

A Jakavi‑kezelés a lipidparaméterek, köztük az összkoleszterin, nagy sűrűségű lipoprotein (HDL) koleszterin, kis sűrűségű lipoprotein (LDL) koleszterin és triglyceridek szintjének emelkedésével jár. A lipidszintek monitorozása, és a dyslipidaemia klinikai irányelvek szerinti kezelése javasolt.

Jelentős cardiovascularis nemkívánatos események (major adverse cardiac events, MACE)

A tofacitinib (egy másik JAK-gátló) egy nagy, randomizált, aktív kontrollos vizsgálatában 50 éves korú és annál idősebb, legalább egy további cardiovascularis kockázati tényezővel érintett rheumatoid arthritises betegeknél nagyobb arányban észleltek MACE‑ket – ezek alatt a cardiovascularis halálozást, a nem halálos myocardialis infarctust (MI) és a nem halálos stroke‑ot értve – tofacitinib esetén, mint tumornekrózis-faktor- (TNF) gátlók esetén.

Beszámoltak jelentős cardiovascularis nemkívánatos eseményekről (MACE) Jakavi‑t kapó betegeknél. A Jakavi-kezelés megkezdése vagy folytatása előtt mérlegelni kell az adott beteg esetében az előnyöket és kockázatokat, különös tekintettel a 65 éves és idősebb betegekre, jelenleg dohányzó vagy korábban hosszú ideig dohányzó betegekre, valamint azokra, akiknek anamnézisében atheroscleroticus cardiovascularis betegség szerepel, vagy egyéb cardiovascularis kockázati tényezőkkel érintett betegekre.

Thrombosis

A tofacitinib (egy másik JAK-gátló) egy nagy, randomizált, aktív kontrollos vizsgálatában 50 éves korú és annál idősebb, legalább egy további cardiovascularis kockázati tényezővel érintett rheumatoid arthritises betegeknél dózisfüggően nagyobb arányban észleltek vénás thromboemboliás eseményeket (VTE) – beleértve a mélyvénás thrombosist (MVT) és a pulmonalis embolisatiót (PE) – tofacitinib esetén, mint TNF-gátlók esetén.

Beszámoltak mélyvénás thrombosis (DVT) és tüdőembolia (PE) eseményekről Jakavi‑t kapó betegeknél. Klinikai vizsgálatok során Jakavi‑val kezelt, MF‑ben és PV‑ben szenvedő betegek körében a thromboemboliás események aránya hasonló volt a Jakavi‑val és a kontrollal kezelt betegeknél.

A Jakavi-kezelés megkezdése vagy folytatása előtt mérlegelni kell az adott beteg esetében az előnyöket és kockázatokat, különös tekintettel a cardiovascularis kockázati tényezőkkel érintett betegekre (lásd még 4.4 pont: „Jelentős cardiovascularis nemkívánatos események (major adverse cardiac events, MACE)”).

A thrombosis tüneteit mutató betegeket haladéktalanul ki kell vizsgálni és megfelelő kezelésben kell részesíteni.

Második primer malignitások

A tofacitinib (egy másik JAK-gátló) egy nagy, randomizált, aktív kontrollos vizsgálatában 50 éves korú és annál idősebb, legalább egy további cardiovascularis kockázati tényezővel rendelkező rheumatoid arthritises betegeknél nagyobb arányban észleltek malignitásokat – különös tekintettel a tüdőrákra, a lymphomára és a nem melanoma típusú bőrrákra (non-melanoma skin cancer, NMSC) – tofacitinib esetén, mint TNF-gátlók esetén.

Lymphoma és egyéb malignus betegségek előfordulásáról számoltak be JAK-gátlókat, például Jakavi‑t kapó betegeknél.

A ruxolitinibbel kezelt betegeknél nem melanoma típusú bőrrákokról számoltak be, beleértve a basalsejtes, a pikkelysejtes és a Merkel‑sejtes carcinomát is. Az MF‑ben és a PV‑ben szenvedő betegek többségénél a kórelőzményben hosszan tartó hidroxikarbamid‑kezelés és korábbi nem melanoma típusú bőrrák vagy precancerosus bőrléziók szerepelnek. Azoknál a betegeknél, akiknél emelkedett a bőrrák kockázata, a bőr rendszeres vizsgálata javasolt.

Különleges betegcsoportok

*Vesekárosodás*

A súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a Jakavi kezdő dózisát csökkenteni kell. A haemodialysált, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél a kezdő dózisnak a thrombocyta‑számon kell alapulnia myelofibrosisban szenvedő betegek esetén, míg a javasolt kezdő dózis egyszeri 10 mg polycythaemia verában szenvedő betegeknél (lásd 4.2 pont). A következő dózisokat (egyszeri 20 mg-os dózis vagy két 10 mg‑os dózis, 12 óra különbséggel adva a myelofibrosisos betegeknél; egyszeri 10 mg‑os dózis vagy két 5 mg‑os dózis, 12 óra különbséggel adva a polycythemia verában szenvedő betegeknél) kizárólag a haemodialysis napjain, minden dialysis-kezelés után kell beadni. A biztonságosság és hatásosság gondos monitorozása mellett további dózismódosítást kell végezni. Súlyos vesekárosodásban szenvedő, GvHD‑s betegeknél körülbelül 50%‑kal csökkenteni kell a Jakavi kezdődózisát (lásd 4.2 és 5.2 pont).

*Májkárosodás*

A májkárosodásban és MF‑ben vagy PV‑ben szenvedő betegeknél a Jakavi kezdő dózisát megközelítőleg 50%‑kal csökkenteni kell. A dózis további módosításának a gyógyszer biztonságosságán és hatásosságán kell alapulnia. A GvHD‑vel nem összefüggő májkárosodásban GvHD‑ben szenvedő betegeknél körülbelül 50%‑kal csökkenteni kell a Jakavi kezdődózisát (lásd 4.2 és 5.2 pont).

A májkárosodással diagnosztizált betegeknél, amíg ruxolitinib‑kezelést kapnak, a kezelés elkezdése után az első 6 hétben legalább 1‑2 hetente teljes vérképvizsgálatot kell végezni, a kvalitatív vérképet is beleértve, majd a májfunkciójuk és a vérképük stabilizálódását követően, ahogy az klinikailag indokolt.

Kölcsönhatások

Ha a Jakavi‑t erős CYP3A4‑inhibitorokkal vagy a CYP2C9 és CYP3A4 enzimek kettős inhibitoraival (pl. flukonazollal) együtt alkalmazzák, akkor a Jakavi egységnyi dózisát megközelítőleg 50%‑kal kell csökkenti, és naponta kétszer adni (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Erős CYP3A4‑inhibitorok vagy a CYP2C9 és CYP3A4 enzimek kettős inhibitorai egyidejű alkalmazása esetén a haematologiai paraméterek és a ruxolitinibbel összefüggő mellékhatások okozta klinikai jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében a beteg állapotának gyakoribb (pl. heti kétszeri) monitorozása javasolt.

A cytoreductiv terápiák Jakavi‑val történő együttes alkalmazása kezelhető cypoteniákkal járt együtt (a cytopeniák esetén szükséges dózismódosításokért lásd a 4.2 pontot).

A kezelés abbahagyása okozta hatások

A Jakavi felfüggesztése vagy abbahagyása után a myelofibrosis tünetei megközelítőleg egy hét alatt visszatérhetnek. Egyes esetekben a Jakavi‑t abbahagyó betegek súlyosabb nemkívánatos eseményeket tapasztaltak, különösen akut interkurrens betegség fennállása esetén. Nem állapították meg, hogy a Jakavi adásának hirtelen abbahagyása hozzájárult‑e ezekhez az eseményekhez. Hacsak nem szükséges a kezelés hirtelen abbahagyása, a Jakavi dózisának fokozatos leépítése mérlegelendő, bár a dózis fokozatos leépítésének haszna nem bizonyított.

Ismert hatású segédanyagok

A Jakavi laktóz-monohidrátot tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz‑hiányban vagy glükóz galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

**4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók**

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

A ruxolitinib a CYP3A4 és a CYP2C9 által katalizált metabolizmuson keresztül eliminálódik. Ezért az ezeket az enzimeket gátló gyógyszerek emelkedett ruxolitinib‑expozíciót idézhetnek elő.

A ruxolitinib dózis csökkentését eredményező kölcsönhatások

*CYP3A4‑inhibitorok*

*Erős CYP3A4‑inhibitorok (a teljesség igénye nélkül például boceprevir, klaritromicin, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, ritonavir, mibefradil, nefazodon, nelfinavir, pozakonazol, szakvinavir, telaprevir, telitromicin, vorikonazol)*

Egészséges alanyoknál a ruxolitinib (10 mg‑os egyszeri dózis) és egy erős CYP3A4‑inhibitor, a ketokonazol egyidejű alkalmazása 33%‑kal magasabb ruxolitinib Cmax‑ és 91%‑kal magasabb AUC‑értékeket eredményezett, mint a ruxolitinib önmagában történő alkalmazása. Ketokonazol egyidejű alkalmazása mellett a felezési idő 3,7 óráról 6,0 órára nyúlt meg.

Ha a ruxolitinibet erős CYP3A4‑inhibitorokkal együtt alkalmazzák, akkor a ruxolitinib egységnyi dózisát megközelítőleg 50%‑kal kell csökkenti, és naponta kétszer adni.

A betegeknél gondosan monitorozni kell (pl. hetente kétszer) a cytopeniákat, és a dózist a biztonságosság és hatásosság alapján kell titrálni (lásd 4.2 pont).

*Kettős CYP2C9 és CYP3A4 inhibitorok*

Egészséges önkénteseknél egy, a CYP2C9 és CYP3A4 enzimeket egyaránt gátló, kettős inhibitor, a flukonazol ruxolitinibbel (10 mg‑os egyszeri dózis) történő együttes alkalmazása a ruxolitinib Cmax értékét 47%-kal, illetve az AUC-értékét 232%‑kal növelte a ruxolitinib önmagában történő alkalmazásához képest.

A CYP2C9 és CYP3A4 enzimeket egyaránt gátló, kettős inhibitor gyógyszerek (pl. flukonazol) alkalmazásakor a dózis 50%‑os csökkentését mérlegelni kell. Kerülendő a ruxolitinib egyidejű alkalmazása napi 200 mg‑ot meghaladó dózisú flukonazollal.

Enziminduktorok

*CYP3A4‑induktorok (a teljesség igénye nélkül például avaszimib, karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin, rifabutin, rifampin (rifampicin), közönséges orbáncfű (Hypericum perforatum))*

A betegeket gondosan monitorozni kell, és a dózist a biztonságosság és hatásosság alapján kell titrálni (lásd 4.2 pont).

Egészséges alanyoknak a potens CYP3A4‑induktor rifampicin (600 mg‑os napi dózis 10 napig) után ruxolitinibet (50 mg‑os egyszeri dózis) adva a ruxolitinib AUC 70%‑kal volt alacsonyabb, mint a ruxolitinib önmagában történő alkalmazása után. A ruxolitinib aktív metabolitjainak expozíciója változatlan volt. Összességében a ruxolitinib farmakodinámiás aktivitása hasonló volt, ami arra utal, hogy a CYP3A4‑indukció minimális farmakodinámiás hatást eredményezett. Ugyanakkor ez összefüggésben lehet az Emax‑hoz közeli farmakodinámiás hatásokat eredményező, magas ruxolitinib‑dózissal. Lehet, hogy egy erős enziminduktorral végzett kezelés elkezdésekor az adott betegnél a ruxolitinib dózisának emelése szükséges.

A ruxolitinibet érintő, további mérlegelendő kölcsönhatások

*Enyhe vagy közepesen erős CYP3A4‑inhibitorok (a teljesség igénye nélkül például ciprofloxacin, eritromicin, amprenavir, atazanavir, diltiazem, cimetidin)*

Egészséges alanyoknál a ruxolitinib (10 mg‑os egyszeri dózis) és naponta kétszer 500 mg eritromicin 4 napig történő egyidejű alkalmazása 8%‑kal magasabb ruxolitinib Cmax‑ és 27%‑kal magasabb AUC‑értékeket eredményezett, mint a ruxolitinib önmagában történő alkalmazása.

Nem javasolt a dózis módosítása, ha a ruxolitinibet enyhe vagy közepesen erős CYP3A4‑inhibitorokkal (pl. eritromicin) alkalmazzák egyidejűleg. Ugyanakkor egy közepesen erős CYP3A4‑inhibitorral végzett kezelés elkezdésekor a betegeknél gondosan monitorozni kell a cytopeniákat.

A ruxolitinib más gyógyszerekre gyakorolt hatása

*A P‑glikoprotein vagy más transzporterek által transzportált hatóanyagok*

A ruxolitinib gátolhatja a bélben a P‑glikoproteint és az emlőrák rezisztencia proteint (BCRP). Ez az előbbi transzporterek szubsztrátjainak fokozott szisztémás expozícióját eredményezheti, ilyen például a dabigatrán‑etexilát, ciklosporin, rozuvasztatin és potenciálisan a digoxin. Az érintett hatóanyagok terápiás gyógyszermonitorozása vagy klinikai monitorozása javasolt.

Lehet, hogy a P‑gp és a BCRP bélben történő gátlása minimálisra csökkenthető, ha az alkalmazások között eltelt idő a lehető leghosszabb.

Egy egészségesekkel végzett vizsgálat szerint a ruxolitinib nem gátolja a CYP3A4 szubsztrát orálisa adott midazolám metabolizmusát. Ezért ruxolitinibbel való kombináció esetén nem várható megnövekedett CYP3A4 szubsztrát-expozíció. Egy másik, egészségesekkel végzett vizsgálat szerint a ruxolitinib nem befolyásolja az etinilösztradiol és levonorgesztrel tartalmú orális fogamzásgátlók farmakokinetikáját. Ezért nem várható, hogy ezen kombináció fogamzásgátló hatása ruxolitinibbel való együttes adáskor sérülne.

**4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

Terhesség

A Jakavi terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok.

Állatkísérletek kimutatták, hogy a ruxolitinib embryotoxicus és foetotoxicus. Patkányoknál és nyulaknál nem észleltek teratogenitást. Ugyanakkor a legmagasabb klinikai dózishoz viszonyított expozíciós határok alacsonyak voltak, és ezért az eredmények az emberekre vonatkozóan korlátozott relevanciával bírnak (lásd 5.3 pont). Embernél a potenciális kockázat nem ismert. A Jakavi alkalmazása elővigyázatosságból ellenjavallt a terhesség alatt (lásd 4.3 pont).

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás

A fogamzóképes nőknek a Jakavi‑kezelés alatt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. Ha a Jakavi‑kezelés alatt a beteg terhes lesz, egyénileg kell elvégezni az előny/kockázat arány elemzését, és gondosan meg kell tárgyalni a magzatot érintő potenciális kockázatokat (lásd 5.3 pont).

Szoptatás

A Jakavi‑t tilos a szoptatás alatt alkalmazni (lásd 4.3 pont), és ezért a kezelés elkezdésekor a szoptatást abba kell hagyni. Nem ismert, hogy a ruxolitinib és/vagy annak metabolitjai kiválasztódnak‑e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakodinámiás / toxikológiai adatok a ruxolitinib és metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe (lásd 5.3 pont).

Termékenység

A ruxolitinib fertilitásra gyakorolt hatását illetően nincs humán adat. Állatkísérletekben nem észleltek a fertilitásra gyakorolt hatást.

**4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Jakavi‑nak nincs vagy csak elhanyagolható mértékű szedatív hatása van. Ugyanakkor a Jakavi bevétele után szédülést tapasztaló betegeknek tartózkodniuk kell a gépjárművezetéstől vagy a gépek kezelésétől.

**4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

A biztonságossági profil összefoglalása

*Myelofibrosis*

A leggyakrabban jelentett, gyógyszer okozta mellékhatás a thrombocytopenia és az anaemia volt.

A gyógyszer okozta haematologia mellékhatások (bármilyen Common Terminology Criteria for Adverse Events [a nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai – CTCAE] fokozat) közé tartozott az anaemia (83,8%), a thrombocytopenia (80,5%) és a neutropenia (20,8%).

Az anaemia, a thrombocytopenia és a neutropenia dózisfüggő hatások.

A három leggyakoribb, gyógyszer okozta nem haematologiai mellékhatás a véraláfutás (33,3%), egyéb vérzések (beleértve az orrvérzést, a beavatkozásokat követő vérzést és a haematuriát is) (24,3%) és a szédülés (21,9%) volt.

A három leggyakoribb, mellékhatásként azonosított nem haematologiai laboratóriumi eltérés az emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint (40,7%), az emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint (31,5%) és a hypertriglyceridaemia (25,2%) volt. A myelofibrosisban végzett III. fázisú klinikai vizsgálatokban sem CTCAE 3. vagy 4. fokozatú hypertriglyceridaemiát vagy emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszintet, sem CTCAE 4. fokozatú emelkedett alanin‑aminotranszferázszintet vagy hypercholesterinaemiát nem figyeltek meg.

A kezelés nemkívánatos események miatti abbahagyását – az ok-okozati összefüggéstől függetlenül – a betegek 30,0%‑ánál figyelték meg.

*Polycythaemia vera*

A leggyakrabban jelentett mellékhatások az anaemia, valamint a glutamát-piruvát-transzaminázszint emelkedése voltak.

A haematologiai mellékhatások (bármilyen CTCAE fokozat) közé tartozott az anaemia (61,8%), a thrombocytopenia (25,0%) és a neutropenia (5,3%). CTCAE 3. vagy 4. fokozatú anaemiát a betegek 2,9%‑ánál, thrombocytopeniát pedig 2,6%‑ánál jelentettek.

A három leggyakoribb, nem haematologiai mellékhatás a testtömeg-növekedés (20,3%), a szédülés (19,4%) és a fejfájás (17,9%) volt.

A három leggyakoribb, mellékhatásként azonosított, nem haematologiai laboratóriumi eltérés (bármilyen CTCAE fokozat) az emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint (45,3%) az emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint (42,6%) és a hypercholesterinaemia (34,7%) volt. Nem figyeltek meg CTCAE 4. fokozatú emelkedett alanin‑aminotranszferázszintet vagy hypercholesterinaemiát, illetve egy esetben megfigyeltek CTCAE 4. fokozatú emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszintet.

A kezelés nemkívánatos események miatti abbahagyását – az ok-okozati összefüggéstől függetlenül – a betegek 19,4%‑ánál figyelték meg.

*Akut GvHD*

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a REACH2 vizsgálatban (felnőtt- és serdülőkorú betegeknél) a thrombocytopenia, az anaemia, a neutropenia, az emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint és az emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint voltak. A gyermek- és serdülőkorú betegek körében leggyakrabban jelentett mellékhatások (serdülők esetében a REACH2, gyermekek esetében a REACH4 vizsgálat alapján) a következők voltak: anaemia, neutropenia, emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint, hypercholesterinaemia és thrombocytopenia.

A REACH2 vizsgálatban (felnőtt- és serdülőkorú betegeknél), illetve a gyermek- és serdülőkorú betegek körében (REACH2 és REACH4 vizsgálat) a hematológiai laborértékeltérés mellékhatások a thrombocytopenia (85,2%, illetve 55,1%), az anaemia (75,0%, illetve 70,8%) és a neutropenia (65,1%, illetve 70,0%) voltak. 3. súlyossági fokozatú anaemiát a REACH2 vizsgálatban résztvevő betegek 47,7%‑ánál, és a gyermek- és serdülőkorú betegek csoportjának 45,8%-ánál jelentettek. 3. fokozatú thrombocytopeniáról a betegek 31,3%‑ánál, 4. fokozatúról pedig 47,7%‑ánál számoltak be a REACH2 vizsgálatban, továbbá a gyermek- és serdülőkorú betegeknél ezek az értékek 14,6%és 22,4% voltak. 3. fokozatú neutropeniáról a betegek 17,9%‑ánál, 4. fokozatú neutropeniáról pedig a betegek 20,6%‑ánál számoltak be a REACH2 vizsgálatban, ezek az értékek gyermek- és serdülőkorú betegek körében 32,0% és 22,0% voltak.

A leggyakoribb nem hematológiai mellékhatások a következők voltak a REACH2 vizsgálatban (felnőtt- és serdülőkorú betegeknél), illetve a gyermek- és serdülőkorú betegek körében (REACH2 és REACH4 vizsgálat): citomegalovírus- (CMV) fertőzés (32,3%, illetve 31,4%), sepsis (25,4%, illetve 9,8%), húgyúti fertőzések (17,9%, illetve 9,8%), hypertonia (13,4%, illetve 17,6%) és hányinger (16,4%, illetve 3,9%).

A leggyakoribb nem hematológiai laborértékeltérés mellékhatás a következő volt a REACH2 vizsgálatban (felnőtt- és serdülőkorú betegeknél), illetve a gyermek- és serdülőkorú betegek körében (REACH2 és REACH4 vizsgálat): emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint (54,9%, illetve 63,3%), emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint (52,3%, illetve 50,0%) és hypercholesterinaemia (49,2%, illetve 61,2%). Többségük 1. és 2. fokozatú volt, azonban a glutamát-piruvát-transzaminázszint 3. fokozatú emelkedéséről is beszámoltak a betegek 17,6%‑ánál a REACH2 vizsgálatban, illetve a betegek 27,3%‑ánál a gyermek- és serdülőkorú betegek körében.

A kezelés nemkívánatos események miatti abbahagyását – az ok-okozati összefüggéstől függetlenül – a betegek 29,4%‑ánál figyelték meg a REACH2 vizsgálatban, illetve a betegek 21,6%‑ánál a gyermek- és serdülőkorú betegek körében.

*Krónikus GvHD*

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a REACH3 vizsgálatban (felnőtt- és serdülőkorú betegeknél) az anaemia, a hypercholesterinaemia és az emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint voltak. A gyermek- és serdülőkorú betegek körében leggyakrabban jelentett mellékhatások (serdülők esetében a REACH3, gyermekek esetében a REACH5 vizsgálat alapján) a következők voltak: neutropenia, hypercholesterinaemia és emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint.

A hematológiai laborértékeltérés mellékhatások között szerepelt a REACH3 vizsgálatban (felnőtt- és serdülőkorú betegeknél), illetve a gyermek- és serdülőkorú betegek körében (REACH3 és REACH5 vizsgálat) az anaemia (68,6%, illetve 49,1%), a neutropenia (36,2%, illetve 59,3%) és a thrombocytopenia (34,4%, illetve 35,2%). 3. súlyossági fokozatú anaemiát a betegek 14,8%‑ánál jelentettek a REACH3 vizsgálatban, valamint a gyermek- és serdülőkorú betegek 17,0%-ánál. 3. fokozatú neutropeniáról a betegek 9,5%‑ánál, 4. fokozatúról pedig 6,7%‑ánál számoltak be a REACH3 vizsgálatban, a gyermek- és serdülőkorú betegek körében ezek az értékek 17,3% és 11,1%. 3. fokozatú thrombocytopeniáról a felnőtt- és serdülőkorú betegek 5,9%‑ánál, és 4. fokozatú thrombocytopeniáról pedig 10,7%‑ánál számoltak be a REACH3 vizsgálatban, a gyermek- és serdülőkorú betegek körében ezek az értékek 7,7% és 11,1%.

A leggyakoribb, nem hematológiai mellékhatások a következők voltak a REACH3 vizsgálatban (felnőtt- és serdülőkorú betegeknél), illetve a gyermek- és serdülőkorú betegek körében (REACH3 és REACH5 vizsgálat): hypertonia (15,0%, illetve 14,5%) és fejfájás (10,2%, illetve 18,2%).

A leggyakoribb, nem hematológiai laborértékeltérés mellékhatások a következők voltak a REACH3 vizsgálatban (felnőtt- és serdülőkorú betegeknél), illetve a gyermek- és serdülőkorú betegek körében (REACH3 és REACH5 vizsgálat): hypercholesterinaemia (52,3%, illetve 54,9%), emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint (52,2%, illetve 45,5%) és emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint (43,1%, illetve 50,9%). Többségük 1. és 2. fokozatú volt, azonban gyermek- és serdülőkorú betegek körében beszámoltak 3. fokozatú laborérték-eltérésekről is, úgy mint az emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint (14,9%) és az emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint (11,5%).

A kezelés nemkívánatos események miatti abbahagyását – az ok-okozati összefüggéstől függetlenül – a betegek 18,1%‑ánál figyelték meg a REACH3 vizsgálatban, valamint a betegek 14,5%-ánál figyelték meg gyermek- és serdülőkorú betegek körében.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A Jakavi biztonságosságát myelofibrosisos betegeknél két III. fázisú vizsgálat (a COMFORT‑I és a COMFORT‑II) hosszú távú követési adatainak felhasználásával értékelték. Az adatok részben olyan betegektől származtak, akiket kiinduláskor ruxolitinib-kezelésre randomizáltak (n = 301), részben pedig olyan betegektől, akik a kontroll-kezelésekről való átállás után kaptak ruxolitinibet (n = 156). A medián expozíció – amelyen a myelofibrosisos betegeknél bekövetkező mellékhatások gyakorisági kategóriái alapultak – 30,5 hónap volt (tartomány: 0,3–68,1 hónap).

A Jakavi biztonságosságát polycythemia verában szenvedő betegeknél két III. fázisú vizsgálat (a RESPONSE és a RESPONSE 2) hosszú távú követési adatainak felhasználásával értékelték. Az adatok részben olyan betegektől származtak, akiket kiinduláskor ruxolitinib-kezelésre randomizáltak (n = 184), részben pedig olyan betegektől, akik a kontroll-kezelésekről való átállás után kaptak ruxolitinibet (n = 156). A medián expozíció – amelyen a polycythemia verában szenvedő betegeknél bekövetkező mellékhatások gyakorisági kategóriái alapultak – 41,7 hónap volt (tartomány: 0,03–59,7 hónap).

A Jakavi biztonságosságát akut GvHD‑ben szenvedő betegek körében a REACH2, III. fázisú vizsgálatban és a REACH4, II. fázisú vizsgálatban értékelték. A REACH2 vizsgálatban végzett értékelésben 201, ≥ 12 éves beteg, köztük az eredetileg a Jakavi‑kezelésre randomizált betegek (n = 152), valamint a legjobb, rendelkezésre álló kezelést (BAT) kapó vizsgálati karról való átállás után Jakavi‑t kapó betegek (n = 49) adatait vették figyelembe. A medián expozíció – amelyen a mellékhatások gyakorisági kategóriái alapultak – 8,9 hét volt (tartomány: 0,3–66,1 hét). A ≥ 2 éves gyermek- és serdülőkorú betegek körében (6 beteg a REACH2 vizsgálatban és 45 beteg a REACH4 vizsgálatban) a medián expozíció 16,7 hét volt (tartomány: 1,1–48,9 hét).

A Jakavi biztonságosságát krónikus GvHD‑ben szenvedő betegek körében a REACH3, III. fázisú vizsgálatban és a REACH5, II. fázisú vizsgálatban értékelték. A REACH3 vizsgálatban végzett értékelésben 226, ≥ 12 éves beteg, köztük az eredetileg a Jakavi‑kezelésre randomizált betegek (n = 165), valamint a BAT‑ről való átállás után Jakavi‑t kapó betegek (n = 61) adatait vették figyelembe. A medián expozíció – amelyen a mellékhatások gyakorisági kategóriái alapultak – 41,4 hét volt (tartomány: 0,7–127,3 hét). A ≥ 2 éves gyermek- és serdülőkorú betegek körében (10 beteg a REACH3 vizsgálatban és 45 beteg a REACH5 vizsgálatban) a medián expozíció 57,1 hét volt (tartomány: 2,1–155,4 hét).

A klinikai vizsgálati programban a gyógyszer okozta mellékhatások súlyosságát a CTCAE beosztása alapján értékelték, melyben a definíció szerint 1. fokozat = enyhe, 2. fokozat = közepesen súlyos, 3. fokozat = súlyos, 4. fokozat = életveszélyes vagy rokkantságot okozó, 5. fokozat = halál.

A klinikai vizsgálatokban észlelt gyógyszer okozta mellékhatások MF és PV esetében (6. táblázat), illetve GvHD esetében (7. táblázat) MedDRA szervrendszeri kategóriánként vannak felsorolva. Az egyes szervrendszeri kategóriákon belül a gyógyszer okozta mellékhatások gyakoriság szerint vannak felsorolva, a leggyakoribb reakció az első. Emellett minden egyes, gyógyszer okozta mellékhatás esetén a megfelelő gyakorisági kategória az alábbi megegyezés szerint kerül megadásra: nagyon gyakori (≥ 1/10), gyakori (≥ 1/100 – < 1/10), nem gyakori (≥ 1/1000 – < 1/100), ritka (≥ 1/10 000 – < 1/1000), nagyon ritka (< 1/10 000), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésekre álló adatokból nem állapítható meg).

**6. táblázat** **Az MF és a PV III. fázisú vizsgálataiban jelentett mellékhatások gyakorisági kategóriái**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Gyógyszer okozta mellékhatások** | **Gyakorisági kategória a myelofibrosisos betegeknél** | **Gyakorisági kategória a polycythemia verában szenvedő betegeknél** |
| **Fertőző betegségek és parazitafertőzések** | | |
| Húgyúti fertőzésekd | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori |
| Herpes zoster-fertőzésd | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori |
| Pneumonia | Nagyon gyakori | Gyakori |
| Sepsis | Gyakori | Nem gyakori |
| Tuberculosis | Nem gyakori | Nem ismerte |
| HBV‑reaktiváció | Nem ismerte | Nem gyakori |
| **Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tüneteka,d** | | |
| Anaemiaa | ‑ | ‑ |
| CTCAEc 4. fokozat  (< 6,5 g/dl) | Nagyon gyakori | Nem gyakori |
| CTCAEc 3. fokozat  (< 8,0 – 6,5 g/dl) | Nagyon gyakori | Gyakori |
| Bármilyen CTCAEc fokozat | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori |
| Thrombocytopeniaa |  |  |
| CTCAEc 4. fokozat  (< 25 000/mm3) | Gyakori | Nem gyakori |
| CTCAEc 3. fokozat  (50 000 – 25 000/mm3) | Nagyon gyakori | Gyakori |
| Bármilyen CTCAEc fokozat | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori |
| Neutropeniaa |  |  |
| CTCAEc 4. fokozat  (< 500/mm3) | Gyakori | Nem gyakori |
| CTCAEc 3. fokozat  (< 1000 – 500/mm3) | Gyakori | Nem gyakori |
| Bármilyen CTCAEc fokozat | Nagyon gyakori | Gyakori |
| Pancytopeniaa,b | Gyakori | Gyakori |
| Vérzés (bármilyen vérzés, beleértve az intracranialis, a gastrointestinalis vérzést, a véraláfutást és egyéb vérzést is) | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori |
| Véraláfutás | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori |
| Gastrointestinalis vérzés | Nagyon gyakori | Gyakori |
| Intracranialis vérzés | Gyakori | Nem gyakori |
| Egyéb vérzések (beleértve az epistaxist, a beavatkozásokat követő vérzést és a haematuriát is) | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori |
| **Anyagcsere‑ és táplálkozási betegségek és tünetek** | | |
| Hypercholesterinaemiaa  bármilyen CTCAEc fokozat | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori |
| Hypertriglyceridaemiaa  bármilyen CTCAEc fokozat | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori |
| Testtömeg‑növekedés | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori |
| **Idegrendszeri betegségek és tünetek** | | |
| Szédülés | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori |
| Fejfájás | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori |
| **Emésztőrendszeri betegségek és tünetek** | | |
| Emelkedett lipázszint, bármilyen CTCAEc fokozat | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori |
| Székrekedés | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori |
| Flatulencia | Gyakori | Gyakori |
| **Máj‑ és epebetegségek, illetve tünetek** | | |
| Emelkedett alanin‑aminotranszferázszinta |  |  |
| CTCAEc 3. fokozat  (a normálérték felső határának több mint 5‑szöröse – 20‑szorosa) | Gyakori | Gyakori |
| Bármilyen CTCAEc fokozat | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori |
| Emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszinta |  |  |
| Bármilyen CTCAEc fokozat | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori |
| **Érbetegségek és tünetek** | | |
| Hypertonia | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori |
| a A gyakoriság a laboratóriumi értékek kiindulási értékhez képest újonnan fellépő vagy rosszabbodó eltérésein alapul. | | |
| b A pancytopenia meghatározása: a hemoglobin szintje < 100 g/l, a vérlemezkeszám < 100 × 109/l, valamint a neutrofilszám < 1,5 × 109/l (vagy 2. súlyossági fokú alacsony fehérvérsejtszám, ha a neutrofilszám nem ismert) egyidejűleg, ugyanazon laborvizsgálat eredményében. | | |
| c Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 3.0 verzió; 1. fokozat = enyhe, 2. fokozat = közepesen súlyos, 3. fokozat = súlyos és 4. fokozat = életveszélyes. | | |
| d Ezeket a mellékhatásokat részletezzük a szövegben. | | |
| e A forgalomba hozatalt követően tapasztalt mellékhatás. | | |

A kezelés abbahagyásakor a myelofibrosisos betegek a myelofibrosistüneteinek visszatérését észlelhetik, ilyen például a fáradtság, csontfájdalom, láz, pruritus, éjszakai verejtékezés, tünetekkel járó splenomegalia és fogyás. A myelofibrosisban végzett klinikai vizsgálatokban a myelofibrosis tüneteinek összesített tünetpontszáma az adagolás abbahagyása után 7 napon belül visszatért a kiindulási értékre (lásd 4.4 pont).

**7. táblázat A GvHD klinikai vizsgálataiban jelentett mellékhatások gyakorisági kategóriája**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Akut GvHD (REACH2)** | **Akut GvHD (gyermekek és serdülők)** | **Krónikus GvHD (REACH3)** | **Krónikus GvHD (gyermekek és serdülők)** |
| **Mellékhatás** | **Gyakorisági kategória** | **Gyakorisági kategória** | **Gyakorisági kategória** | **Gyakorisági kategória** |
| **Fertőző betegségek és parazitafertőzések** | | | | |
| CMV-fertőzések | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori | Gyakori | Gyakori |
| CTCAE3 ≥ 3. fokozat | Nagyon gyakori | Gyakori | Gyakori | NÉ5 |
| Sepsis | Nagyon gyakori | Gyakori | -6 | -6 |
| CTCAE ≥ 3. fokozat | Nagyon gyakori | Gyakori | -6 | -6 |
| Húgyúti fertőzések | Nagyon gyakori | Gyakori | Nagyon gyakori | Gyakori |
| CTCAE ≥ 3. fokozat | Nagyon gyakori | Gyakori | Gyakori | Gyakori |
| BK-vírusfertőzések | -6 | -6 | Gyakori | Gyakori |
| CTCAE ≥ 3. fokozat | -6 | -6 | Nem gyakori | NÉ5 |
| **Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek** | | | | |
| Thrombocytopenia1 | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori |
| CTCAE 3. fokozat | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori | Gyakori | Gyakori |
| CTCAE 4. fokozat | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori |
| Anaemia1 | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori |
| CTCAE 3. fokozat | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori |
| Neutropenia1 | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori |
| CTCAE 3. fokozat | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori | Gyakori | Nagyon gyakori |
| CTCAE 4. fokozat | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori | Gyakori | Nagyon gyakori |
| Pancytopenia1,2 | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori | -6 | -6 |
| **Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek** | | | | |
| Hypercholesterinaemia1 | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori |
| CTCAE 3. fokozat | Gyakori | NÉ5 | Gyakori | Gyakori |
| CTCAE 4. fokozat | Gyakori | NÉ5 | Nem gyakori | Gyakori |
| Testtömeg-növekedés | -6 | -6 | Gyakori | Gyakori |
| CTCAE ≥3. fokozat | -6 | -6 | NÉ5 | Gyakori |
| **Idegrendszeri betegségek és tünetek** | | | | |
| Fejfájás | Gyakori | Gyakori | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori |
| CTCAE ≥ 3. fokozat | Nem gyakori | NÉ5 | Gyakori | Gyakori |
| **Érbetegségek és tünetek** | | | | |
| Hypertonia | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori |
| CTCAE ≥ 3. fokozat | Gyakori | Nagyon gyakori | Gyakori | Gyakori |
| **Emésztőrendszeri betegségek és tünetek** | | | | |
| Emelkedett lipázszint1 | -6 | -6 | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori |
| CTCAE 3. fokozat | -6 | -6 | Gyakori | Gyakori |
| CTCAE 4. fokozat | -6 | -6 | Nem gyakori | Gyakori |
| Emelkedett amilázszint1 | -6 | -6 | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori |
| CTCAE 3. fokozat | -6 | -6 | Gyakori | Gyakori |
| CTCAE 4. fokozat | -6 | -6 | Gyakori | NÉ5 |
| Hányinger | Nagyon gyakori | Gyakori | -6 | -6 |
| CTCAE ≥ 3. fokozat | Nem gyakori | NÉ5 | -6 | -6 |
| Székrekedés | -6 | -6 | Gyakori | Gyakori |
| CTCAE ≥ 3. fokozat | -6 | -6 | NÉ5 | NÉ5 |
| **Máj- és epebetegségek, illetve tünetek** | | | | |
| Emelkedett alanin-aminotranszferázszint1 | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori |
| CTCAE 3. fokozat | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori | Gyakori | Nagyon gyakori |
| CTCAE 4. fokozat | Gyakori | NÉ5 | Nem gyakori | Gyakori |
| Emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint1 | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori |
| CTCAE 3. fokozat | Gyakori | Gyakori | Gyakori | Nagyon gyakori |
| CTCAE 4. fokozat | NÉ5 | NÉ5 | Nem gyakori | NÉ5 |
| **A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei** | | | | |
| Emelkedett kreatin-foszfokinázszint a vérben1 | -6 | -6 | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori |
| CTCAE 3. fokozat | -6 | -6 | Gyakori | NÉ5 |
| CTCAE 4. fokozat | -6 | -6 | Gyakori | NÉ5 |
| **Vese- és húgyúti betegségek és tünetek** | | | | |
| A vér emelkedett kreatininszintje1 | -6 | -6 | Nagyon gyakori | Gyakori |
| CTCAE 3. fokozat | -6 | -6 | Gyakori | NÉ5 |
| CTCAE 4. fokozat | -6 | -6 | NÉ5 | NÉ5 |
| 1 A gyakoriság a laboratóriumi értékek kiindulási értékhez képest újonnan fellépő vagy rosszabbodó eltérésein alapul.  2 A pancytopenia meghatározása: a hemoglobin szintje < 100 g/l, a vérlemezkeszám < 100 × 109/l, valamint a neutrofilszám < 1,5 × 109/l (vagy 2. súlyossági fokú alacsony fehérvérsejtszám, ha a neutrofilszám nem ismert) egyidejűleg, ugyanazon laboratóriumi vizsgálat eredményében.  3 CTCAE 4.03. verzió.  4 A legalább 3. fokozatú sepsisbe beletartozik 20 (10%) 5. fokozatú esemény a REACH2 vizsgálatban. Nem fordultak elő 5. fokozatú események a gyermekek és serdülők körében.  5 NÉ: nem értelmezhető, nem számoltak be esetekről  6 A „-” ebben az indikációban nem azonosított mellékhatást jelöl | | | | |

Kiválasztott mellékhatások leírása

*Anaemia*

A myelofibrosisban végzett III. fázisú klinikai vizsgálatokban az első, CTCAE 2. vagy magasabb fokozatú anaemia megjelenéséig eltelt medián időtartam 1,5 hónap volt. Egy beteg (0,3%) hagyta abba a kezelést anaemia miatt.

A ruxilitinibet kapó betegeknél 8‑12 hetes kezelés után a haemoglobinszint átlagos csökkenése egy, a kiindulási szinthez viszonyított, megközelítőleg 10 g/literrel alacsonyabb mélypontot ért el, majd ezután fokozatosan javult, és egy új dinamikus egyensúlyi állapotot ért el, ami megközelítőleg 5 g/literrel volt alacsonyabb, mint a kiindulási szint. Ezt a dinamizmust attól függetlenül is megfigyelték a betegeknél, hogy kaptak‑e vérátömlesztést a kezelés alatt.

A randomizált, placebokontrollos COMFORT‑I vizsgálatban a Jakavi‑val kezelt myelofibrosisos betegek 60,6%‑a és a placebóval kezelt myelofibrosisos betegek 37,7%‑a kapott a randomizált kezelés alatt vörösvértest transzfúziót. A COMFORT‑II vizsgálatban a vörösvértest transzfúzió aránya 53,4% volt a Jakavi‑karon, és 41,1% volt a legjobb rendelkezésre álló kezelés karon.

A pivotális vizsgálatok randomizált periódusában az anaemia kevésbé gyakori volt a polycythaemia verában szenvedő betegeknél, mint a myelofibrosisos betegeknél (40,8% versus 82,4%). CTCAE 3. és 4. fokozatú eseményeket a polycythemia verás populáció 2,7%‑ánál jelentettek, miközben a myelofibrosisos betegeknél a gyakoriság 42,56% volt.

Az akut GvHD III. fázisú vizsgálatában (REACH2) a betegek 75,0%-ánál számoltak be bármilyen fokozatú anaemiáról és a betegek 47,7%‑ánál számoltak be a CTCAE szerinti 3. fokozatú anaemiáról, míg a krónikus GvHD III. fázisú vizsgálatában (REACH3) a betegek 68,6%-ánál számoltak be bármilyen fokozatú anaemiáról és a betegek 14,8%‑ánál számoltak be a CTCAE szerinti 3. fokozatú anaemiáról. Az akut GvHD‑s gyermek- és serdülőkorú betegek körében a betegek 70,8%-ánál számoltak be bármilyen fokozatú anaemiáról, míg 45,8%-ánál CTCAE szerinti 3. fokozatú anaemiáról, ezek az arányok a krónikus GvHD‑s gyermek- és serdülőkorú betegek körében 49,1% és 17,0% voltak.

*Thrombocytopenia*

A myelofibrosisban végzett III. fázisú klinikai vizsgálatokban azoknál a betegeknél, akiknél 3. vagy 4. fokozatú thrombocytopenia alakult ki, az annak megjelenéséig eltelt medián időtartam megközelítőleg 8 hét volt. A thrombocytopenia a dózis csökkentésével vagy az adagolás abbahagyásával rendszerint reverzibilis volt. A vérlemezkeszám 50 000/mm3‑es szint fölé történő emelkedéséig eltelt medián időtartam 14 nap volt. A randomizációs időszak alatt thrombocyta transzfúziót a ruxolitinibet kapó betegek 4,7%‑ának, míg a kontroll terápiás protokoll szerinti kezelést kapó betegek 4,0%‑ának adtak. A kezelés thrombocytopenia miatti abbahagyása a ruxolitinibet kapó betegek 0,7%‑ánál, míg a kontroll terápiás protokoll szerinti kezelést kapó betegek 0,9%‑ánál fordult elő. Azoknál a betegeknél, akiknek a thrombocyta‑száma a ruxolitinib adásának elkezdése előtt 100 000/mm3 ‑ 200 000/mm3 között volt, nagyobb gyakorisággal fordult elő 3. vagy 4. fokozatú thrombocytopenia, mint azoknál a betegeknél, akiknek a vérlemezkeszáma > 200 000/mm3 volt (64,2% versus 38,5%).

A pivotális vizsgálatok randomizált periódusában azoknak a betegeknek az aránya, akiknél thrombocytopeniát észleltek, alacsonyabb volt a polycythemia verában szenvedő betegeknél (16,8%), mint a myelofibrosisos betegeknél (69,8%). A súlyos (vagyis CTCAE 3. és 4. fokozatú) thrombocytopenia gyakorisága alacsonyabb volt a polycythemia verában szenvedő betegeknél (2,7%), mint a myelofibrosisos betegeknél (11,6%).

Az akut GvHD III. fázisú vizsgálatában (REACH2) a betegek 31,3%‑ánál számoltak be 3. fokozatú, illetve 47,7%‑ánál számoltak be 4. fokozatú thrombocytopeniáról. A krónikus GvHD III. fázisú vizsgálatában (REACH3) ritkábban fordult elő 3. és 4. fokozatú thrombocytopenia (5,9% illetve 10,7%), mint akut GvHD esetében. A 3. fokozatú (14,6%) és a 4. fokozatú (22,4%) thrombocytopenia gyakorisága akut GvHD‑s gyermek- és serdülőkorú betegek esetében alacsonyabb volt, mint a REACH2 vizsgálatban. A krónikus GvHD‑s gyermek- és serdülőkorú betegeknél ritkábban fordult elő 3. és 4. fokozatú thrombocytopenia (7,7%, illetve 11,1%), mint akut GvHD‑s gyermek- és serdülőkorú betegek esetében.

*Neutropenia*

A myelofibrosisban végzett III. fázisú klinikai vizsgálatokban azoknál a betegeknél, akiknél 3. vagy 4. fokozatú neutropenia alakult ki, az annak megjelenéséig eltelt medián időtartam 12 hét volt. A randomizációs időszak alatt a dózis neutropenia miatti stabilizálásáról vagy csökkentéséről a betegek 1,0%‑ánál számoltak be, és a betegek 0,3%‑a hagyta abba a kezelést neutropenia miatt.

A polycythemia verában szenvedő betegekkel végzett III. fázisú vizsgálatok randomizált periódusában a ruxolitinibbel kezelt betegek 1,6%‑ánál számoltak be neutropeniáról, míg ez az arány a referencia-kezelések esetében 7% volt. A ruxolitinib-karon egy betegnél CTCAE 4. fokozatú neutropenia alakult ki. A ruxolitinibbel kezelt betegek kiterjesztett követése során 2 betegnél számoltak be CTCAE szerinti 4. fokozatú neutropeniáról.

Az akut GvHD III. fázisú vizsgálatában (REACH2) a betegek 17,9%‑ánál számoltak be 3. fokozatú, illetve 20,6%‑ánál számoltak be 4. fokozatú neutropeniáról. A krónikus GvHD III. fázisú vizsgálatában (REACH3) ritkábban fordult elő 3. és 4. fokozatú neutropenia (9,5% illetve 6,7%), mint akut GvHD esetében. Gyermek- és serdülőkorú betegeknél a 3., illetve a 4. fokozatú neutropenia gyakorisága 32,0%, illetve 22,0% volt akut GvHD esetében, és 17,3%, illetve 11,1% krónikus GvHD esetében.

*Vérzés*

A myelofibrosisban végzett III. fázisú, pivotális vizsgálatokban vérzéses eseményekről (beleértve az intracranialis, a gastrointestinalis vérzést, a véraláfutást és egyéb vérzéses eseményeket is) a ruxolitinibet kapó betegek 32,6%‑ánál és a referencia-kezeléseket (placebo vagy a legjobb rendelkezésre álló kezelés) kapó betegek 23,2%‑ánál számoltak be. A 3 és 4. fokozatú események gyakorisága a ruxolitinibbel vagy a referencia‑kezelésekkel kezelt betegeknél hasonló volt (4,7% versus 3,1%). A kezelés alatt jelentkező vérzéses esemény a betegek többségénél (65,3%) véraláfutás volt. Véraláfutással járó eseményt a ruxolitinibet szedő betegeknél gyakrabban jelentettek, mint a referencia‑kezelések mellett (21,3%, illetve 11,6%). Intracranialis vérzésről a ruxolitinibet kapó betegek 1%‑ánál és a referencia‑kezeléseket kapó betegek 0,9%‑ánál számoltak be. Gastrointestinalis vérzésről a ruxolitinibet kapó betegek 5,0%‑ánál, míg a referencia‑kezeléseket kapó betegek 3,1%‑ánál számoltak be. Egyéb vérzéses eseményről (olyan eseményeket is beleértve, mint például az epistaxis, a beavatkozásokat követő vérzés és a haematuria) a ruxolitinibet kapó betegek 13,3%‑ánál és a referencia‑kezeléseket kapó betegek 10,3%‑ánál számoltak be.

A myelofibrosisban végzett III. fázisú klinikai vizsgálatok hosszú távú követése során a vérzéses események összesített gyakorisága a követés időtartamának növekedésével arányosan emelkedett. A leggyakrabban jelentett vérzéses esemény a véraláfutás volt (33,3%). Intracranialis vérzésről a betegek 1,3%‑ánál, gastrointestinalis vérzésről pedig a betegek 10,1%‑ánál számoltak be.

A polycythaemia verában szenvedő betegekkel végzett III. fázisú vizsgálatok összehasonlító periódusában vérzéses eseményekről (köztük intracranialis és gastrointestinalis vérzésről, véraláfutásról és egyéb vérzéses eseményekről) a ruxolitinibbel kezelt betegek 16,8%‑ánál, a RESPONSE vizsgálatban a legjobb, rendelkezésre álló kezelést kapó betegek 15,3%‑ánál, és a RESPONSE 2 vizsgálatban a legjobb, rendelkezésre álló kezelést kapó betegek 12,0%‑ánál számoltak be. Véraláfutásról a ruxolitinibbel kezelt betegek 10,3%‑ánál, a RESPONSE vizsgálatban a legjobb rendelkezésre álló kezelést kapó betegek 8,1%‑ánál, valamint a RESPONSE 2 vizsgálatban a legjobb rendelkezésre álló kezelést kapó betegek 2,7%‑ánál számoltak be. A ruxolitinibet kapó betegeknél nem számoltak be intracranialis vérzés vagy gastrointestinalis vérzés eseményekről. Egy, ruxolitinibbel kezelt betegnél észleltek egy 3. fokozatú vérzéses eseményt (beavatkozást követő vérzés). 4. fokozatú vérzésről nem számoltak be. Egyéb vérzéses eseményekről (köztük olyan eseményekről, mint például az epistaxis, a beavatkozást követő vérzés, az ínyvérzés) a ruxolitinibbel kezelt betegek 8,7%‑ánál, a RESPONSE vizsgálatban a legjobb, rendelkezésre álló kezelést kapó betegek 6,3%‑ánál, és a RESPONSE 2 vizsgálatban a legjobb, rendelkezésre álló kezelést kapó betegek 6,7%‑ánál számoltak be.

A polycythemia verában végzett III. fázisú vizsgálatok hosszú távú követése során a vérzéses események összesített gyakorisága a követés időtartamának növekedésével arányosan emelkedett. A leggyakrabban jelentett vérzéses esemény a véraláfutás volt (17,4%). Intracranialis vérzésről a betegek 0,3%‑ánál, gastrointestinalis vérzésről pedig a betegek 3,5%‑ánál számoltak be.

Az akut GvHD III. fázisú vizsgálatának (REACH2) összehasonlító szakaszában a ruxolitinibet kapó vizsgálati kar betegeinek 25,0%‑ánál, illetve a legjobb, rendelkezésre álló kezelést kapó vizsgálati kar betegeinek 22,0%‑ánál számoltak be vérzéses eseményekről. A vérzéses események alcsoportjai általánosságban hasonlóak voltak a kezelési karokon: véraláfutással kapcsolatos események (5,9% a ruxolitinibet és 6,7% a legjobb, rendelkezésre álló kezelést kapó vizsgálati karon), gastrointestinalis események (9,2%, illetve 6,7%) és egyéb vérzéses események (13,2%, illetve 10,7%). Intracranialis vérzéssel járó eseményeket a legjobb, rendelkezésre álló kezelést kapó betegek 0,7%‑ánál, a ruxolitinibet kapó vizsgálati karon pedig egyetlen betegnél sem jelentettek. Gyermek- és serdülőkorú betegeknél a vérzéses események gyakorisága 23,5% volt. A betegek ≥ 5%‑ánál jelentett események a haemorrhagiás cystitis és az epistaxis voltak (5,9% mindkettő esetében). Nem számoltak be intracranialis vérzéssel járó eseményekről gyermek- és serdülőkorú betegeknél.

A krónikus GvHD III. fázisú vizsgálatának (REACH3) összehasonlító szakaszában a ruxolitinibet kapó vizsgálati kar betegeinek 11,5%‑ánál, illetve a legjobb, rendelkezésre álló kezelést kapó vizsgálati kar betegeinek 14,6%‑ánál számoltak be vérzéses eseményekről. A vérzéses események alcsoportjai általánosságban hasonlóak voltak a kezelési karokon: véraláfutással kapcsolatos események (4,2% a ruxolitinibet és 2,5% a legjobb, rendelkezésre álló kezelést kapó vizsgálati karon), gastrointestinalis események (1,2%, illetve 3,2%) és egyéb vérzéses események (6,7% ,illetve 10,1%). Gyermek- és serdülőkorú betegeknél a vérzéses események gyakorisága 9,1% volt. A következő eseményekről számoltak be: epistaxis, haematochesia, haematoma, beavatkozást követő vérzés és bőrvérzés (1,8% valamennyi esetében). Krónikus GvHD-s betegeknél nem számoltak be intracranialis vérzéssel járó eseményekről.

*Fertőzések*

A myelofibrosisban végzett III. fázisú pivotális vizsgálatokban 3. vagy 4. fokozatú húgyúti fertőzésről a betegek 1,0%‑ánál, herpes zosterről 4,3%‑uknál és tuberculosisról 1,0%‑uknál számoltak be. III. fázisú klinikai vizsgálatokban a betegek 3,0%‑ánál sepsist jelentettek. A ruxolitinibbel kezelt betegek meghosszabbított követése szerint nem mutatkozik a sepsisnek az idő múlásával megnövekedett arányára irányuló trend.

A polycythemia verában szenvedő betegekkel végzett III. fázisú vizsgálatok randomizált periódusában egy (0,5%) CTCAE 3. fokozatú húgyúti fertőzésről számoltak be, és 4. fokozatú húgyúti fertőzésről nem számoltak be. A herpes zoster fertőzés aránya a polycythemia verában (4,3%), és a myelofibrosisban szenvedő betegeknél (4,0%) hasonló volt. A polycythemia verában szenvedő betegeknél egy esetben CTCAE 3. fokozatú, postherpeticus neuralgiáról számoltak be. Pneumoniát a ruxolitinibbel kezelt betegek 0,5%‑ánál, míg a referencia-kezeléseket kapók 1,6%‑ánál jelentettek. A ruxolitinib-karon egyetlen betegnél sem számoltak be sepsisről vagy tuberculosisról.

A polycythemia verában végzett III. fázisú vizsgálatok hosszú távú követése során a következő fertőzésekről számoltak be gyakran: húgyúti fertőzések (11,8%), herpes zoster fertőzés (14,7%) és pneumonia (7,1%). Sepsist a betegek 0,6%‑ánál jelentettek. A hosszú távú követés során egyetlen betegnél sem számoltak be tuberculosisról.

Az akut GvHD III. fázisú vizsgálatában (REACH2), az *összehasonlító szakasz* során a ruxolitinibet kapó vizsgálati kar betegeinek 9,9%‑ánál számoltak be húgyúti fertőzésekről (≥ 3. fokozatúról 3,3%‑uknál), míg a BAT‑t kapó vizsgálati kar betegeinél ennek aránya 10,7% volt (≥ 3. fokozatú: 6,0%). A ruxolitinibet kapó vizsgálati kar betegeinek 28,3%‑ánál számoltak be CMV-fertőzésekről (≥ 3. fokozatúról 9,3%‑uknál), míg a BAT‑t kapó vizsgálati kar betegeinél ennek aránya 24,0% volt (≥ 3. fokozatú: 10,0%). A ruxolitinibet kapó vizsgálati kar betegeinek 12,5%‑ánál számoltak be sepsises eseményekről (≥ 3. fokozatúról 11,1%‑uknál), míg a BAT‑t kapó vizsgálati kar betegeinél ennek aránya 8,7% volt (≥ 3. fokozatú: 6,0%). BK-vírusfertőzést csak a ruxolitinibet alkalmazó vizsgálati karon jelentettek 3 betegnél; az esetek egyike volt 3. fokozatú. A ruxolitinibet kapó betegek *kiterjesztett követése* során a betegek 17,9%‑ánál számoltak be húgyúti fertőzésekről (≥ 3. fokozatúról 6,5%‑uknál), CMV-fertőzéseket pedig 32,3%-uknál jelentettek (≥ 3. fokozatú: 11,4%). Nagyon kevés betegnél tapasztaltak szervi érintettséggel járó CMV-fertőzést; bármilyen súlyosságú CMV okozta colitisről négy, CMV okozta enteritisről kettő, CMV okozta gastrointestinalis fertőzésről pedig egy betegnél számoltak be. A betegek 25,4%‑ánál számoltak be sepsises eseményekről, a septicus sokkot is beleértve (≥ 3. fokozatúról 21,9%‑uknál). Húgyúti fertőzés és sepsis eseményekről ritkábban számoltak be akut GvHD‑s gyermekkorú betegeknél (9,8% mindkettő esetben), mint felnőtt- és serdülőkorú betegeknél. CMV-fertőzésről a gyermek- és serdülőkorú betegek 31,4%‑ánál számoltak be (3. fokozatú: 5,9%).

A krónikus GvHD III. fázisú vizsgálatában (REACH3), az *összehasonlító szakasz* során a ruxolitinibet kapó vizsgálati kar betegeinek 8,5%‑ánál számoltak be húgyúti fertőzésekről (≥ 3. fokozatúról 1,2%‑uknál), míg a BAT‑t kapó vizsgálati kar betegeinél ennek aránya 6,3% volt (≥ 3. fokozatú: 1,3%). A ruxolitinibet kapó vizsgálati kar betegeinek 5,5%‑ánál számoltak be BK-vírusfertőzésről (≥ 3. fokozatúról 11,1%‑uknál), míg a BAT‑t kapó vizsgálati kar betegeinél ennek aránya 1,3% volt. A ruxolitinibet kapó vizsgálati kar betegeinek 9,1%‑ánál számoltak be CMV-fertőzésekről (≥ 3. fokozatúról 1,8%‑uknál), míg a BAT‑t kapó vizsgálati kar betegeinél ennek aránya 10,8% volt (≥ 3. fokozatú: 1,9%). A ruxolitinibet kapó vizsgálati kar betegeinek 2,4%‑ánál számoltak be sepsises eseményekről (≥ 3. fokozatúról 2,4%‑uknál), míg a BAT‑t kapó vizsgálati kar betegeinél ennek aránya 6,3% volt (≥ 3. fokozatú: 5,7%). A ruxolitinibet kapó betegek *kiterjesztett követése* során 9,3%‑uknál számoltak be húgyúti fertőzésekről (≥ 3. fokozatúról 1,3%‑uknál), BK-vírusfertőzéseket pedig 4,9%‑uknál jelentettek (≥ 3. fokozatú: 0,4%). A ruxolitinibet kapó vizsgálati kar betegeinek 8,8%‑ánál számoltak be CMV-fertőzésekről (≥ 3. fokozatúról 1,3%‑uknál), sepsissel járó eseményeket pedig 3,5%‑uknál jelentettek (≥ 3. fokozatú: 3,5%). A krónikus GvHD‑s gyermek- és serdülőkorú betegek 5,5%‑ánál számoltak be húgyúti fertőzésekről (3. fokozatúról 1,8%‑uknál), BK-vírusfertőzést pedig 1,8%‑uknál jelentettek (≥ 3. fokozatú nem fordult elő). A betegek 7,3%‑ánál fordult elő CMV-fertőzés (amelyek egyike sem volt ≥ 3. fokozatú).

*Emelkedett lipázszint*

A RESPONSE vizsgálat véletlen besorolásos szakaszában a lipázértékek romlása nagyobb mértékű volt a ruxolitinibet kapó vizsgálati karon, mint a kontroll vizsgálati karon; ezt főleg az 1. fokozatú emelkedések különbségei okozták (18,2%, illetve 8,1%). A ≥ 2. fokozatú emelkedések hasonlóak voltak a kezelési karokon. A RESPONSE 2 vizsgálatban a gyakoriság hasonló volt a ruxolitinibet kapó vizsgálati kar és a kontroll vizsgálati kar között (10,8%, illetve 8%). A polycythemia verában végzett III. fázisú vizsgálatok hosszú távú követése során a betegek 7,4%‑ánál számoltak be a lipázértékek 3. fokozatú és 0,9%‑ánál 4. fokozatú emelkedéséről. Ezeknél a betegeknél nem számoltak be emelkedett lipázértékekkel járó pancreatitis egyidejűleg fennálló jeleiről és tüneteiről.

A myelofibrosisban végzett III. fázisú COMFORT‑I és COMFORT‑II vizsgálatokban a ruxolitinibet kapó vizsgálati karokon a betegek 18,7%‑ánál és 19,3%‑ánál, míg a kontroll vizsgálati karok 16,6%‑ánál és 14,0%‑ánál jelentettek emelkedett lipázértékeket. Az emelkedett lipázértékekkel érintett betegeknél nem számoltak be pancreatitis egyidejűleg fennálló jeleiről és tüneteiről.

Az akut GvHD III. fázisú vizsgálatának (REACH2) *összehasonlító szakaszában* a ruxolitinibet kapó vizsgálati kar betegeinek 19,7%‑ánál számoltak be újonnan fellépő vagy rosszabbodó lipázérték-eltérésekről, míg a BAT‑t kapó vizsgálati kar betegeinél ennek aránya 12,5% volt; az ennek megfelelő 3. fokozatú (3,1%, illetve 5,1%) és a 4. fokozatú (0%, illetve 0,8%) lipázérték-emelkedések gyakorisága hasonló volt. A ruxolitinibbel kezelt betegek kiterjesztett követése során a betegek 32,2%‑ánál számoltak be lipázszint-emelkedésről; 3. fokozatú eseményről a betegek 8,7%‑ánál, 4. fokozatú eseményről pedig 2,2%‑ánál számoltak be. Emelkedett lipázszintről a gyermek- és serdülőkorú betegek 20,4%‑ánál számoltak be (3. fokozatú: 8,5%, 4. fokozatú: 4,1%).

A krónikus GvHD III. fázisú vizsgálatának (REACH3) *összehasonlító szakaszában* a ruxolitinibet kapó vizsgálati kar betegeinek 32,1%‑ánál számoltak be újonnan fellépő vagy rosszabbodó lipázérték-eltérésekről, míg a BAT‑t kapó vizsgálati kar betegeinél ennek aránya 23,5% volt; az ennek megfelelő 3. fokozatú (10,6%, illetve 6,2%) és a 4. fokozatú (0,6%, illetve 0%) lipázérték-emelkedések gyakorisága hasonló volt. A ruxolitinibbel kezelt betegek *kiterjesztett követése* során a betegek 35,9%‑ánál számoltak be lipázszint-emelkedésről; 3. és 4. fokozatú eseményt a betegek sorrendben 9,5%‑ánál, illetve 0,4%‑ánál figyeltek meg. Emelkedett lipázszintről ritkábban (20,4%, 3. fokozatú: 3,8%, 4. fokozatú: 1,9%) számoltak be gyermek- és serdülőkorú betegeknél.

*Emelkedett szisztolés vérnyomás*

A myelofibrosisban végzett III. fázisú, pivotális klinikai vizsgálatokban a szisztolés vérnyomásnak a vizsgálat megkezdéséhez képest 20 Hgmm‑es vagy nagyobb emelkedését jegyezték fel legalább egy kontrollvizsgálat alkalmával a betegek 31,5%‑ánál, szemben a kontroll-kezeléssel kezelt betegek 19,5%‑ával. A COMFORT‑I vizsgálatban (myelofibrosisos betegek) a szisztolés vérnyomás kiindulási értékhez viszonyított átlagos emelkedése 0–2 Hgmm volt a ruxolitinib‑karon, szemben a placebokaron észlelt 2–5 Hgmm‑es csökkenéssel. A COMFORT‑II vizsgálatban az átlagértékek csak kis különbséget mutattak a ruxolitinibbal kezelt és a kontrollal kezelt myelofibrosisos betegek között.

A polycythemia verában végzett pivotális vizsgálat randomizált szakaszában az átlagos szisztolés vérnyomás 0,65 Hgmm‑rel emelkedett a ruxolitinib‑karon, miközben 2 Hgmm‑rel csökkent a legjobb, rendelkezésre álló kezelés karon.

Különleges betegcsoportok

*Gyermekek és serdülők*

Összesen 106, 12 – < 18 éves, GvHD‑ben szenvedő betegnél végezték el a biztonságosság elemzését: 51 betegnél (45 beteg a REACH4 vizsgálatban és 6 beteg a REACH2 vizsgálatban) az akut GvHD vizsgálatai során, valamint 55 beteg (45 beteg a REACH5 vizsgálatban és 10 beteg a REACH3 vizsgálatban) a krónikus GvHD vizsgálatai során. A ruxolitinib-kezelésben részesült gyermek- és serdülőkorú betegeknél hasonló biztonságossági profilt figyeltek meg, mint felnőtt betegeknél.

*Idősek*

A REACH2 vizsgálatban összesen 29, a REACH3 vizsgálatban pedig összesen 25, > 65 éves és ruxolitinibbel kezelt betegnél végezték el a biztonságosság elemzését. Összességében nem azonosítottak új gyógyszerbiztonsági aggályokat, továbbá a > 65 éves betegek biztonságossági profilja általánosságban megfelelt a 18–65 éves betegekével.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

**4.9 Túladagolás**

A Jakavi túladagolásának nincs ismert antidotuma. Legfeljebb 200 mg‑ig terjedő egyszeri dózisokat elfogadható akut tolerabilitással adtak. A javasoltnál magasabb ismételt dózisok fokozott myelosuppressióval, köztük leukopeniával, anaemiával és thrombocytopeniával társultak. Megfelelő szupportív kezelést kell adni.

A haemodialysis várhatóan nem fokozza a ruxolitinib eliminációját.

**5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

**5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, protein kináz inhibitorok, ATC kód: L01EJ01

Hatásmechanizmus

A ruxolitinib a Janus kinázok (Janus Associated Kinase – JAK), a JAK1 és a JAK2 szelektív inhibitora (3,3 nM‑os IC50‑érték a JAK1 és 2,8 nM‑os IC50‑érték a JAK2 enzim esetén). Ezek közvetítik számos olyan cytokin és növekedési faktor jelátvitelét, amelyek fontosak a haemopoesishez és az immunfunkcióhoz.

A myelofibrosis és a polycythemia vera myeloproliferativ daganatok, amelyről ismert, hogy a JAK1 és JAK2 jelátvitel‑regulációs zavarával társul. Az elgondolások szerint a regulációs zavar kiindulási pontjához tartozik, hogy magas azoknak a keringő cytokineknek a szintje, amelyek aktiválják a JAK‑STAT jelutat, hogy olyan funkció‑teremtő mutációk alakulnak ki, mint a JAK2V617F, valamint az ellenregulációs mechanizmusok elfojtása. A myelofibrosisos betegek a JAK jelátvitel‑regulációs zavarát mutatják, tekintet nélkül a JAK2V617F mutációs státuszra. A JAK2‑ben (V617F vagy 12‑es exon) aktiváló mutációkat találtak a polycythemia verában szenvedő betegek > 95%‑ánál.

A ruxolitinib a JAK2V617F mutálódott protein expressziójával gátolja a JAK‑STAT jelátvitelt és a haematologiai malignitások sejtmodelljeinek citokinfüggő, valamint a Ba/F3‑sejtek cytokinektől független sejtproliferációját, 80–320 nM közé eső IC50‑értékkel.

A JAK-STAT jelátviteli útvonal szerepet játszik számos olyan immunsejttípus fejlődésében, proliferációjában és aktiválódásában, amelyek fontosak a GvHD pathogenesiséhez.

Farmakodinámiás hatások

A ruxolitinib az egészséges alanyoktól és myelofibrosisos és polycythemia verában szenvedő betegektől származó teljes vérben gátolja a cytokin‑indukálta STAT3 foszforilációt. A ruxolitinib az adagolás után 2 órával a STAT3 foszforiláció maximális gátlását eredményezi, ami 8 óra múlva mind az egészséges alanyoknál, mind a myelofibrosisos betegeknél a kiindulási szinthez közeli szintre tér vissza, ami azt jelzi, hogy sem az anyavegyület, sem az aktív metabolitok nem akkumulálódnak.

A gyulladásos markereknek, mint például a TNFα‑nak, az IL‑6‑nak és a CRP‑nek a szisztémás tünetekkel járó kiindulási emelkedése a myelofibrosisos betegeknél a ruxolitinib‑kezelés után lecsökkent. A myelofibrosisos betegek nem váltak az idő múlásával refrakterré a ruxolitinib farmakodinámiás hatásaival szemben. Ehhez hasonlóan, a polycythemia verában szenvedő betegek a gyulladásos markerek kiindulási emelkedését is mutatták, és ezek a markerek a ruxolitinib‑kezelés után csökkentek.

Egy egészséges alanyokkal végzett, a QT‑távolság alapos vizsgálatában nem volt az egyszeri dózisú vagy akár a maximum 200 mg‑os, a terápiás dózist meghaladó dózisban adott ruxolitinib QT/QTc‑távolságot megnyújtó hatására utaló jel, ami azt jelzi, hogy a ruxolitinibnek nincs hatása a szív repolarizációjára.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

*Myelofibrosis*

Két randomizált, III. fázisú vizsgálatot (COMFORT‑I és COMFORT‑II) végeztek myelofibrosisban szenvedő betegeknél (primer myelofibrosis, polycythaemia vera utáni myelofibrosis vagy essentialis thrombocythaemia utáni myelofibrosis). A betegeknek mindkét vizsgálatban tapintható, legalább 5 cm‑rel a bordaív alá érő splenomegaliájuk volt, és kockázati kategóriájuk a nemzetközi munkacsoport (International Working Group – IWG) konszenzus kritériumai alapján intermedier‑2 vagy magas volt. A Jakavi kezdődózisa a thrombocyta‑számon alapult. A ≤ 100 000/mm3 vérlemezkeszámú betegeket nem lehetett beválasztani a COMFORT vizsgálatokba, azonban 69 beteget beválasztottak az EXPAND Ib. fázisú, nyílt elrendezésű, dóziskereső vizsgálatba. Ezt a vizsgálatot myelofibrosisban (primer myelofibrosisban, polycythaemia vera utáni myelofibrosisban vagy essentialis thrombocythaemia utáni myelofibrosisban) szenvedő betegeknél végezték, akiknek a kiindulási vérlemezkeszáma ≥ 50 000 és < 100 000/mm3 közé esett.

A COMFORT‑I vizsgálat egy kettős vak, randomizált, placebokontrollos, 309, olyan beteggel végzett vizsgálat volt, akik vagy refrakterek voltak, vagy nem voltak kezelhetők a rendelkezésre álló kezelésekkel. Az elsődleges hatásossági végpont a 24. héten a lép kiindulási térfogatához viszonyított, mágneses rezonancia vizsgálattal (MRI) vagy komputertomográfiával (CT) mért, ≥ 35%‑os csökkenést elérő betegek aránya volt.

A másodlagos végpontok közé tartozott a lép kiindulási térfogatához viszonyított, ≥ 35%‑os csökkenés fennmaradása, azoknak a betegeknek az aránya, akiknél ≥ 50%‑ot csökkent az összesített tünetpontszám, a vizsgálat megkezdésétől a 24. hétig a módosított myelofibrosis tünetek felmérésére szolgáló (Myelofibrosis Symptom Assessment Form – MFSAF) napló 2.0 verziójával felmért, összesített tünetpontszámban bekövetkezett változás, valamint a teljes túlélés.

A COMFORT‑II vizsgálat egy 219 beteggel végzett, nyílt elrendezésű, randomizált vizsgálat volt. A betegeket 2:1 arányban randomizálták ruxolitinibre vagy a legjobb rendelkezésre álló kezelésre. A legjobb rendelkezésre álló kezelés karon a betegek 47%‑a kapott hidroxiureát és a betegek 16%‑a glükokortikoidot kapott. Az elsődleges hatásossági végpont a 48. héten a lép térfogatának kiindulási értékéhez viszonyított, MRI‑vel vagy CT‑vel mért, ≥ 35%‑os csökkenését elérő betegek aránya volt.

A másodlagos végpontok közé tartozott a vizsgálat megkezdésétől a 24. hétig a léptérfogat ≥ 35%‑os csökkenését elérő betegek aránya, és a kiindulási léptérfogat ≥ 35%‑os csökkenése fennmaradásának időtartama.

A COMFORT‑I és a COMFORT‑II vizsgálatban a betegek kiindulási demográfiai jellemzői és a betegség jellemző tulajdonságai a két terápiás kar között hasonlóak voltak.

**8. táblázat A lép kiindulási térfogatához viszonyított, ≥ 35%‑os csökkenést elérő betegek aránya a 24. héten a COMFORT‑I és a 48. héten a COMFORT‑II vizsgálatban (ITT)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | COMFORT‑I | | COMFORT‑II | |
|  | Jakavi  (N = 155) | Placebo  (N = 153) | Jakavi  (N = 144) | Legjobb rendelkezésre álló kezelés  (N = 72) |
| Időpontok | 24. hét | | 48. hét | |
| A léptérfogat ≥ 35%‑os csökkenését elérő betegek száma (%) | 65 (41,9) | 1 (0,7) | 41 (28,5) | 0 |
| 95%‑os konfidencia intervallum | 34,1, 50,1 | 0, 3,6 | 21,3, 36,6 | 0,0, 5,0 |
| p‑érték | < 0,0001 | | < 0,0001 | |

A Jakavi‑csoport betegeinek szignifikánsan nagyobb aránya ért el a lép kiindulási térfogatához viszonyított, ≥ 35%‑os csökkenést (8. táblázat), tekintet nélkül a JAK2V617F mutáció jelenlétére vagy hiányára (9. táblázat) vagy a betegség altípusára (primer myelofibrosis, polycythaemia vera utáni myelofibrosis vagy essentialis thrombocythaemia utáni myelofibrosis).

**9. táblázat A lép kiindulási térfogatához viszonyított, ≥35%‑os csökkenést elérő betegek aránya JAK mutációs státusz szerint (biztonságossági csoport)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | COMFORT‑I | | | | COMFORT‑II | | | |
|  | Jakavi | | Placebo | | Jakavi | | Legjobb rendelkezésre álló kezelés | |
| JAK mutációs státusz | Pozitív  (N = 113)  n (%) | Negatív  (N = 40)  n (%) | Pozitív  (N = 121)  n (%) | Negatív  (N = 27)  n (%) | Pozitív  (N = 110)  n (%) | Negatív  (N = 35)  n (%) | Pozitív  (N = 49)  n (%) | Negatív  (N = 20)  n (%) |
| A léptérfogat ≥ 35%‑os csökkenését elérő betegek száma (%) | 54 (47,8) | 11 (27,5) | 1 (0,8) | 0 | 36  (32,7) | 5 (14,3) | 0 | 0 |
| Időpont | 24 hét után | | | | 48 hét után | | | |

A Jakavi alkalmazására adott, legalább 24 hétig fennmaradó, a lép méretén alapuló válaszreakció (≥ 35%‑os csökkenés) valószínűsége 89% volt a COMFORT‑I, és 87% volt a COMFORT‑II vizsgálatban. A legalább 48 hétig fennmaradó, a lép méretén alapuló válaszreakció 52% volt a COMFORT‑II vizsgálatban.

A COMFORT‑I vizsgálatban a Jakavi‑csoport betegeinek 45,9%‑a érte el a vizsgálat megkezdésétől a 24. hétig az összesített tünetpontszám ≥ 50%‑os javulását (az MFSAF napló 2.0 verzió alkalmazásával mérve), szemben a placebocsoportban észlelt 5,3%‑kal (p < 0,0001, khí‑négyzet próbával számítva). Az EORTC QLQ‑C30 kérdőívvel mért, a globális egészségi státuszban a 24. héten bekövetkezett átlagos változás +12,3 volt a Jakavi és ‑3,4 volt a placebo esetén (p < 0,0001).

A COMFORT‑I vizsgálatban, a 34,3 hónapos medián követési időszak után a ruxolitinib‑karra randomizált betegeknél a halálozási ráta 27,1% volt, szemben a placebóra randomizált betegeknél észlelt 35,1%‑kal; HR 0,687; 95%‑os CI 0,459; 1,029; p = 0,0668.

A COMFORT‑I vizsgálatban, a 61,7 hónapos medián követési időszak után a ruxolitinib‑karra randomizált betegeknél a halálozási ráta 44,5% volt (155 beteg közül 69), szemben a placebóra randomizált betegeknél észlelt 53,2%‑kal (154 beteg közül 82). A ruxolitinib‑karon 31%‑os halálozási kockázat‑csökkenés volt a placebóhoz képest (HR 0,69; 95%‑os CI 0,50; 0,96; p = 0,025).

A COMFORT‑II vizsgálatban, a 34,7 hónapos medián követési időszak után a ruxolitinibra randomizált betegeknél a halálozási ráta 19,9% volt, szemben a legjobb, rendelkezésre álló kezelésre randomizált betegeknél észlelt 30,1%‑kal; HR 0,48; 95%‑os CI 0,28; 0,85; p = 0,009. A ruxolitinib‑karon észlelt alacsonyabb halálozási rátát mindkét vizsgálatban főként a post polycythaemia vera és a post essentialis thrombocythaemia alcsoportokból nyert eredmények határozták meg.

A COMFORT‑II vizsgálatban, az 55,9 hónapos medián követési időszak után a ruxolitinib‑karra randomizált betegeknél a halálozási ráta 40,4% volt (146 beteg közül 59), szemben a legjobb, rendelkezésre álló kezelésre randomizált betegeknél észlelt 47,9%‑kal (73 beteg közül 35). A ruxolitinib‑karon 33%‑os halálozási kockázat‑csökkenés volt, a legjobb, rendelkezésre álló kezelési karhoz képest (HR 0,67; 95%‑os CI 0,44; 1,02; p = 0,062).

*Polycythaemia vera*

Egy randomizált, nyílt elrendezésű, aktív kontrollos, III. fázisú vizsgálatot (RESPONSE) végeztek 222 olyan, polycythemia verás beteggel, akik rezisztensek a hidroxiureára vagy nem tolerálják azt, a European LeukemiaNet (ELN) nemzetközi munkacsoport által publikált kritériumok alapján. Száztíz beteget randomizáltak a ruxolitinib‑karra, és 112 beteget a legjobb, rendelkezésre álló kezelés karra. A Jakavi kezdődózisa naponta kétszer 10 mg volt. Ezután a dózisokat az egyes betegeknél a tolerabilitás és a hatásosság alapján módosították, úgy, hogy a maximális dózis naponta kétszer 25 mg volt. A legjobb, rendelkezésre álló kezelést a vizsgálatot végző választotta ki minden egyes betegnél, és hidroxiureát (59,5%), interferont/pegilált interferont (11,7%), anagrelidet (7,2%), pipobrománt (1,8%) és obszervációt (15,3%) tartalmazott.

A kiindulási demográfiai jellemzők és a betegség jellemző tulajdonságai a 2 terápiás kar esetén hasonlóak voltak. A medián életkor 60 év volt (szélső értékek 33 és 90 év). A ruxolitinib‑kar betegeinél a polycythemia vera diagnózis fennállásának medián időtartama 8,2 év volt, és korábban hidroxiureát kaptak, megközelítőleg 3 évig (medián időtartam). A legtöbb betegnél (> 80%) legalább két phlebotomiát végeztek a szűrést megelőző 24 hétben. Nincsenek a hosszú távú túlélésre és a betegség szövődményeinek előfordulási gyakoriságára vonatkozó összehasonlító adatok.

Az elsődleges összetett végpont azoknak a betegeknek az aránya volt, akiknél elérték, hogy hiányoztak a phlebotomiára való alkalmasság feltételei (haematokritérték kontroll), és akiknél ugyanakkor a 32. hétre a kiindulási léptérfogat ≥ 35%‑os csökkenését érték el. A phlebotomiára való alkalmasság a definíció szerint az igazolt, 45%‑nál magasabb haematokritérték, azaz a kiindulási értéknél legalább 3 százalékponttal magasabb haematokritérték, vagy az igazolt, 48%‑nál magasabb haematokritérték, attól függően, hogy melyik volt az alacsonyabb. A legfontosabb másodlagos végpontok közé tartozott azoknak a betegeknek az aránya, akik elérték az elsődleges végpontot, és a 48. hétre nem alakult ki náluk progresszió, valamint azoknak a betegeknek az aránya, akik a 32. hétre teljes haematologiai remissziót értek el.

A vizsgálat teljesítette az elsődleges célját, és a Jakavi‑csoportban a betegek magasabb aránya érte el az elsődleges összetett végpontot, és egyes összetevőinek mindegyikét. Szignifikánsan több Jakavi‑val kezelt beteg (23%) ért el egy elsődleges választ (p < 0,0001), mint a legjobb, rendelkezésre álló kezeléssel kezeltek (0,9%). A haematokritérték kontrollját a Jakavi‑kar betegeinek 60%‑ánál érték el, szemben a legjobb, rendelkezésre álló kezelés‑kar betegeinek 18,8%‑ával, és a léptérfogat ≥ 35%‑os csökkenését a Jakavi‑kar betegeinek 40%‑ánál érték el, szemben a legjobb, rendelkezésre álló kezelés‑kar betegeinek 0,9%‑ával (1. ábra).

Mindkét legfontosabb másodlagos végpont is teljesült. A teljes haematologiai remissziót elérő betegek aránya 23,6% volt a Jakavi-kezelés mellett, szemben a legjobb, rendelkezésre álló kezelést kapóknál észlelt 8,0%‑kal (p = 0,0013), és a 48. héten tartós elsődleges válaszreakciót elérő betegek aránya 20% volt a Jakavi, és 0,9% volt a legjobb, rendelkezésre álló kezelés mellett (p < 0,0001).

**1. ábra** **Az elsődleges végpontot és az elsődleges végpont összetevőit a 32. héten elérő betegek**

A tünetek okozta megterhelést az MPN‑SAF (Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form – myeloproliferativ daganat okozta tüneteket értékelő űrlap) összesített tünetpontszám (total symptom score – TSS) elektronikus betegnapló segítségével értékelték, ami 14 kérdést tartalmazott. A 32. héten a ruxolitinibbal kezelt betegek sorrendben 49%‑a és 64%‑a érte el a TSS‑14 és TSS‑5 ≥ 50%‑os csökkenését, szemben a legjobb, rendelkezésre álló kezelést kapó betegek mindössze 5%‑ával, illetve 11%‑ával.

A kezelés kedvező hatásának észlelését a beteg változásról alkotott összbenyomását (Patient Global Impression of Change – PGIC) értékelő kérdőívvel mérték. A ruxolitinibbal kezelt betegek 66%‑a, míg a legjobb, rendelkezésre álló kezelést kapók 19%‑a számolt be a kezelés elkezdése után már 4 héttel korai javulásról. A kezelés kedvező hatása észlelésének javulása is nagyobb arányú volt a ruxolitinibbal kezelt betegeknél a 32. héten (78% versus 33%).

A RESPONSE vizsgálatban kiegészítő analíziseket is végeztek, hogy értékeljék a válaszreakció tartósságát a 80. héten és a 256. héten a randomizálást követően. A 32. héten elsődleges választ elért 25 beteg közül 3 beteg progrediált a 80. hétig, illetve 6 beteg progrediált a 256. hétig. A válasz 32. héttől a 80. hétig, illetve a 256. hétig tartó fennmaradásának valószínűsége sorrendben 92% és 74% volt (lásd 10. táblázat).

**10. táblázat Az elsődleges válasz időtartama a RESPONSE vizsgálatban**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | 32. hét | 80. hét | 256. hét |
| A 32. héten elért elsődleges válasz\*  n/N (%) | 25/110 (23%) | N.A. | N.A. |
| Az elsődleges választ fenntartó betegek | N.A. | 22/25 | 19/25 |
| Az elsődleges válasz fennmaradásának valószínűsége | N.A. | 92% | 74% |
| \* Az elsődleges válasz összetett végpontjának feltételei szerint: a phlebotomia indikációjának megszűnése (haematokrit‑kontroll) és a kiindulási léptérfogat ≥ 35%‑os csökkenése.  N.A.: nem alkalmazható | | | |

Egy második randomizált, nyílt elrendezésű, aktív kontrollos, IIIb fázisú vizsgálatot (RESPONSE 2) végeztek 149 olyan, polycythaemia verában szenvedő beteggel, akik rezisztensek voltak a hidroxiureára, vagy nem tolerálták azt, de nem volt tapintható splenomegaliájuk. Teljesült az elsődleges végpont, ami a meghatározása szerint a 28. héten megfelelő haematokritértéket elérő betegek aránya (egyenértékű azzal, hogy nincs szükség phlebotomiára) (62,2% a Jakavi‑karon, illetve 18,7% a legjobb, rendelkezésre álló kezelés karon). Szintén teljesült a legfontosabb másodlagos végpont, ami a meghatározása szerint a 28. héten teljes haematologiai remissziót elérő betegek aránya (23,0% a Jakavi‑karon, illetve 5,3% a legjobb, rendelkezésre álló kezelés karon).

*Graft versus host betegség*

Két randomizált, III. fázisú, nyílt elrendezésű, multicentrikus vizsgálatban tanulmányozták a Jakavi‑t olyan 12 éves és idősebb, akut GvHD‑ben szenvedő (REACH2) és krónikus GvHD‑ben szenvedő (REACH3) betegeknél, allogén haemopoeticus őssejt-transzplantációt (alloSCT) követően, akik nem megfelelően reagáltak a kortikoszteroidokra és/vagy az egyéb szisztémás kezelésekre. A Jakavi kezdődózisa naponta kétszer 10 mg volt.

*Akut graft versus host betegség*

A REACH2 vizsgálatban 1:1 arányú véletlen besorolás szerint Jakavi‑t vagy BAT‑t alkalmaztak 309 olyan betegnél, akiknél II–IV. fokozatú, kortikoszteroid-refrakter, akut GvHD állt fenn. A betegeket az akut GvHD randomizáláskor megállapított súlyossága szerint rétegezték. A kortikoszteroid-refrakter státuszt akkor állapították meg, amikor a betegnél legalább 3 nap elteltével progresszió állt fenn, nem sikerült választ elérnie 7 nap elteltével vagy sikertelen volt a kortikoszteroid dózisának fokozatos csökkentése.

A BAT‑t a vizsgálóorvos választotta ki egyedi alapon minden beteg számára a következők közül: antitimocita-globulin (ATG), extracorporalis fotoferezis (ECP), mesenchymalis stromasejtek (MSC), kis dózisú metotrexát (MTX), mikofenolát-mofetil (MMF), mTOR-gátlók (everolimusz vagy szirolimusz), etanercept vagy infliximab.

A Jakavi vagy BAT mellett a betegek hagyományos allogén őssejt-transzplantációs támogató kezelést is kaphattak (beleértve a fertőzés elleni gyógyszereket és a transzfúziós támogatást). A ruxolitinibet kortikoszteroidok és/vagy kalcineurin-gátlók (CNI), mint például a ciklosporin vagy a takrolimusz, és/vagy topikális vagy inhalációs kortikoszteroid-kezelések folytatólagos alkalmazásának kiegészítésére adták az intézményi irányelveknek megfelelően.

A vizsgálatba azok a betegek voltak beválaszthatók, akik egy, a kortikoszteroidoktól vagy CNI‑től eltérő, korábbi szisztémás kezelést kaptak akut GvHD ellen. A kortikoszteroidok és CNI mellett az akut GvHD ellen alkalmazott korábbi szisztémás gyógyszeres kezelés kizárólag akkor volt folytatható, ha azt az akut GvHD megelőzésére alkalmazták (vagyis az akut GvHD diagnosztizálása előtt elkezdték alkalmazni) a szokásos orvosi gyakorlatnak megfelelően.

A BAT‑vel kezelt betegek áttérhettek ruxolitinib alkalmazására a 28. napot követően, amennyiben teljesítették a következő kritériumokat:

* nem sikerült elérni az elsődleges végpontként meghatározott választ (teljes válasz [complete response, CR] vagy részleges válasz [partial response, PR]) a 28. napon; VAGY
* e napot követően megszűnt náluk a kezelésre adott válasz és teljesítették a progresszió, a kevert válasz vagy a válasz elmaradásának követelményeit, amelyek a GvHD elleni újabb, további szisztémás immunszuppresszív kezelés alkalmazását tették szükségessé, VALAMINT
* nem álltak fenn náluk krónikus GvHD jelei/tünetei.

A kezelésre reagáló betegeknél fokozatosan csökkenteni lehetett a Jakavi dózisát az 56. napi vizitet követően.

A kiindulási demográfiai adatok és betegségjellemzők kiegyensúlyozottak voltak a két vizsgálati kar között. A medián életkor 54 év volt (tartomány: 12–73 év). A vizsgálat résztvevőinek 2,9%‑a volt serdülő, 59,2%‑a volt férfi és 68,9%‑a volt fehér bőrű. A beválasztott betegek többségének rosszindulatú alapbetegsége volt.

Az akut GvHD súlyossága II. fokozatú volt a Jakavi‑t kapó és a BAT‑t kapó vizsgálati kar sorrendben 34%‑ánál és 34%‑ánál, III. fokozatú volt ezek 46%‑ánál és 47%‑ánál, valamint IV. fokozatú volt ezek 20%‑ánál és 19%‑ánál.

A Jakavi- és a BAT-vizsgálati kar betegei által a kortikoszteroidokra adott nem megfelelő válasz okai a következők voltak: a) nem sikerült választ elérni 7 napi kortikoszteroid-kezelés után (46,8% illetve 40,6%), b) a kortikoszteroid-dózis fokozatos csökkentésének kudarca (30,5% illetve 31,6%), vagy c) a betegség progressziója 3 napi kezelés után (22,7% illetve 27,7%).

Az összes beteg közül az akut GvHD által leggyakrabban érintett szervek a bőr (54,0%) és a tápcsatorna alsó része (68,3%) voltak. A Jakavi‑t alkalmazó vizsgálati karon több betegnél lépett fel a bőrt (60,4%) és a májat (23,4%) érintő akut GvHD, mint a BAT‑t kapó vizsgálati karon (bőr: 47,7%, máj: 16,1%).

Az akut GvHD ellen leggyakrabban alkalmazott korábbi szisztémás kezelések a kortikoszteroidok + CNI‑k voltak (49,4% a Jakavi‑t kapó vizsgálati karon és 49,0% a BAT‑t kapó vizsgálati karon).

Az elsődleges végpont a 28. napi általános válaszarány (overall response rate, ORR) volt, amely alatt azon betegek részarányát értették az egyes vizsgálati karokon, akiknél a vizsgálóorvos által Harris és mtsai (2016) kritériumainak megfelelően végzett értékelés szerint teljes választ (CR) vagy részleges választ (PR) értek el anélkül, hogy további szisztémás kezelésekre lett volna szükség korábbi progresszió, kevert válasz vagy válaszelmaradás miatt.

A kulcsfontosságú másodlagos végpont azon betegek aránya volt, akik CR‑t vagy PR‑t értek el a 28. napon, és a CR vagy PR az 56. napon is fennmaradt.

A REACH2 elérte az elsődleges célját. Az ORR a kezelés 28. napján magasabb volt a Jakavi‑t kapó vizsgálati karon (62,3%), mint a BAT‑t kapó vizsgálati karon (39,4%). Statisztikailag szignifikáns különbség mutatkozott a kezelési karok között (rétegezett Cochrane–Mantel–Haenszel próba p < 0,0001, kétoldalas, OR: 2,64; 95%-os CI: 1,65; 4,22).

Emellett a teljes választ adók aránya is magasabb volt a Jakavi‑t kapó vizsgálati karon (34,4%), mint a BAT‑t kapó vizsgálati karon (19,4%).

A 28. napi ORR 76% volt II. fokozatú GvHD esetén, 56% volt III. fokozatú GvHD esetén és 53% volt IV. fokozatú GvHD esetén a Jakavi‑t kapó vizsgálati karon, míg 51% volt II. fokozatú GvHD esetén, 38% volt III. fokozatú GvHD esetén és 23% volt IV. fokozatú GvHD esetén a BAT‑t kapó vizsgálati karon.

A 28. napon a kezelésre nem reagáló betegek körében a Jakavi‑t kapó vizsgálati karra soroltak 2,6%‑ánál, míg a BAT‑t kapó vizsgálati karra soroltak 8,4%‑ánál következett be betegségprogresszió.

Az összesített eredményeket a 11. táblázat ismerteti.

**11. táblázat 28. napi általános válaszarány a REACH2 vizsgálat során**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Jakavi**  **N = 154** | | **BAT**  **N = 155** | |
|  | **n (%)** | **95%-os CI** | **n (%)** | **95%-os CI** |
| Általános válasz | 96 (62,3) | 54,2; 70,0 | 61 (39,4) | 31,6; 47,5 |
| OR (95%-os CI) | 2,64 (1,65; 4,22) | | | |
| p‑érték (kétoldalas) | p < 0,0001 | | | |
| Teljes válasz | 53 (34,4) | | 30 (19,4) | |
| Részleges válasz | 43 (27,9) | | 31 (20,0) | |

A vizsgálat elérte kulcsfontosságú másodlagos végpontját az elsődleges adatelemzés alapján. A tartós ORR az 56. napon 39,6% volt (95%-os CI: 31,8; 47,8) a Jakavi‑t kapó vizsgálati karon és 21,9% volt (95%-os CI: 15,7; 29,3) a BAT‑t kapó vizsgálati karon. Statisztikailag szignifikáns különbség mutatkozott a két kezelési kar között (OR: 2,38; 95%-os CI: 1,43; 3,94; p = 0,0007). A CR‑t elérő betegek aránya 26,6% volt a Jakavi‑t kapó vizsgálati karon, míg 16,1% volt a BAT‑t kapó vizsgálati karon. Összességében a BAT‑t kapó vizsgálati karra randomizáltak közül 49 beteg (31,6%) lépett át a Jakavi‑karra.

*Krónikus graft versus host betegség*

A REACH3 vizsgálatban 1:1 arányú, véletlen besorolás szerint Jakavi‑t vagy BAT‑t alkalmaztak 329 olyan betegnél, akiknél közepesen súlyos vagy súlyos, kortikoszteroid-refrakter, krónikus GvHD állt fenn. A betegeket a krónikus GvHD randomizáláskor megállapított súlyossága szerint osztályozták. A kortikoszteroid-refrakter státuszt akkor állapították meg, amikor a betegnél 7 nap elteltével sem következett be válasz vagy progresszió állt fenn, a betegsége 4 hétig fennállt vagy kétszer is sikertelen volt a kortikoszteroid dózisának fokozatos csökkentése.

A BAT‑t a vizsgálóorvos választotta ki egyedi alapon minden beteg számára a következők közül: extracorporalis fotoferezis (ECP), kis dózisú metotrexát (MTX), mikofenolát-mofetil (MMF), mTOR-gátlók (everolimusz vagy szirolimusz), infliximab, rituximab, pentosztatin, imatinib vagy ibrutinib.

A Jakavi vagy BAT mellett a betegek hagyományos allogén őssejt-transzplantációs szupportív kezelést is kaphattak (beleértve a fertőzés elleni gyógyszereket és a transzfúziós támogatást). A kortikoszteroidok és CNI-k, mint például a ciklosporin vagy a takrolimusz, valamint a topikális vagy inhalációs kortikoszteroid-kezelések alkalmazhatók voltak az intézményi irányelveknek megfelelően.

A vizsgálatba azok a betegek voltak beválaszthatók, akik egy, a kortikoszteroidoktól és/vagy CNI‑től eltérő korábbi szisztémás kezelést kaptak krónikus GvHD ellen. A kortikoszteroidok és CNI mellett a krónikus GvHD ellen alkalmazott korábbi szisztémás gyógyszeres kezelés kizárólag akkor volt folytatható, ha azt a krónikus GvHD megelőzésére használták (vagyis a krónikus GvHD diagnosztizálása előtt elkezdték alkalmazni) a szokásos orvosi gyakorlatnak megfelelően.

A BAT-karon lévő betegeket átállíthatták ruxolitinib alkalmazására a 169. napon és azt követően a betegség progressziója, kevert válasz vagy változatlan válasz, a BAT okozta toxicitás, illetve a krónikus GvHD fellángolása miatt.

Nem ismert, hogy milyen hatásosság érhető el azoknál a betegeknél, akiknél az aktív akut GvHD krónikus GvHD‑vé alakul át a kortikoszteroidok és az esetleges szisztémás kezelések dózisának fokozatos csökkentése nélkül. Nem ismert, hogy milyen hatásosság érhető el akut vagy krónikus GvHD esetében donorlimfocita-infúziót (DLI) követően, valamint a szteroid-kezelést nem toleráló betegeknél.

A Jakavi dózisát a 169. napi vizitet követően lehetett fokozatosan csökkenteni.

A kiindulási demográfiai adatok és betegségjellemzők kiegyensúlyozottak voltak a két vizsgálati kar között. A medián életkor 49 év volt (tartomány: 12–76 év). A vizsgálat résztvevőinek 3,6%‑a volt serdülő, 61,1%‑a volt férfi és 75,4%‑a volt fehér bőrű. A beválasztott betegek többségének rosszindulatú alapbetegsége volt.

A kortikoszteroidra refrakter krónikus GvHD diagnóziskor megállapított súlyossága kiegyensúlyozott volt a két kezelési karon: 41% és 45% volt közepesen súlyos, míg 59% és 55% volt súlyos a Jakavi‑t kapó, illetve a BAT‑t kapó vizsgálati karon.

A Jakavi- és a BAT-vizsgálati karon lévő, a kortikoszteroidokra nem megfelelő választ adó betegek jellemzői a következők voltak: a) nem sikerült választ elérni vagy progrediált a betegség legalább 7 napig tartó, napi 1 mg/ttkg prednizon-ekvivalenssel végzett kortikoszteroid-kezelés után (37,6%, illetve 44,5%), b) a betegség továbbra is fennállt 4 hét után, napi 0,5 mg/ttkg adagolása mellett (35,2%, illetve 25,6%), vagy c) kortikoszteroid-dependencia lépett fel (27,3%, illetve 29,9%).

Az összes beteg körében a Jakavi-vizsgálati karon 73%‑uknál állt fenn a bőr, 45%‑uknál pedig a tüdő érintettsége, míg ezen arányok 69% és 41% voltak a BAT-vizsgálati karon.

A krónikus GvHD ellen leggyakrabban alkalmazott korábbi szisztémás kezelések az önmagukban adott kortikoszteroidok (43% a Jakavi‑t kapó vizsgálati karon és 49% a BAT‑t kapó vizsgálati karon), valamint a kortikoszteroidok + CNI‑k voltak (41% a Jakavi‑t kapó vizsgálati karon és 42% a BAT‑t kapó vizsgálati karon).

Az elsődleges végpont a 169. napon megállapított ORR volt, amely alatt azon betegek részarányát értették az egyes vizsgálati karokon, akiknél a vizsgálóorvos által a National Institutes of Health (NIH) kritériumainak megfelelően végzett értékelés szerint CR‑t vagy PR‑t értek el anélkül, hogy további szisztémás kezelésekre lett volna szükség korábbi progresszió, kevert válasz vagy válaszelmaradás miatt.

Kulcsfontosságú másodlagos végpont volt a terápiás kudarc nélküli túlélés (failure free survival, FFS), egy olyan esemény bekövetkezéséig eltelt idő összetett végpontja, amely a következő események közül a legkorábbiig eltelt időnek felelt meg: a) az alapbetegség relapszusa vagy kiújulása, illetve alapbetegség miatti halálozás, b) nem relapszus miatti halálozás, vagy c) krónikus GvHD elleni további szisztémás kezelés hozzáadása vagy bevezetése.

A REACH3 elérte az elsődleges célját. Az elsődleges elemzés időpontjában (az adatok lezárásának időpontja: 2020. május 8.) a 24. heti ORR magasabb volt a Jakavi‑t kapó vizsgálati karon (49,7%), mint a BAT‑t kapó vizsgálati karon (25,6%). Statisztikailag szignifikáns különbség mutatkozott a kezelési karok között (stratifikált Cochrane–Mantel–Haenszel próba p < 0,0001, kétoldalas, OR: 2,99, 95%-os CI: 1,86; 4,80). Az eredményeket a 12. táblázat ismerteti.

A 169. napon a kezelésre nem reagáló betegek körében a Jakavi‑t kapó vizsgálati karra soroltak 2,4%‑ánál, míg a BAT‑t kapó vizsgálati karra soroltak 12,8%‑ánál következett be betegségprogresszió.

**12. táblázat Általános válaszarány a 169. napon a REACH3 vizsgálatban**

|  | **Jakavi**  **N = 165** | | **BAT**  **N = 164** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **n (%)** | **95%-os CI** | **n (%)** | **95%-os CI** |
| Általános válasz | 82 (49,7) | 41,8; 57,6 | 42 (25,6) | 19,1; 33,0 |
| OR (95%-os CI) | 2,99 (1,86; 4,80) | | | |
| p‑érték (kétoldalas) | p < 0,0001 | | | |
| Teljes válasz | 11 (6,7) | | 5 (3,0) | |
| Részleges válasz | 71 (43,0) | | 37 (22,6) | |

A kulcsfontosságú másodlagos végpont, vagyis az FFS tekintetében statisztikailag szignifikáns, 63%‑os kockázatcsökkenés igazolódott Jakavi alkalmazásakor a legjobb, rendelkezésre álló kezeléshez viszonyítva (HR: 0,370; 95%-os CI: 0,268, 0,510, p < 0,0001). A 6. hónapban az FFS események többsége „krónikus GvHD elleni egyéb szisztémás kezelés hozzáadása vagy megkezdése” volt (az esemény valószínűsége 13,4% volt a Jakavi-t és 48,5% volt a legjobb, rendelkezésre álló kezelést kapó vizsgálati karon). Az „alapbetegség relapszusa” és a nem relapszus okozta mortalitás (non-relapse mortality, NRM) előfordulása sorrendben 2,46%, illetve 2,57%,volt a Jakavi‑t, valamint 9,19%, illetve 4,46% a legjobb, rendelkezésre álló kezelést kapó vizsgálati karon. Nem mutattak ki a kumulatív incidenciákat illető eltérést a kezelési karok között akkor, amikor kizárólag az NRM‑re összpontosítottak.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a Jakavi vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a myelofibrosis és polycythaemia vera kezelésében. GvHD‑ben szenvedő, 2. életévüket betöltött gyermekek és serdülők esetében a Jakavi biztonságosságát és hatásosságát a REACH2 és a REACH3 randomizált, III. fázisú vizsgálatok, valamint a REACH4 és a REACH5 nyílt elrendezésű, egykarú, II. fázisú vizsgálatok által szolgáltatott bizonyítékok támasztják alá (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk). A vizsgálat egykaros elrendezése nem teszi lehetővé annak meghatározását, hogy a teljes hatásossághoz mekkora mértékben járul hozzá a ruxolitinib.

*Akut graft versus host betegség*

A REACH4 vizsgálatban 45 II–IV. fokozatú, akut GvHD‑s gyermek- és serdülőkorú beteg kapott Jakavi-kezelést és kortikoszteroidokat egyidejű CNI-kezeléssel vagy anélkül, a Jakavi biztonságosságának, hatásosságának és farmakokinetikájának meghatározására. A betegeket 4 csoportba sorolták életkor szerint (1. csoport [≥ 12– < 18 év, N = 18], 2. csoport [≥ 6 – < 12 év, N = 12], 3. csoport [≥ 2 – < 6 év, N = 15] és 4. csoport [≥ 28 nap – < 2 év, N = 0]). Az egyes csoportokban alkalmazott dózisok a következők voltak: naponta kétszer 10 mg az 1. csoportban, naponta kétszer 5 mg a 2. csoportban és naponta kétszer 4 mg/m2 a 3. csoportban, a betegek kezelése pedig 24 hétig vagy a terápia abbahagyásáig tartott. A Jakavi‑t 5 mg‑os tabletta, 12 évesnél fiatalabb gyermekek esetében pedig kapszula vagy belsőleges oldat gyógyszerformában alkalmazták.

A beválasztott betegek vagy kortikoszteroid-refrakterek voltak, vagy pedig még nem kaptak kezelést betegségükre. A betegek kortikoszteroid-refrakter státuszát az intézményi kritériumok alapján, azok hiányában pedig az orvos döntése alapján állapították meg. A betegek legfeljebb egy korábbi szisztémás kezelést kaphattak akut GvHD ellen a kortikoszteroidok kiegészítésére. Azokat a betegeket tekintették kezelésben nem részesültnek, akik egyáltalán nem kaptak még szisztémás kezelést akut GvHD ellen (leszámítva a legfeljebb 72 óráig tartó, korábbi, metilprednizolonnal vagy azzal egyenértékű szerrel végzett szisztémás kortikoszteroid-terápiát az akut GvHD kialakulását követően). A betegeket a Jakavi mellett szisztémás kortikoszteroidokkal és/vagy CNI‑vel (ciklosporin vagy takrolimusz) kezelték, továbbá a topikális kortikoszteroid-terápia is engedélyezett volt az intézményi irányelveknek megfelelően. A REACH4 vizsgálatban 40 beteg (88,9%) kapott egyidejűleg CNI‑ket. A betegek standard, az allogén őssejt-transzplantációt támogató kezelést is kaphattak (beleértve a fertőzés elleni gyógyszereket és a transzfúziós támogatást). A Jakavi‑kezelést abba kellett hagyni, ha a 28. napig nem reagált a beteg az akut GvHD elleni kezelésre.

Az 56. napi vizitet követően fokozatosan csökkenteni lehetett a Jakavi dózisát.

A fiúk a betegek 62,2%‑át (n = 28), a lányok a betegek 37,8%‑át (n = 17) tették ki. Összességében 27 betegnél (60,0%) állt fenn malignitás alapbetegségként, amely a leggyakrabban leukaemia volt (26 beteg, 57,8%). A REACH4 vizsgálatba bevont 45 gyermek- és serdülőkorú beteg közül 13 főnél (28,9%) állt fenn még nem kezelt akut GvHD, 32 főnél (71,1%) pedig kortikoszteroid-refrakter, akut GvHD állt fenn. Kiinduláskor a betegek 64,4%‑ánál II. fokozatú, 26,7%‑ánál III. fokozatú, 8,9%‑ánál pedig IV. fokozatú akut GvHD állt fenn.

A 28. napi általános válaszarány (elsődleges hatásossági végpont) a REACH4 vizsgálatban 84,4% volt (90%‑os CI: 72,8; 92,5) minden betegnél úgy, hogy a betegek 48,9%‑ánál alakult ki CR és 35,6%‑ánál alakult ki PR. A kezelés előtti státuszt illetően a 28. napi ORR 90,6% volt kortikoszteroid-refrakter (SR) betegeknél.

Az 56. napi tartós ORR aránya (kulcsfontosságú másodlagos végpont) – amelyet azon betegek arányával állapítottak meg, akik CR‑t vagy PR‑t értek el a 28. napig és a CR vagy PR fennmaradt az 56. napig – 66,7% volt a REACH4 vizsgálat összes betegénél és 68,8% volt SR betegeknél.

*Krónikus graft versus host betegség*

A REACH5 vizsgálatban 45 közepesen súlyos vagy súlyos, krónikus GvHD‑s gyermek- és serdülőkorú beteg kapott Jakavi-kezelést és kortikoszteroidokat egyidejű CNI-kezeléssel vagy anélkül, a Jakavi-kezelés biztonságosságának, hatásosságának és farmakokinetikájának meghatározására. A betegeket 4 csoportba sorolták életkor szerint (1. csoport [≥ 12 – < 18 év, N = 22], 2. csoport [ ≥ 6 – < 12 év, N = 16], 3. csoport [≥ 2 – < 6 év, N = 7] és 4. csoport [≥ 28 nap – < 2 év, N = 0]). Az egyes csoportokban alkalmazott dózisok a következők voltak: naponta kétszer 10 mg az 1. csoportban, naponta kétszer 5 mg a 2. csoportban és naponta kétszer 4 mg/m2 a 3. csoportban, a betegek kezelése pedig 39 ciklusig/156 hétig vagy a terápia abbahagyásáig tartott. A Jakavi‑t 5 mg‑os tabletta, 12 évesnél fiatalabb gyermekek esetében pedig belsőleges oldat gyógyszerformában alkalmazták.

A beválasztott betegek vagy kortikoszteroid-refrakterek voltak, vagy pedig még nem kaptak kezelést betegségükre. A betegek kortikoszteroid-refrakter státuszát az intézményi kritériumok alapján, azok hiányában pedig az orvos döntése alapján állapították meg. A betegek kaphattak korábbi szisztémás kezelést krónikus GvHD ellen a kortikoszteroidok kiegészítésére. Azokat a betegeket tekintették kezelésben nem részesültnek, akik egyáltalán nem kaptak még szisztémás kezelést krónikus GvHD ellen (leszámítva a legfeljebb 72 óráig tartó, korábbi, metilprednizolonnal vagy azzal egyenértékű szerrel végzett szisztémás kortikoszteroidterápiát a krónikus GvHD kialakulását követően). A betegek a Jakavi mellett folytatták a szisztémás kortikoszteroidok és/vagy CNI (ciklosporin vagy takrolimusz) alkalmazását, továbbá a topikális kortikoszteroid-terápia is engedélyezett volt az intézményi irányelveknek megfelelően. A REACH5 vizsgálatban 23 beteg (51,1%) kapott egyidejűleg CNI‑ket. A betegek standard, az allogén őssejt-transzplantációt támogató kezelést is kaphattak (beleértve a fertőzés elleni gyógyszereket és a transzfúziós támogatást). A Jakavi‑kezelést abba kellett hagyni, ha a 169. napig nem reagált a beteg a krónikus GvHD elleni kezelésre.

A Jakavi dózisát a 169. napi vizitet követően lehetett fokozatosan csökkenteni.

A fiúk a betegek 64,4%‑át (n = 29), a lányok a betegek 35,6%‑át (n = 16) tették ki. Harminc beteg (66,7%) transzplantáció előtti kórelőzményében szerepelt malignitás alapbetegségként, amely a leggyakrabban leukaemia volt (27 beteg, 60%).

A REACH5 vizsgálatba bevont 45 gyermek- és serdülőkorú beteg közül 17 főnél (37,8%) állt fenn még nem kezelt krónikus GvHD, 28 főnél (62,2%) pedig kortikoszteroid-refrakter, krónikus GvHD állt fenn. A betegség a betegek 62,2%‑ánál súlyos, 37,8%‑ánál közepesen súlyos volt. Harmincegy betegnél (68,9%) állt fenn a bőr érintettsége, tizennyolc betegnél (40%) állt fenn a száj érintettsége és tizennégy betegnél (31,1%) állt fenn a tüdő érintettsége.

Az ORR a 169. napon (elsődleges hatásossági végpont) 40% volt (90%‑os CI: 27,7; 53,3) az összes REACH5 vizsgálatban résztvevő gyermek- és serdülőkorú betegeknél és 39,3% volt az SR betegeknél.

**5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

Felszívódás

A ruxolitinib egy, a biofarmáciai osztályozási rendszer (BCS) I. osztályába tartozó vegyület, jó permeabilitással és jó oldhatósággal, valamint jó eloszlási jellemzőkkel. A klinikai vizsgálatokban a szájon át történő alkalmazás után a ruxolitinib gyorsan felszívódott, és a maximális plazmakoncentráció (Cmax) az adagolás után megközelítőleg 1 órával kialakult. Egy embereknél végzett tömegegyensúlyi vizsgálat alapján, mivel a ruxolitinib vagy a metabolitok a first‑pass metabolizmus alatt alakulnak ki, a ruxolitinib *per os* felszívódása 95%‑os vagy nagyobb. A ruxolitinib átlagos Cmax‑értéke és a teljes expozíció (AUC) az 5–200 mg‑os egyszeri dózistartományban arányosan növekedett. Nagy zsírtartalmú étel adásakor nem volt klinikailag jelentős változás a ruxolitinib farmakokinetikájában. Nagy zsírtartalmú étellel együtt történő adásakor az átlagos Cmax közepes mértékben csökkent (24%), miközben az átlagos AUC majdnem változatlan maradt (4%‑os emelkedés).

Eloszlás

A dinamikus egyensúlyi állapotú átlagos eloszlási térfogat a myelofibrosisos és polycythemia verában szenvedő betegeknél megközelítőleg 75 liter, akut GvHD‑s serdülő és felnőtt betegeknél 67,5 liter, valamint krónikus GvHD‑s serdülő és felnőtt betegeknél 60,9 liter. Az átlagos eloszlási térfogat dinamikus egyensúlyi állapotban hozzávetőlegesen 30 liter olyan akut vagy krónikus GvHD‑s gyermekeknél, akiknek a testfelülete (body surface area, BSA) nem éri el az 1 m2‑t. A ruxolitinib klinikailag releváns koncentrációi mellett az *in vitro* plazmafehérje‑kötődés megközelítőleg 97%‑os, és főként az albuminhoz történik. A patkányokon végzett teljestest izotóp szcintigráfia kimutatta, hogy a ruxolitinib nem jut át a vér‑agy gáton.

Biotranszformáció

A ruxolitinibet elsősorban a CYP3A4 metabolizálja (> 50%), a CYP2C9 további részvételével. A humán plazmában az anyavegyület van túlsúlyban, ami a keringésben lévő, a gyógyszerrel összefüggő vegyületek megközelítőleg 60%‑át teszi ki. A plazmában két fő és aktív metabolit van jelen, ami az anyavegyület AUC‑jének a 25%‑át és a 11%‑át adja. Ezeknek a metabolitoknak a JAK‑kal összefüggő farmakológiai aktivitása az anyavegyületének a fele ‑ egyötöde. Összességében az összes metabolit a ruxolitinib teljes farmakodinámiás aktivitásának 18%‑át teszi ki. *In vitro* vizsgálatok alapján a klinikailag releváns koncentrációkban a ruxolitinib nem gátolja a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 vagy CYP3A4 izoenzimeket, és nem potens induktora a CYP1A2, CYP2B6 vagy CYP3A4 izoenzimeknek. *In vitro* adatok azt mutatják, hogy a ruxolitinib gátolhatja a P‑gp‑t és BCRP‑t.

Elimináció

A ruxolitinib elsősorban metabolizmuson keresztül eliminálódik. A ruxolitinib átlagos eliminációs felezési ideje megközelítőleg 3 óra. A 14C izotóppal jelölt ruxolitinib egyszeri *per os* dózisban, egészséges felnőtt alanyoknak történt adását követően az elimináció elsősorban metabolizmuson keresztül ment végbe, és a radioaktivitás 74%‑a a vizeletben és 22%‑a a székletben választódott ki. A változatlan formájú anyavegyület a kiválasztódott radioaktivitás kevesebb mint 1%‑át tette ki.

Linearitás/nonlinearitás

A dózisarányosságot ez egyszeri dózissal és a többszöri adagolással végzett vizsgálatokban igazolták.

Különleges betegcsoportok

*Az életkor, a nem vagy a rassz hatásai*

Az egészséges alanyokkal végzett vizsgálatok alapján nem észleltek lényeges különbségeket a ruxolitinib farmakokinetikai tulajdonságaiban a nemi hovatartozás és a rassz tekintetében.

*Populációs farmakokinetika*

Egy myelofibrosisos betegek populációs farmakokinetikai vizsgálatában nem volt nyilvánvaló összefüggés az oralis clearance és a beteg életkora vagy a rassz között. Az előre jelzett oralis clearance 17,7 l/h volt nőknél és 22,1 l/h volt férfiaknál, 39%‑os egyének közötti variabilitással a myelofibrosisos betegeknél. A clearance 12,7 l/óra volt a polycythemia verában szenvedő betegeknél, 42%‑os egyének közötti variabilitással, és nem volt nyilvánvaló összefüggés az oralis clearance és a nemi hovatartozás, a beteg életkora vagy a rassz között, a polycythemia verában szenvedő betegekkel végzett populációs farmakokinetikai vizsgálat alapján. A clearance 10,4 l/h volt akut GvHD‑ben szenvedő serdülő- és felnőttkorú betegeknél, illetve 7,8 l/h volt krónikus GvHD‑ben szenvedő serdülő- és felnőttkorú betegeknél, a résztvevők közötti variabilitás 49%‑os volt. Olyan akut vagy krónikus GvHD‑s gyermekeknél, akiknek a testfelülete nem éri el az 1 m2‑t, a clearance 6,5 és 7 l/h között volt. Egy GvHD‑ben szenvedő betegek körében végzett populációs farmakokinetikai értékelés alapján nem mutatkozott látszólagos összefüggés a *per os* clearance és a nem, a beteg életkorra vagy rasszbeli hovatartozása között. Naponta kétszer 10 mg-os dózis alkalmazásakor az expozíció magasabb volt a kis testfelületű GvHD‑ben szenvedő betegeknél. Az expozíció (AUC) előrejelzett átlaga 1 m2, 1,25 m2 és 1,5 m2 testfelületű vizsgálati alanyoknál sorrendben 31%‑kal, 22%‑kal és 12%‑kal volt magasabb, mint a szokásos (1,79 m2‑es) testfelületű felnőtteknél.

*Gyermekek és serdülők*

A Jakavi farmakokinetikáját < 18 éves, MF‑ben és PV‑ben szenvedő gyermekek és serdülők esetében nem igazolták.

A GvHD‑s felnőtt betegekhez hasonlóan a ruxolitinib GvHD‑s gyermek- és serdülőkorú betegeknél is gyorsan felszívódott szájon át történő alkalmazást követően. A 6–11 éves korú gyermekeknél alkalmazott naponta kétszer 5 mg‑os adagolással hasonló expozíció jött létre, mint amilyent az akut és krónikus GvHD‑s serdülőknél és felnőtteknél alkalmazott naponta kétszer 10 mg‑os dózis eredményez. Ez alátámasztja az extrapolációs feltételezés részeként alkalmazott expozíció-megfeleltetési megközelítést. 2–5 éves korú, akut és krónikus GvHD‑s gyermekeknél az expozíció-megfeleltetési megközelítés alapján naponta kétszer 8 mg/m2‑es dózis alkalmazása merült fel.

A ruxolitinibet nem tanulmányozták akut vagy krónikus GvHD‑ben szenvedő, 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél, emiatt a fiatalabb betegek esetében az életkorral összefüggő szempontokat figyelembe vevő, a felnőtt betegektől származó adatokon alapuló modellalkotást alkalmaztak az ilyen betegeknél kialakuló expozíció előrejelzésére.

Akut vagy krónikus GvHS‑s gyermek- és serdülőkorú betegek összevont populációs farmakokinetikai elemzése alapján a ruxolitinib clearance‑e a testfelület csökkenésével csökkent. A testfelület hatásának korrigálását követően egyéb demográfiai tényezők, mint például az életkor, a testtömeg és a testtömegindex, nem fejtettek ki klinikailag szignifikáns hatásokat a ruxolitinib expozíciójára.

*Vesekárosodás*

A vesefunkciót mind a Modification of Diet in Renal Disease (az étrend módosítása vesebetegségben – MDRD) képlet alkalmazásával, mind a vizelet kreatininszintjének mérésével meghatározták. Egyetlen 25 mg‑os ruxolitinib dózis után a ruxolitinib expozíciója hasonló volt a különböző súlyossági fokú vesekárosodásban szenvedő és az egészséges veseműködésű alanyoknál. Ugyanakkor a ruxolitinib metabolitok plazma AUC‑értékei a vesekárosodás súlyosságával párhuzamosan növekvő tendenciát mutattak, és a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél emelkedtek a legjelentősebben. Nem ismert, hogy a metabolit‑expozíció emelkedése jelent‑e biztonságossági aggályt. A súlyos vesekárosodásban és a végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél a dózis módosítása javasolt (lásd 4.2 pont). A csak a dialysis napján történő adagolás csökkenti a metabolit‑expozíciót, de a farmakodinámiás hatást is, különösen a művese-kezelések közötti napokon.

*Májkárosodás*

Egyetlen 25 mg‑os ruxolitinib dózis különböző mértékű májkárosodásban szenvedő betegeknek történő adása után a ruxolitinib átlagos AUC‑je az egészséges májműködésű betegeknél észlelthez képest az enyhe májkárosodás esetén 87%‑kal, a közepesen súlyos esetén 28%‑kal és a súlyos esetén 65%‑kal emelkedett. Nem volt nyilvánvaló összefüggés az AUC és a májkárosodás mértékének Child‑Pugh pontszámon alapuló beosztása között. A terminális eliminációs felezési idő a májkárosodásban szenvedő betegeknél hosszabb volt, mint az egészséges kontrolloknál (4,1–5,0 óra versus 2,8 óra). A májkárosodásban és MF‑ben vagy PV‑ben szenvedő betegeknél egy megközelítőleg 50%‑os dóziscsökkentés javasolt (lásd 4.2 pont).

A GvHD‑vel nem összefüggő májkárosodásban és GvHD‑ben szenvedő betegeknél 50%‑kal csökkenteni kell a ruxolitinib kezdődózisát.

**5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A ruxolitinibet farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási és reproduktív toxicitási vizsgálatokban, valamint egy karcinogenitási vizsgálatban értékelték. Az ismételt dózisokkal végzett vizsgálatokban a ruxolitinib farmakológiai hatásával összefüggő célszervek közé tartoztak a csontvelő, a perifériás vér és a lymphoid szövetek. Kutyáknál az immunszuppresszióval összefüggő fertőzéseket figyeltek meg. Egy kutyákkal végzett telemetriás vizsgálatban a vérnyomásnak a pulzusszám emelkedése melletti, inverz csökkenését észlelték, és egy patkányokkal végzett légzésfunkciós vizsgálatban a perctérfogat inverz csökkenését figyelték meg. A kutyákkal és patkányokkal végzett vizsgálatokban a mellékhatást nem okozó szint határai (a nem kötött Cmax alapján) sorrendben 15,7‑szer és 10,4‑szer voltak magasabbak, mint ami a naponta kétszer 25 mg‑os, maximális javasolt humán dózis mellett észlelhető. A ruxolitinib neurofarmakológiai hatásainak vizsgálatakor hatásokat nem észleltek.

Fiatal patkányokon végzett vizsgálatokban a ruxolitinib‑kezelés hatással volt a növekedésre és a csontértékekre. A csontnövekedés csökkenését tapasztalták 7 nappal a születés után (az emberi újszülöttnek megfelelő) kezdett napi ≥ 5 mg/ttkg dózisnál, illetve 14 vagy 21 nappal a születés után (az emberi 1‑3 éves csecsemőnek megfelelő) kezdett napi ≥ 15 mg/ttkg dózisnál. Töréseket és a csontnövekedés korai befejeződését tapasztalták 7 nappal a születés után kezdett napi ≥ 30 mg/ttkg dózisnál. A nem kötött hatóanyag AUC‑értéke alapján, az észlelhető mellékhatást még nem okozó szint melletti expozíció a már 7 nappal a születés után kezelt fiatal patkányoknál 0,3‑szerese volt a naponta kétszer 25 mg dózissal kezelt felnőttekéhez képest, míg a csökkent csontnövekedés a naponta 2 × 25 mg‑os felnőtt dózishoz képest 1,5‑szeres, a törés pedig 13‑szoros expozíciónál fordult elő. A hatások általában annál súlyosabbak voltak, minél fiatalabb korban kezdték a kezelést. A csontnövekedésre gyakorolt hatásokon kívül a ruxolitinib egyéb hatásai megegyeztek a fiatal, illetve a felnőtt patkányoknál. Ruxolitinib toxicitás szempontjából a fiatal patkányok érzékenyebbek mint a felnőttek.

A ruxolitinib az állatkísérletekben csökkentette a magzati testtömeget és növelte a poszt‑implantációs veszteséget. Patkányoknál és nyulaknál nem volt teratogén hatásra utaló bizonyíték. Ugyanakkor a legmagasabb klinikai dózishoz viszonyított expozíciós határok alacsonyak voltak, és ezért az eredmények az emberekre vonatkozóan korlátozott relevanciával bírnak. A fertilitásra gyakorolt hatást nem észleltek. Egy, a pre‑ és posztnatális fejlődést értékelő vizsgálatban kissé megnyúlt gesztációs periódust, az implantációs helyek számának csökkenését és a megszületett kölykök számának csökkenését észlelték. A kölyköknél alacsonyabb átlagos kezdeti testtömeget és az átlagos testtömeg‑növekedés rövid ideig tartó csökkenését észlelték. Szoptató patkányoknál a ruxolitinib és/vagy annak metabolitjai kiválasztódtak a tejbe, ezek koncentrációja 13‑szor magasabb volt a tejben, mint az anyai plazmakoncentráció. A ruxolitinib nem volt sem mutagén, sem klasztogén. A ruxolitinib a Tg.rasH2 transzgénikus egér‑modellben nem volt karcinogén.

**6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

**6.1 Segédanyagok felsorolása**

mikrokristályos cellulóz

magnézium‑sztearát

vízmentes, kolloid, szilícium‑dioxid

A típusú karboximetil‑keményítő‑nátrium

povidon K30

hidroxipropilcellulóz 300‑600 cps

laktóz‑monohidrát

**6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

**6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

**6.4 Különleges tárolási előírások**

Legfeljebb 30 °C‑on tárolandó.

**6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

14 vagy 56 tablettát tartalmazó PVC/PE/PVDC/alumínium buborékcsomagolás vagy 168 (3 darab 56 tablettás csomag) tablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés vagy típus kerül kereskedelmi forgalomba.

**6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Írország

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

Jakavi 5 mg tabletta

EU/1/12/773/004‑006

Jakavi 10 mg tabletta

EU/1/12/773/014‑016

Jakavi 15 mg tabletta

EU/1/12/773/007‑009

Jakavi 20 mg tabletta

EU/1/12/773/010‑012

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012. augusztus 23.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2017. április 24.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Jakavi 5 mg/ml belsőleges oldat

**2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

5 mg ruxolitinibet tartalmaz (foszfát formájában) milliliterenként.

300 mg ruxolitinibet tartalmaz (foszfát formájában) tartályonként (60 ml belsőleges oldat).

Ismert hatású segédanyagok

150 mg propilén-glikolt, 1,2 mg metil-parahidroxi-benzoátot és 0,4 mg propil-parahidroxi-benzoátot tartalmaz milliliterenként (lásd 4.4 pont).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

**3. GYÓGYSZERFORMA**

Belsőleges oldat.

Tiszta, színtelen vagy halványsárga oldat, amelyben előfordulhatnak apró, színtelen részecskék vagy kismennyiségű üledék.

**4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

**4.1 Terápiás javallatok**

Graft versus host betegség (GvHD)

*Akut GvHD*

A Jakavi olyan, akut graft versus host betegségben szenvedő felnőttek és legalább 28 napos gyermekek és serdülők kezelésére javallott, akik nem megfelelően reagálnak a kortikoszteroidokra vagy egyéb szisztémás kezelésekre (lásd 5.1 pont).

*Krónikus GvHD*

A Jakavi olyan, krónikus graft versus host betegségben szenvedő felnőttek és legalább 6 hónapos gyermekek és serdülők kezelésére javallott, akik nem megfelelően reagálnak a kortikoszteroidokra vagy egyéb szisztémás kezelésekre (lásd 5.1 pont).

**4.2 Adagolás és alkalmazás**

A Jakavi‑kezelést kizárólag a daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában jártas orvosnak szabad elkezdenie.

A Jakavi‑kezelés elkezdése előtt teljes vérképvizsgálatot kell végezni, a kvalitatív vérképet is beleértve.

A teljes vérképet – a kvalitatív vérképet is beleértve – a Jakavi dózis stabilizálásáig 2–4 hetente, majd azt követően, amikor az klinikailag indokolt, ellenőrizni kell (lásd 4.4 pont).

Adagolás

*Kezdődózis*

A Jakavi javasolt kezdődózisa akut és krónikus graft versus host betegségben (GvHD) az életkortól függ (lásd 1. és 2. táblázat):

**1. táblázat Akut graft versus host betegségben alkalmazandó kezdődózisok**

|  |  |
| --- | --- |
| **Korcsoport** | **Kezdődózis** |
| 12 évesek és idősebbek | naponta kétszer 10 mg (2 ml) | |
| 6 – < 12 évesek | naponta kétszer 5 mg (1 ml) | |
| 28 naposok – < 6 évesek | naponta kétszer 8 mg/m2, (lásd 3. táblázat) | |

**2. táblázat Krónikus graft versus host betegségben alkalmazandó kezdődózisok**

|  |  |
| --- | --- |
| **Korcsoport** | **Kezdődózis** |
| 12 évesek és idősebbek | naponta kétszer 10 mg (2 ml) |
| 6 – < 12 évesek | naponta kétszer 5 mg (1 ml) |
| 6 hónaposok – < 6 évesek | naponta kétszer 8 mg/m2, (lásd 3. táblázat) |

A GvHD esetén alkalmazott kezdődózis beadható tabletta gyógyszerforma alkalmazásával azoknak a betegeknek, akik képesek egészben lenyelni a tablettát, illetve belsőleges oldat is alkalmazható.

A 3. táblázatból leolvasható, mekkora térfogatú Jakavi‑t kell beadni naponta kétszer, ha 8 mg/m2 kezdődózist alkalmaznak 6 évesnél fiatalabb betegeknél.

**3. táblázat Naponta kétszer beadandó Jakavi belsőleges oldat (5 mg/ml) térfogata 8 mg/m2 kezdődózis alkalmazása esetén, 6 évesnél fiatalabb betegeknél**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Testfelület (BSA) (m2) | | Térfogat (ml) |
| Min. | Max. |  |
| 0,16 | 0,21 | 0,3 |
| 0,22 | 0,28 | 0,4 |
| 0,29 | 0,34 | 0,5 |
| 0,35 | 0,40 | 0,6 |
| 0,41 | 0,46 | 0,7 |
| 0,47 | 0,53 | 0,8 |
| 0,54 | 0,59 | 0.9 |
| 0,60 | 0,65 | 1,0 |
| 0,66 | 0,71 | 1,1 |
| 0,72 | 0,78 | 1,2 |
| 0,79 | 0,84 | 1,3 |
| 0,85 | 0,90 | 1,4 |
| 0,91 | 0,96 | 1,5 |
| 0,97 | 1,03 | 1,6 |
| 1,04 | 1,09 | 1,7 |
| 1,10 | 1,15 | 1,8 |

A Jakavi a kortikoszteroidokkal és/vagy kalcineurin-inhibitorokkal (CNI) végzett kezelés mellett is alkalmazható.

*Dózismódosítás*

A dózisokat a hatásosság és a biztonságosság alapján lehet titrálni.

A szokásos támogató kezelés után – beleértve a növekedési faktorokat, fertőzés elleni kezeléseket és vérátömlesztéseket – a dózis csökkentése, valamint a kezelés átmeneti megszakítása válhat szükségessé azoknál a GvHD‑ben szenvedő betegeknél, akiknél thrombocytopenia, neutropenia vagy emelkedett összbilirubinszint alakul ki. A GvHD-s betegek számára javasolt dózist megközelítőleg 50%‑kal kell csökkenteni, és naponta kétszer adni. A Jakavi csökkentett dózisát sem toleráló betegek kezelését meg kell szakítani. Az adagolásra vonatkozó részletes ajánlásokat a 4. táblázat tartalmazza.

**4. táblázat Adagolási ajánlás ruxolitinib-terápia során thrombocytopeniával, neutropeniával vagy emelkedett összbilirubinszinttel érintett GvHD‑s betegek esetére**

|  |  |
| --- | --- |
| **Laboratóriumi paraméter** | **Adagolási ajánlás** |
| Vérlemezkeszám < 20 000/mm3 | Csökkenteni kell a Jakavi dózisát egy dózisszinttel. Ha a vérlemezkeszám visszatér ≥ 20 000/mm3‑re hét napon belül, a dózis visszaállítható az eredeti dózisszintre, egyéb esetben fenn kell tartani a csökkentett dózist. |
| Vérlemezkeszám < 15 000/mm3 | Fel kell függeszteni a Jakavi alkalmazását addig, amíg a vérlemezkeszám vissza nem tér ≥ 20 000/mm3‑re, majd újra kell kezdeni az alkalmazást egy alacsonyabb dózisszinten. |
| Abszolút neutrofilszám (absolute neutrophil count, ANC) ≥ 500/mm3 – < 750/mm3 | Csökkenteni kell a Jakavi dózisát egy dózisszinttel. Térjen vissza az eredeti dózisszintre, ha az ANC > 1000/mm3. |
| Abszolút neutrofilszám < 500/mm3 | Fel kell függeszteni a Jakavi alkalmazását addig, amíg az ANC vissza nem tér > 500/mm3‑re, majd újra kell kezdeni az alkalmazást egy alacsonyabb dózisszinten. Ha az ANC > 1000/mm3, az adagolás az eredeti dózisszinten folytatható. |
| Nem GvHD okozta emelkedett összbilirubinszint (a májat érintő GvHD nélkül) | > 3,0 – 5,0 × a normálérték felső határa (upper limit of normal, ULN): A Jakavi alkalmazását eggyel alacsonyabb dózisszinten kell folytatni, amíg az érték vissza nem tér az ULN legfeljebb 3,0‑szorosára. |
| > 5,0 – 10,0 × ULN: Fel kell függeszteni a Jakavi alkalmazását legfeljebb 14 napig, amíg az összbilirubinszint vissza nem tér az ULN legfeljebb 3,0‑szorosára. Ha az összbilirubinszint az ULN ≤ 3,0‑szorosa, az adagolás az aktuális dózissal folytatható. Ha 14 nap után sem csökken az ULN legfeljebb 3,0‑szorosára, eggyel alacsonyabb dózisszinten kell újrakezdeni a kezelést. |
| > 10,0 × ULN: Fel kell függeszteni a Jakavi alkalmazását addig, amíg az összbilirubinszint vissza nem tér az ULN legfeljebb 3,0‑szorosára, majd újra kell kezdeni az alkalmazást egy alacsonyabb dózisszinten. |
| GvHD okozta emelkedett összbilirubinszint (a májat érintő GvHD áll fenn) | > 3,0 × ULN: A Jakavi alkalmazását eggyel alacsonyabb dózisszinten kell folytatni, amíg az összbilirubinszint vissza nem tér az ULN legfeljebb 3,0‑szorosára. |

*A dózis módosítása erős CYP3A4‑inhibitorok vagy kettős CYP2C9/3A4-inhibitorok egyidejű alkalmazásakor*

Ha a ruxolitinibet erős CYP3A4‑inhibitorokkal vagy a CYP2C9 és CYP3A4 enzimek kettős inhibitoraival (pl. flukonazollal) együtt alkalmazzák, akkor a ruxolitinib egységnyi dózisát megközelítőleg 50%‑kal kell csökkenti, és naponta kétszer adni (lásd 4.4 és 4.5 pont). Kerülendő a ruxolitinib egyidejű alkalmazása napi 200 mg‑ot meghaladó dózisú flukonazollal.

*Különleges betegcsoportok*

*Vesekárosodás*

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél speciális dózismódosításra nincs szükség.

A súlyos vesekárosodásban (a creatinine clearance alacsonyabb mint 30 ml/perc) és GvHD‑ben szenvedő betegeknél a javasolt kezdődózist megközelítőleg 50%‑kal kell csökkenteni, és naponta kétszer adni. A betegeket a ruxolitinib‑kezelés ideje alatt a biztonságosság és hatásosság tekintetében gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).

Végstádiumú vesebetegségben (end-stage renal disease, ESRD) és GvHD‑ben szenvedő betegektől nem állnak rendelkezésre adatok.

*Májkárosodás*

A ruxolitinib dózisa a cytopenia kockázatának csökkentése érdekében titrálható.

A GvHD‑vel nem összefüggő, enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél 50%‑kal csökkenteni kell a ruxolitinib kezdődózisát (lásd 5.2 pont).

Azoknál a betegeknél, akiknél a májat érintő GvHD áll fenn és az összbilirubinszint az ULN > 3‑szorosára emelkedett, a toxicitás észlelése érdekében gyakrabban kell a vérképet ellenőrizni, valamint ajánlott a dózis egy dózisszinttel történő csökkentése (lásd 4.4 pont).

*Idősek (≥ 65 év)*

Nincs ajánlás a dózis további módosítására idős betegeknél.

*A kezelés leállítása*

Megfontolható a Jakavi dózisának fokozatos csökkentése a kezelésre reagáló betegeknél, a kortikoszteroid-kezelés abbahagyását követően. A Jakavi dózisának kéthavonkénti 50%‑os csökkentése javasolt. Amennyiben a GvHD jelei vagy tünetei kiújulnak a Jakavi dózisának fokozatos csökkentése során vagy azt követően, meg kell fontolni a kezelés ismételt fokozatos bevezetését.

Az alkalmazás módja

A Jakavi‑t szájon át kell szedni, étellel vagy anélkül.

Az első dózis beadása előtt ajánlott, hogy egy egészségügyi szakember beszélje meg a gondozóval, hogyan kell beadni a belsőleges oldat előírt napi dózisát.

Ajánlott, hogy a Jakavi dózisát a betegek naponta közel azonos időben vegyék be, a mellékelt többször használható szájfecskendő alkalmazásával.

Ha egy dózis kimaradt, a betegnek nem szabad egy külön dózist bevennie, csak a következő, előírt dózist kell bevennie.

A beteg ihat vizet a belsőleges oldat bevétele után, hogy biztosan lenyelje a gyógyszer teljes mennyiségét. Ha a beteg nem tud nyelni és orr-gyomorszondán vagy gyomorszondán keresztüli táplálásban részesül, a Jakavi belsőleges oldat 4 French méretű (vagy nagyobb), legfeljebb 125 cm hosszúságú orr-gyomor táplálószondán vagy gyomor táplálószondán keresztül is beadható. A belsőleges oldat beadása után a szondát haladéktalanul át kell öblíteni vízzel.

Az előkészítésre vonatkozó utasításokat a betegtájékoztató végén található használati utasítás ismerteti.

**4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Terhesség és szoptatás.

**4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Myelosuppressio

A Jakavi‑kezelés haematologiai gyógyszer mellékhatásokat, például thrombocytopeniát, anaemiát és neutropeniát okozhat. A Jakavi‑kezelés elkezdése előtt teljes vérképvizsgálatot kell végezni, a kvalitatív vérképet is beleértve.

A thrombocytopenia általában reverzibilis, és rendszerint a dózis csökkentésével vagy a Jakavi‑kezelés átmeneti felfüggesztésével uralható (lásd 4.2 és 4.8 pont). Ugyanakkor thrombocyta‑transzfúzióra is szükség lehet, ha az klinikailag indokolt.

Azoknál a betegeknél, akiknél anaemia alakul ki, vérátömlesztésre lehet szükség. Azoknál a betegeknél, akiknél anaemia alakul ki, a dózis módosítása vagy az adagolás megszakítása is mérlegelendő.

Az olyan betegeknél, akiknek a haemoglobinszintje a kezelés kezdetekor 10,0 g/dl alatt volt, nagyobb a kockázata a 8,0 g/dl alatti haemoglobinszintnek a kezelés alatt, mint azoknál a betegeknél, akiknek a kezdeti haemoglobinszintje magasabb volt (79,3% vs. 30,1%). Azon betegek esetében, akik kezdeti haemoglobinszintje 10,0 g/dl alatt volt, a haematologiai paraméterek és a Jakavi‑kezeléssel összefüggő gyógyszer mellékhatások jeleinek és tüneteinek gyakoribb monitorozása javasolt.

A neutropenia (az abszolút neutrophil‑szám < 500) általában reverzibilis volt és a Jakavi‑kezelés átmeneti felfüggesztésével uralható volt (lásd 4.2 és 4.8 pont).

A teljes vérkép ellenőrzése szükséges, ahogy az klinikailag indokolt, és a dózist szükség szerint módosítani kell (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Fertőzések

A Jakavi‑val kezelt betegeknél súlyos bakteriális, mycobacteriumok okozta, gomba‑, vírus‑ és egyéb opportunista fertőzések fordultak elő. A betegeknél fel kell mérni a súlyos fertőzések kialakulásának kockázatát. Az orvosoknak a Jakavi‑t kapó betegeknél figyelniük kell a fertőzés okozta jeleket és tüneteket, és azonnal megfelelő kezelést kell kezdeniük. A Jakavi‑kezelést az aktív, súlyos fertőzések megszűnéséig nem szabad elkezdeni.

A Jakavi‑t kapó betegeknél tuberculosisról számoltak be. A kezelés elkezdése előtt a helyi ajánlásokkal összhangban vizsgálni kell az aktív és inaktív (latens) tuberculosis fennállását. Ebbe beletartozik az anamnézis, a lehetséges korábbi tuberculosisos kontaktok és/vagy a megfelelő szűrés, mint például a mellkasröntgen, a tuberculin próba és/vagy szükség esetén a gamma‑interferon felszabadulás vizsgálata. A gyógyszert felíró orvosoknak nem szabad elfeledkezniük a tuberculin bőrpróba fals negatív eredményének kockázatáról, különösen a súlyos betegségben szenvedő vagy legyengült immunrendszerű betegeknél.

A Jakavi‑t szedő, krónikus HBV‑fertőzésben szenvedő betegeknél a hepatitis B vírusterhelés (HBV DNS‑titer) emelkedéséről számoltak be, alanin‑aminotranszferáz‑ és glutamát-oxálacetát-transzaminázszint emelkedéssel, vagy anélkül. A Jakavi‑kezelés megkezdése előtt javasolt HBV‑szűrést végezni. A krónikus HBV‑fertőzésben szenvedő betegeket a klinikai irányelvek szerint kell kezelni és monitorozni.

Herpes zoster

Az orvosoknak tájékoztatniuk kell a betegeket a herpes zoster okozta korai jelekről és tünetekről, és azt kell tanácsolniuk, hogy forduljanak orvoshoz, hogy a kezelést a lehető legkorábban el lehessen kezdeni.

Progresszív multifokális leukoencephalopathia

Progresszív multifokális leukoencephalopathiát (PML) jelentettek Jakavi‑kezelés mellett. A kezelőorvosnak különösen figyelnie kell a PML‑re utaló tünetekre, amit a betegek nem vehetnek észre: (pl.: kognitív, neurológiai vagy pszichiátriai tünetek vagy jelek). A betegeket monitorozni kell ezek közül bármilyen, új vagy súlyosbodó, tünet vagy jel észlelése érdekében, és ha hasonló tünetek/jelek előfordulnak, neurológushoz történő utalás, és a PML megfelelő diagnosztikai vizsgálatainak elvégzése mérlegelendő. Amennyiben a PML kialakulása feltételezhető, a további adagolást fel kell függeszteni, amíg a PML‑t ki nem zárják.

Lipid eltérések/lipidszint‑emelkedés

A Jakavi‑kezelés a lipidparaméterek, köztük az összkoleszterin, nagy sűrűségű lipoprotein (HDL) koleszterin, kis sűrűségű lipoprotein (LDL) koleszterin és triglyceridek szintjének emelkedésével jár. A lipidszintek monitorozása, és a dyslipidaemia klinikai irányelvek szerinti kezelése javasolt.

Jelentős cardiovascularis nemkívánatos események (major adverse cardiac events, MACE)

A tofacitinib (egy másik JAK-gátló) egy nagy, randomizált, aktív kontrollos vizsgálatában 50 éves korú és annál idősebb, legalább egy további cardiovascularis kockázati tényezővel érintett rheumatoid arthritises betegeknél nagyobb arányban észleltek MACE‑ket – ezek alatt a cardiovascularis halálozást, a nem halálos myocardialis infarctust (MI) és a nem halálos stroke‑ot értve – tofacitinib esetén, mint tumornekrózis-faktor- (TNF) gátlók esetén.

Beszámoltak jelentős cardiovascularis nemkívánatos eseményekről (MACE) Jakavi‑t kapó betegeknél. A Jakavi-kezelés megkezdése vagy folytatása előtt mérlegelni kell az adott beteg esetében az előnyöket és kockázatokat, különös tekintettel a 65 éves és idősebb betegekre, jelenleg dohányzó vagy korábban hosszú ideig dohányzó betegekre, valamint azokra, akiknek anamnézisében atheroscleroticus cardiovascularis betegség szerepel, vagy egyéb cardiovascularis kockázati tényezőkkel érintett betegekre.

Thrombosis

A tofacitinib (egy másik JAK-gátló) egy nagy, randomizált, aktív kontrollos vizsgálatában 50 éves korú és annál idősebb, legalább egy további cardiovascularis kockázati tényezővel érintett rheumatoid arthritises betegeknél dózisfüggően nagyobb arányban észleltek vénás thromboemboliás eseményeket (VTE) – beleértve a mélyvénás thrombosist (MVT) és a pulmonalis embolisatiót (PE) – tofacitinib esetén, mint TNF-gátlók esetén.

Beszámoltak mélyvénás thrombosis (DVT) és tüdőembolia (PE) eseményekről Jakavi‑t kapó betegeknél. Klinikai vizsgálatok során Jakavi‑val kezelt, MF‑ben és PV‑ben szenvedő betegek körében a thromboemboliás események aránya hasonló volt a Jakavi‑val és a kontrollal kezelt betegeknél.

A Jakavi-kezelés megkezdése vagy folytatása előtt mérlegelni kell az adott beteg esetében az előnyöket és kockázatokat, különös tekintettel a cardiovascularis kockázati tényezőkkel érintett betegekre (lásd még 4.4 pont: „Jelentős cardiovascularis nemkívánatos események (major adverse cardiac events, MACE)”).

A thrombosis tüneteit mutató betegeket haladéktalanul ki kell vizsgálni és megfelelő kezelésben kell részesíteni.

Második primer malignitások

A tofacitinib (egy másik JAK-gátló) egy nagy, randomizált, aktív kontrollos vizsgálatában 50 éves korú és annál idősebb, legalább egy további cardiovascularis kockázati tényezővel rendelkező rheumatoid arthritises betegeknél nagyobb arányban észleltek malignitásokat – különös tekintettel a tüdőrákra, a lymphomára és a nem melanoma típusú bőrrákra (non-melanoma skin cancer, NMSC) – tofacitinib esetén, mint TNF-gátlók esetén.

Lymphoma és egyéb malignus betegségek előfordulásáról számoltak be JAK-gátlókat, például Jakavi‑t kapó betegeknél.

A ruxolitinibbel kezelt betegeknél nem melanoma típusú bőrrákokról számoltak be, beleértve a basalsejtes, a pikkelysejtes és a Merkel‑sejtes carcinomát is. Azoknál a betegeknél, akiknél emelkedett a bőrrák kockázata, a bőr rendszeres vizsgálata javasolt.

Különleges betegcsoportok

*Vesekárosodás*

Súlyos vesekárosodásban szenvedő, GvHD‑s betegeknél körülbelül 50%‑kal csökkenteni kell a Jakavi kezdődózisát (lásd 4.2 és 5.2 pont).

*Májkárosodás*

A GvHD‑vel nem összefüggő májkárosodásban GvHD‑ben szenvedő betegeknél körülbelül 50%‑kal csökkenteni kell a Jakavi kezdődózisát (lásd 4.2 és 5.2 pont).

A májkárosodással diagnosztizált betegeknél, amíg ruxolitinib‑kezelést kapnak, a kezelés elkezdése után az első 6 hétben legalább 1‑2 hetente teljes vérképvizsgálatot kell végezni, a kvalitatív vérképet is beleértve, majd a májfunkciójuk és a vérképük stabilizálódását követően, ahogy az klinikailag indokolt.

Kölcsönhatások

Ha a Jakavi‑t erős CYP3A4‑inhibitorokkal vagy a CYP2C9 és CYP3A4 enzimek kettős inhibitoraival (pl. flukonazollal) együtt alkalmazzák, akkor a Jakavi egységnyi dózisát megközelítőleg 50%‑kal kell csökkenti, és naponta kétszer adni (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Erős CYP3A4‑inhibitorok vagy a CYP2C9 és CYP3A4 enzimek kettős inhibitorai egyidejű alkalmazása esetén a haematologiai paraméterek és a ruxolitinibbel összefüggő mellékhatások okozta klinikai jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében a beteg állapotának gyakoribb (pl. heti kétszeri) monitorozása javasolt.

A cytoreductiv terápiák Jakavi‑val történő együttes alkalmazása kezelhető cypoteniákkal járt együtt (a cytopeniák esetén szükséges dózismódosításokért lásd a 4.2 pontot).

Ismert hatású segédanyagok

*Propilén-glikol*

Ez a gyógyszer 150 mg propilén-glikolt tartalmaz milliliterenként.

Az alkohol-dehidrogenáz bármely szubsztrátjával, pl. etanollal történő egyidejű alkalmazás súlyos mellékhatásokat okozhat 5 éven aluli gyermekeknél.

*Parahidroxi-benzoát*

Ez a gyógyszer metil-parahidroxi-benzoátot és propil-parahidroxi-benzoátot tartalmaz, amelyek allergiás reakciókat okozhatnak (amelyek esetleg csak később jelentkeznek).

**4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók**

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

A ruxolitinib a CYP3A4 és a CYP2C9 által katalizált metabolizmuson keresztül eliminálódik. Ezért az ezeket az enzimeket gátló gyógyszerek emelkedett ruxolitinib‑expozíciót idézhetnek elő.

A ruxolitinib dózis csökkentését eredményező kölcsönhatások

*CYP3A4‑inhibitorok*

*Erős CYP3A4‑inhibitorok (a teljesség igénye nélkül például boceprevir, klaritromicin, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, ritonavir, mibefradil, nefazodon, nelfinavir, pozakonazol, szakvinavir, telaprevir, telitromicin, vorikonazol)*

Egészséges alanyoknál a ruxolitinib (10 mg‑os egyszeri dózis) és egy erős CYP3A4‑inhibitor, a ketokonazol egyidejű alkalmazása 33%‑kal magasabb ruxolitinib Cmax‑ és 91%‑kal magasabb AUC‑értékeket eredményezett, mint a ruxolitinib önmagában történő alkalmazása. Ketokonazol egyidejű alkalmazása mellett a felezési idő 3,7 óráról 6,0 órára nyúlt meg.

Ha a ruxolitinibet erős CYP3A4‑inhibitorokkal együtt alkalmazzák, akkor a ruxolitinib egységnyi dózisát megközelítőleg 50%‑kal kell csökkenti, és naponta kétszer adni.

A betegeknél gondosan monitorozni kell (pl. hetente kétszer) a cytopeniákat, és a dózist a biztonságosság és hatásosság alapján kell titrálni (lásd 4.2 pont).

*Kettős CYP2C9 és CYP3A4 inhibitorok*

Egészséges önkénteseknél egy, a CYP2C9 és CYP3A4 enzimeket egyaránt gátló, kettős inhibitor, a flukonazol ruxolitinibbel (10 mg‑os egyszeri dózis) történő együttes alkalmazása a ruxolitinib Cmax értékét 47%-kal, illetve az AUC-értékét 232%‑kal növelte a ruxolitinib önmagában történő alkalmazásához képest.

A CYP2C9 és CYP3A4 enzimeket egyaránt gátló, kettős inhibitor gyógyszerek (pl. flukonazol) alkalmazásakor a dózis 50%‑os csökkentését mérlegelni kell. Kerülendő a ruxolitinib egyidejű alkalmazása napi 200 mg‑ot meghaladó dózisú flukonazollal.

Enziminduktorok

*CYP3A4‑induktorok (a teljesség igénye nélkül például avaszimib, karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin, rifabutin, rifampin (rifampicin), közönséges orbáncfű (Hypericum perforatum))*

A betegeket gondosan monitorozni kell, és a dózist a biztonságosság és hatásosság alapján kell titrálni (lásd 4.2 pont).

Egészséges alanyoknak a potens CYP3A4‑induktor rifampicin (600 mg‑os napi dózis 10 napig) után ruxolitinibet (50 mg‑os egyszeri dózis) adva a ruxolitinib AUC 70%‑kal volt alacsonyabb, mint a ruxolitinib önmagában történő alkalmazása után. A ruxolitinib aktív metabolitjainak expozíciója változatlan volt. Összességében a ruxolitinib farmakodinámiás aktivitása hasonló volt, ami arra utal, hogy a CYP3A4‑indukció minimális farmakodinámiás hatást eredményezett. Ugyanakkor ez összefüggésben lehet az Emax‑hoz közeli farmakodinámiás hatásokat eredményező, magas ruxolitinib‑dózissal. Lehet, hogy egy erős enziminduktorral végzett kezelés elkezdésekor az adott betegnél a ruxolitinib dózisának emelése szükséges.

A ruxolitinibet érintő, további mérlegelendő kölcsönhatások

*Enyhe vagy közepesen erős CYP3A4‑inhibitorok (a teljesség igénye nélkül például ciprofloxacin, eritromicin, amprenavir, atazanavir, diltiazem, cimetidin)*

Egészséges alanyoknál a ruxolitinib (10 mg‑os egyszeri dózis) és naponta kétszer 500 mg eritromicin 4 napig történő egyidejű alkalmazása 8%‑kal magasabb ruxolitinib Cmax‑ és 27%‑kal magasabb AUC‑értékeket eredményezett, mint a ruxolitinib önmagában történő alkalmazása.

Nem javasolt a dózis módosítása, ha a ruxolitinibet enyhe vagy közepesen erős CYP3A4‑inhibitorokkal (pl. eritromicin) alkalmazzák egyidejűleg. Ugyanakkor egy közepesen erős CYP3A4‑inhibitorral végzett kezelés elkezdésekor a betegeknél gondosan monitorozni kell a cytopeniákat.

A ruxolitinib más gyógyszerekre gyakorolt hatása

*A P‑glikoprotein vagy más transzporterek által transzportált hatóanyagok*

A ruxolitinib gátolhatja a bélben a P‑glikoproteint és az emlőrák rezisztencia proteint (BCRP). Ez az előbbi transzporterek szubsztrátjainak fokozott szisztémás expozícióját eredményezheti, ilyen például a dabigatrán‑etexilát, ciklosporin, rozuvasztatin és potenciálisan a digoxin. Az érintett hatóanyagok terápiás gyógyszermonitorozása vagy klinikai monitorozása javasolt.

Lehet, hogy a P‑gp és a BCRP bélben történő gátlása minimálisra csökkenthető, ha az alkalmazások között eltelt idő a lehető leghosszabb.

Egy egészségesekkel végzett vizsgálat szerint a ruxolitinib nem gátolja a CYP3A4 szubsztrát orálisa adott midazolám metabolizmusát. Ezért ruxolitinibbel való kombináció esetén nem várható megnövekedett CYP3A4 szubsztrát-expozíció. Egy másik, egészségesekkel végzett vizsgálat szerint a ruxolitinib nem befolyásolja az etinilösztradiol és levonorgesztrel tartalmú orális fogamzásgátlók farmakokinetikáját. Ezért nem várható, hogy ezen kombináció fogamzásgátló hatása ruxolitinibbel való együttes adáskor sérülne.

**4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

Terhesség

A Jakavi terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok.

Állatkísérletek kimutatták, hogy a ruxolitinib embryotoxicus és foetotoxicus. Patkányoknál és nyulaknál nem észleltek teratogenitást. Ugyanakkor a legmagasabb klinikai dózishoz viszonyított expozíciós határok alacsonyak voltak, és ezért az eredmények az emberekre vonatkozóan korlátozott relevanciával bírnak (lásd 5.3 pont). Embernél a potenciális kockázat nem ismert. A Jakavi alkalmazása elővigyázatosságból ellenjavallt a terhesség alatt (lásd 4.3 pont).

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás

A fogamzóképes nőknek a Jakavi‑kezelés alatt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. Ha a Jakavi‑kezelés alatt a beteg terhes lesz, egyénileg kell elvégezni az előny/kockázat arány elemzését, és gondosan meg kell tárgyalni a magzatot érintő potenciális kockázatokat (lásd 5.3 pont).

Szoptatás

A Jakavi‑t tilos a szoptatás alatt alkalmazni (lásd 4.3 pont), és ezért a kezelés elkezdésekor a szoptatást abba kell hagyni. Nem ismert, hogy a ruxolitinib és/vagy annak metabolitjai kiválasztódnak‑e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakodinámiás / toxikológiai adatok a ruxolitinib és metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe (lásd 5.3 pont).

Termékenység

A ruxolitinib fertilitásra gyakorolt hatását illetően nincs humán adat. Állatkísérletekben nem észleltek a fertilitásra gyakorolt hatást.

**4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Jakavi‑nak nincs vagy csak elhanyagolható mértékű szedatív hatása van. Ugyanakkor a Jakavi bevétele után szédülést tapasztaló betegeknek tartózkodniuk kell a gépjárművezetéstől vagy a gépek kezelésétől.

**4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

A biztonságossági profil összefoglalása

*Akut GvHD*

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a REACH2 vizsgálatban (felnőtt- és serdülőkorú betegeknél) a thrombocytopenia, az anaemia, a neutropenia, az emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint és az emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint voltak. A gyermek- és serdülőkorú betegek körében leggyakrabban jelentett mellékhatások (serdülők esetében a REACH2, gyermekek esetében a REACH4 vizsgálat alapján) a következők voltak: anaemia, neutropenia, emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint, hypercholesterinaemia és thrombocytopenia.

A REACH2 vizsgálatban (felnőtt- és serdülőkorú betegeknél), illetve a gyermek- és serdülőkorú betegek körében (REACH2 és REACH4 vizsgálat) a hematológiai laborértékeltérés mellékhatások a thrombocytopenia (85,2%, illetve 55,1%), az anaemia (75,0%, illetve 70,8%) és a neutropenia (65,1%, illetve 70,0%) voltak. 3. súlyossági fokozatú anaemiát a REACH2 vizsgálatban résztvevő betegek 47,7%‑ánál, és a gyermek- és serdülőkorú betegek csoportjának 45,8%-ánál jelentettek. 3. fokozatú thrombocytopeniáról a betegek 31,3%‑ánál, 4. fokozatúról pedig 47,7%‑ánál számoltak be a REACH2 vizsgálatban, továbbá a gyermek- és serdülőkorú betegeknél ezek az értékek 14,6%és 22,4% voltak. 3. fokozatú neutropeniáról a betegek 17,9%‑ánál, 4. fokozatú neutropeniáról pedig a betegek 20,6%‑ánál számoltak be a REACH2 vizsgálatban, ezek az értékek gyermek- és serdülőkorú betegek körében 32,0% és 22,0% voltak.

A leggyakoribb, nem hematológiai mellékhatások a következők voltak a REACH2 vizsgálatban (felnőtt- és serdülőkorú betegeknél), illetve a gyermek- és serdülőkorú betegek körében (REACH2 és REACH4 vizsgálat): citomegalovírus- (CMV) fertőzés (32,3%, illetve 31,4%), sepsis (25,4%, illetve 9,8%) és húgyúti fertőzések (17,9%, illetve 9,8%), hypertonia (13,4% és 17,6%) és hányinger (16,4%, illetve 3,9%).

A leggyakoribb, nem hematológiai laborértékeltérés mellékhatás a következő volt a REACH2 vizsgálatban (felnőtt- és serdülőkorú betegeknél), illetve a gyermek- és serdülőkorú betegek körében (REACH2 és REACH4 vizsgálat): emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint (54,9%, illetve 63,3%), emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint (52,3%, illetve 50,0%) és hypercholesterinaemia (49,2%, illetve 61,2%). Többségük 1. és 2. fokozatú volt, azonban a glutamát-piruvát-transzaminázszint 3. fokozatú emelkedéséről is beszámoltak a betegek 17,6%‑ánál a REACH2 vizsgálatban, illetve a betegek 27,3%‑ánál a gyermek- és serdülőkorú betegek körében.

A kezelés nemkívánatos események miatti abbahagyását – az ok-okozati összefüggéstől függetlenül – a betegek 29,4%‑ánál figyelték meg a REACH2 vizsgálatban, illetve a betegek 21,6%‑ánál a gyermek- és serdülőkorú betegek körében.

*Krónikus GvHD*

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a REACH3 vizsgálatban (felnőtt- és serdülőkorú betegeknél) az anaemia, a hypercholesterinaemia és az emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint voltak. A gyermek- és serdülőkorú betegek körében leggyakrabban jelentett mellékhatások (serdülők esetében a REACH3, gyermekek esetében a REACH5 vizsgálat alapján) a következők voltak: neutropenia, hypercholesterinaemia és emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint.

A hematológiai laborértékeltérés mellékhatások között szerepelt a REACH3 vizsgálatban (felnőtt- és serdülőkorú betegeknél), illetve a gyermek- és serdülőkorú betegek körében (REACH3 és REACH5 vizsgálat) az anaemia (68,6%, illetve 49,1%), a neutropenia (36,2%, illetve 59,3%) és a thrombocytopenia (34,4%, illetve 35,2%). 3. súlyossági fokozatú anaemiát a betegek 14,8%‑ánál jelentettek a REACH3 vizsgálatban, valamint a gyermek- és serdülőkorú betegek 17,0%-ánál. 3. fokozatú neutropeniáról a betegek 9,5%‑ánál, 4. fokozatúról pedig 6,7%‑ánál számoltak be a REACH3 vizsgálatban, a gyermek- és serdülőkorú betegek körében ezek az értékek 17,3% és 11,1%. 3. fokozatú thrombocytopeniáról a felnőtt- és serdülőkorú betegek 5,9%‑ánál, és 4. fokozatú thrombocytopeniáról pedig 10,7%‑ánál számoltak be a REACH3 vizsgálatban, a gyermek- és serdülőkorú betegek körében ezek az értékek 7,7% és 11,1%.

A leggyakoribb nem hematológiai mellékhatások a következők voltak a REACH3 vizsgálatban (felnőtt- és serdülőkorú betegeknél), illetve a gyermek- és serdülőkorú betegek körében (REACH3 és REACH5 vizsgálat), ebben a sorrendben: hypertonia (15,0%, illetve 14,5%) és fejfájás (10,2%, illetve 18,2%).

A leggyakoribb nem hematológiai laborértékeltérés mellékhatások a következők voltak a REACH3 vizsgálatban (felnőtt- és serdülőkorú betegeknél), illetve a gyermek- és serdülőkorú betegek körében (REACH3 és REACH5 vizsgálat): hypercholesterinaemia (52,3%, illetve 54,9%), emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint (52,2% és 45,5%) és emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint (43,1%, illetve 50,9%). Többségük 1. és 2. fokozatú volt, azonban gyermek- és serdülőkorú betegek körében beszámoltak 3. fokozatú laborérték-eltérésekről is, úgymint az emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint (14,9%) és az emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint (11,5%).

A kezelés nemkívánatos események miatti abbahagyását – az ok-okozati összefüggéstől függetlenül – a betegek 18,1%‑ánál figyelték meg a REACH3 vizsgálatban, valamint a betegek 14,5%-ánál figyelték meg gyermek- és serdülőkorú betegek körében.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A Jakavi biztonságosságát akut GvHD‑ben szenvedő betegek körében a REACH2 III. fázisú vizsgálatban és a REACH4, II. fázisú vizsgálatban értékelték. A REACH2 vizsgálatban végzett értékelésben 201, ≥ 12 éves beteg, köztük az eredetileg a Jakavi‑kezelésre randomizált betegek (n = 152), valamint a legjobb, rendelkezésre álló kezelést (BAT) kapó vizsgálati karról való átállás után Jakavi‑t kapó betegek (n = 49) adatait vették figyelembe. A medián expozíció – amelyen a mellékhatások gyakorisági kategóriái alapultak – 8,9 hét volt (tartomány: 0,3–66,1 hét). A ≥ 2 éves gyermek- és serdülőkorú betegek körében (6 beteg a REACH2 vizsgálatban és 45 beteg a REACH4 vizsgálatban) a medián expozíció 16,7 hét volt (tartomány: 1,1–48,9 hét).

A Jakavi biztonságosságát krónikus GvHD‑ben szenvedő betegek körében a REACH3 III. fázisú vizsgálatban és a REACH5, II. fázisú vizsgálatban értékelték. A REACH3 vizsgálatban végzett értékelésben 226, ≥ 12 éves beteg, köztük az eredetileg a Jakavi‑kezelésre randomizált betegek (n = 165), valamint a BAT‑ről való átállás után Jakavi‑t kapó betegek (n = 61) adatait vették figyelembe. A medián expozíció – amelyen a mellékhatások gyakorisági kategóriái alapultak – 41,4 hét volt (tartomány: 0,7–127,3 hét). A ≥ 2 éves gyermek- és serdülőkorú betegek körében (10 beteg a REACH3 vizsgálatban és 45 beteg a REACH5 vizsgálatban) a medián expozíció 57,1 hét volt (tartomány: 2,1–155,4 hét).

A klinikai vizsgálati programban a gyógyszer okozta mellékhatások súlyosságát a CTCAE beosztása alapján értékelték, melyben a definíció szerint 1. fokozat = enyhe, 2. fokozat = közepesen súlyos, 3. fokozat = súlyos, 4. fokozat = életveszélyes vagy rokkantságot okozó, 5. fokozat = halál.

A klinikai vizsgálatokban észlelt gyógyszer okozta mellékhatások akut és krónikus GvHD esetében (5. táblázat) MedDRA szervrendszeri kategóriánként vannak felsorolva. Az egyes szervrendszeri kategóriákon belül a gyógyszer okozta mellékhatások gyakoriság szerint vannak felsorolva, a leggyakoribb reakció az első. Emellett minden egyes, gyógyszer okozta mellékhatás esetén a megfelelő gyakorisági kategória az alábbi megegyezés szerint kerül megadásra: nagyon gyakori (≥ 1/10), gyakori (≥ 1/100 – < 1/10), nem gyakori (≥ 1/1000 – < 1/100), ritka (≥ 1/10 000 – < 1/1000), nagyon ritka (< 1/10 000), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésekre álló adatokból nem állapítható meg).

**5. táblázat A GvHD klinikai vizsgálataiban jelentett mellékhatások gyakorisági kategóriája**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Akut GvHD (REACH2)** | **Akut GvHD (gyermekek és serdülők)** | **Krónikus GvHD (REACH3)** | **Krónikus GvHD (gyermekek és serdülők)** |
| **Mellékhatás** | **Gyakorisági kategória** | **Gyakorisági kategória** | **Gyakorisági kategória** | **Gyakorisági kategória** |
| **Fertőző betegségek és parazitafertőzések** | | | | |
| CMV-fertőzések | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori | Gyakori | Gyakori |
| CTCAE3 ≥ 3. fokozat | Nagyon gyakori | Gyakori | Gyakori | NÉ5 |
| Sepsis | Nagyon gyakori | Gyakori | -6 | -6 |
| CTCAE ≥ 3. fokozat | Nagyon gyakori | Gyakori | -6 | -6 |
| Húgyúti fertőzések | Nagyon gyakori | Gyakori | Nagyon gyakori | Gyakori |
| CTCAE ≥ 3. fokozat | Nagyon gyakori | Gyakori | Gyakori | Gyakori |
| BK-vírusfertőzések | -6 | -6 | Gyakori | Gyakori |
| CTCAE ≥ 3. fokozat | -6 | -6 | Nem gyakori | NÉ5 |
| **Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek** | | | | |
| Thrombocytopenia1 | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori |
| CTCAE 3. fokozat | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori | Gyakori | Gyakori |
| CTCAE 4. fokozat | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori |
| Anaemia1 | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori |
| CTCAE 3. fokozat | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori |
| Neutropenia1 | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori |
| CTCAE 3. fokozat | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori | Gyakori | Nagyon gyakori |
| CTCAE 4. fokozat | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori | Gyakori | Nagyon gyakori |
| Pancytopenia1,2 | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori | -6 | -6 |
| **Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek** | | | | |
| Hypercholesterinaemia1 | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori |
| CTCAE 3. fokozat | Gyakori | NÉ5 | Gyakori | Gyakori |
| CTCAE 4. fokozat | Gyakori | NÉ5 | Nem gyakori | Gyakori |
| Testtömeg-növekedés | -6 | -6 | Gyakori | Gyakori |
| CTCAE ≥3. fokozat | -6 | -6 | NÉ5 | Gyakori |
| **Idegrendszeri betegségek és tünetek** | | | | |
| Fejfájás | Gyakori | Gyakori | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori |
| CTCAE ≥ 3. fokozat | Nem gyakori | NÉ5 | Gyakori | Gyakori |
| **Érbetegségek és tünetek** | | | | |
| Hypertonia | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori |
| CTCAE ≥ 3. fokozat | Gyakori | Nagyon gyakori | Gyakori | Gyakori |
| **Emésztőrendszeri betegségek és tünetek** | | | | |
| Emelkedett lipázszint1 | -6 | -6 | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori |
| CTCAE 3. fokozat | -6 | -6 | Gyakori | Gyakori |
| CTCAE 4. fokozat | -6 | -6 | Nem gyakori | Gyakori |
| Emelkedett amilázszint1 | -6 | -6 | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori |
| CTCAE 3. fokozat | -6 | -6 | Gyakori | Gyakori |
| CTCAE 4. fokozat | -6 | -6 | Gyakori | NÉ5 |
| Hányinger | Nagyon gyakori | Gyakori | -6 | -6 |
| CTCAE ≥ 3. fokozat | Nem gyakori | NÉ5 | -6 | -6 |
| Székrekedés | -6 | -6 | Gyakori | Gyakori |
| CTCAE ≥ 3. fokozat | -6 | -6 | NÉ5 | NÉ5 |
| **Máj- és epebetegségek, illetve tünetek** | | | | |
| Emelkedett alanin-aminotranszferázszint1 | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori |
| CTCAE 3. fokozat | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori | Gyakori | Nagyon gyakori |
| CTCAE 4. fokozat | Gyakori | NÉ5 | Nem gyakori | Gyakori |
| Emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint1 | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori |
| CTCAE 3. fokozat | Gyakori | Gyakori | Gyakori | Nagyon gyakori |
| CTCAE 4. fokozat | NÉ5 | NÉ5 | Nem gyakori | NÉ5 |
| **A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei** | | | | |
| Emelkedett kreatin-foszfokinázszint a vérben1 | -6 | -6 | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori |
| CTCAE 3. fokozat | -6 | -6 | Gyakori | NÉ5 |
| CTCAE 4. fokozat | -6 | -6 | Gyakori | NÉ5 |
| **Vese- és húgyúti betegségek és tünetek** | | | | |
| A vér emelkedett kreatininszintje1 | -6 | -6 | Nagyon gyakori | Gyakori |
| CTCAE 3. fokozat | -6 | -6 | Gyakori | NÉ5 |
| CTCAE 4. fokozat | -6 | -6 | NÉ5 | NÉ5 |
| 1 A gyakoriság a laboratóriumi értékek kiindulási értékhez képest újonnan fellépő vagy rosszabbodó eltérésein alapul.  2 A pancytopenia meghatározása: a hemoglobin szintje < 100 g/l, a vérlemezkeszám < 100 × 109/l, valamint a neutrofilszám < 1,5 × 109/l (vagy 2. súlyossági fokú alacsony fehérvérsejtszám, ha a neutrofilszám nem ismert) egyidejűleg, ugyanazon laboratóriumi vizsgálat eredményében.  3 CTCAE 4.03. verzió.  4 A legalább 3. fokozatú sepsisbe beletartozik 20 (10%) 5. fokozatú esemény a REACH2 vizsgálatban. Nem fordultak elő 5. fokozatú események a gyermekek és serdülők körében.  5 NÉ: nem értelmezhető, nem számoltak be esetekről  6 A „-” ebben az indikációban nem azonosított mellékhatást jelöl | | | | |

Kiválasztott mellékhatások leírása

*Anaemia*

Az akut GvHD III. fázisú vizsgálatában (REACH2) a betegek 75,0%-ánál számoltak be bármilyen fokozatú anaemiáról és a betegek 47,7%‑ánál számoltak be a CTCAE szerinti 3. fokozatú anaemiáról, míg a krónikus GvHD III. fázisú vizsgálatában (REACH3) a betegek 68,6%-ánál számoltak be bármilyen fokozatú anaemiáról és a betegek 14,8%‑ánál számoltak be a CTCAE szerinti 3. fokozatú anaemiáról. Az akut GvHD-s gyermek- és serdülőkorú betegek körében a betegek 70,8%-ánál számoltak be bármilyen fokozatú anaemiáról, míg 45,8%-ánál CTCAE szerinti 3. fokozatú anaemiáról, ezek az arányok a krónikus GvHD‑s gyermek- és serdülőkorú betegek körében 49,1% és 17,0% voltak.

*Thrombocytopenia*

Az akut GvHD III. fázisú vizsgálatában (REACH2) a betegek 31,3%‑ánál számoltak be 3. fokozatú, illetve 47,7%‑ánál számoltak be 4. fokozatú thrombocytopeniáról. A krónikus GvHD III. fázisú vizsgálatában (REACH3) ritkábban fordult elő 3. és 4. fokozatú thrombocytopenia (5,9% illetve 10,7%), mint akut GvHD esetében. A 3. fokozatú (14,6%) és a 4. fokozatú (22,4%) thrombocytopenia gyakorisága akut GvHD‑s gyermek- és serdülőkorú betegek esetében alacsonyabb volt, mint a REACH2 vizsgálatban. A krónikus GvHD‑s gyermek- és serdülőkorú betegeknél ritkábban fordult elő 3. és 4. fokozatú thrombocytopenia (7,7% illetve 11,1%), mint akut GvHD‑s gyermek- és serdülőkorú betegek esetében.

*Neutropenia*

Az akut GvHD III. fázisú vizsgálatában (REACH2) a betegek 17,9%‑ánál számoltak be 3. fokozatú, illetve 20,6%‑ánál számoltak be 4. fokozatú neutropeniáról. A krónikus GvHD III. fázisú vizsgálatában (REACH3) ritkábban fordult elő 3. és 4. fokozatú neutropenia (9,5% illetve 6,7%), mint akut GvHD esetében. Gyermek- és serdülőkorú betegeknél a 3., illetve a 4. fokozatú neutropenia gyakorisága 32,0%, illetve 22,0% volt akut GvHD esetében, és 17,3% és 11,1% volt krónikus GvHD esetében.

*Vérzés*

Az akut GvHD III. fázisú vizsgálatának (REACH2) összehasonlító szakaszában a ruxolitinibet kapó vizsgálati kar betegeinek 25,0%‑ánál, illetve a legjobb, rendelkezésre álló kezelést kapó vizsgálati kar betegeinek 22,0%‑ánál számoltak be vérzéses eseményekről. A vérzéses események alcsoportjai általánosságban hasonlóak voltak a kezelési karokon: véraláfutással kapcsolatos események (5,9% a ruxolitinibet és 6,7% a legjobb, rendelkezésre álló kezelést kapó vizsgálati karon), gastrointestinalis események (9,2%, illetve 6,7%) és egyéb vérzéses események (13,2%, illetve 10,7%). Intracranialis vérzéssel járó eseményeket a legjobb, rendelkezésre álló kezelést kapó betegek 0,7%‑ánál, a ruxolitinibet kapó vizsgálati karon pedig egyetlen betegnél sem jelentettek. Gyermek- és serdülőkorú betegeknél a vérzéses események gyakorisága 23,5% volt. A betegek ≥ 5%‑ánál jelentett események a haemorrhagiás cystitis és az epistaxis voltak (5,9% mindkettő esetében). Nem számoltak be intracranialis vérzéssel járó eseményekről gyermek- és serdülőkorú betegeknél.

A krónikus GvHD III. fázisú vizsgálatának (REACH3) összehasonlító szakaszában a ruxolitinibet kapó vizsgálati kar betegeinek 11,5%‑ánál, illetve a legjobb, rendelkezésre álló kezelést kapó vizsgálati kar betegeinek 14,6%‑ánál számoltak be vérzéses eseményekről. A vérzéses események alcsoportjai általánosságban hasonlóak voltak a kezelési karokon: véraláfutással kapcsolatos események (4,2% a ruxolitinibet és 2,5% a legjobb, rendelkezésre álló kezelést kapó vizsgálati karon), gastrointestinalis események (1,2%, illetve 3,2%) és egyéb vérzéses események (6,7% ,illetve 10,1%). Gyermek- és serdülőkorú betegeknél a vérzéses események gyakorisága 9,1% volt. A következő eseményekről számoltak be: epistaxis, haematochesia, haematoma, beavatkozást követő vérzés és bőrvérzés (1,8% valamennyi esetében). Krónikus GvHD-s betegeknél nem számoltak be intracranialis vérzéssel járó eseményekről.

*Fertőzések*

Az akut GvHD III. fázisú vizsgálatában (REACH2), az *összehasonlító szakasz* során a ruxolitinibet kapó vizsgálati kar betegeinek 9,9%‑ánál számoltak be húgyúti fertőzésekről (≥ 3. fokozatúról 3,3%‑uknál), míg a BAT‑t kapó vizsgálati kar betegeinél ennek aránya 10,7% volt (≥ 3. fokozatú: 6,0%). A ruxolitinibet kapó vizsgálati kar betegeinek 28,3%‑ánál számoltak be CMV-fertőzésekről (≥ 3. fokozatúról 9,3%‑uknál), míg a BAT‑t kapó vizsgálati kar betegeinél ennek aránya 24,0% volt (≥ 3. fokozatú: 10,0%). A ruxolitinibet kapó vizsgálati kar betegeinek 12,5%‑ánál számoltak be sepsises eseményekről (≥ 3. fokozatúról 11,1%‑uknál), míg a BAT‑t kapó vizsgálati kar betegeinél ennek aránya 8,7% volt (≥ 3. fokozatú: 6,0%). BK-vírusfertőzést csak a ruxolitinibet alkalmazó vizsgálati karon jelentettek 3 betegnél; az esetek egyike volt 3. fokozatú. A ruxolitinibet kapó betegek *kiterjesztett követése* során a betegek 17,9%‑ánál számoltak be húgyúti fertőzésekről (≥ 3. fokozatúról 6,5%‑uknál), CMV-fertőzéseket pedig 32,3%-uknál jelentettek (≥ 3. fokozatú: 11,4%). Nagyon kevés betegnél tapasztaltak szervi érintettséggel járó CMV-fertőzést; bármilyen súlyosságú CMV okozta colitisről négy, CMV okozta enteritisről kettő, CMV okozta gastrointestinalis fertőzésről pedig egy betegnél számoltak be. A betegek 25,4%‑ánál számoltak be sepsises eseményekről, a septicus sokkot is beleértve (≥ 3. fokozatúról 21,9%‑uknál). Húgyúti fertőzés és sepsis eseményekről ritkábban számoltak be akut GvHD‑s gyermekkorú betegeknél (9,8% mindkettő esetében), mint felnőtt- és serdülőkorú betegeknél. CMV-fertőzésről a gyermek- és serdülőkorú betegek 31,4%‑ánál számoltak be (3. fokozatú: 5,9%).

A krónikus GvHD III. fázisú vizsgálatában (REACH3), az *összehasonlító szakasz* során a ruxolitinibet kapó vizsgálati kar betegeinek 8,5%‑ánál számoltak be húgyúti fertőzésekről (≥ 3. fokozatúról 1,2%‑uknál), míg a BAT‑t kapó vizsgálati kar betegeinél ennek aránya 6,3% volt (≥ 3. fokozatú: 1,3%). A ruxolitinibet kapó vizsgálati kar betegeinek 5,5%‑ánál számoltak be BK-vírusfertőzésről (≥ 3. fokozatúról 11,1%‑uknál), míg a BAT‑t kapó vizsgálati kar betegeinél ennek aránya 1,3% volt. A ruxolitinibet kapó vizsgálati kar betegeinek 9,1%‑ánál számoltak be CMV-fertőzésekről (≥ 3. fokozatúról 1,8%‑uknál), míg a BAT‑t kapó vizsgálati kar betegeinél ennek aránya 10,8% volt (≥ 3. fokozatú: 1,9%). A ruxolitinibet kapó vizsgálati kar betegeinek 2,4%‑ánál számoltak be sepsises eseményekről (≥ 3. fokozatúról 2,4%‑uknál), míg a BAT‑t kapó vizsgálati kar betegeinél ennek aránya 6,3% volt (≥ 3. fokozatú: 5,7%). A ruxolitinibet kapó betegek *kiterjesztett követése* során 9,3%‑uknál számoltak be húgyúti fertőzésekről (≥ 3. fokozatúról 1,3%‑uknál), BK-vírusfertőzéseket pedig 4,9%‑uknál jelentettek (≥ 3. fokozatú: 0,4%). A ruxolitinibet kapó vizsgálati kar betegeinek 8,8%‑ánál számoltak be CMV-fertőzésekről (≥ 3. fokozatúról 1,3%‑uknál), sepsissel járó eseményeket pedig 3,5%‑uknál jelentettek (≥ 3. fokozatú: 3,5%). A krónikus GvHD‑s gyermek- és serdülőkorú betegek 5,5%‑ánál számoltak be húgyúti fertőzésekről (3. fokozatúról 1,8%‑uknál), BK-vírusfertőzést pedig 1,8%‑uknál jelentettek (≥ 3. fokozatú nem fordult elő). A betegek 7,3%‑ánál fordult elő CMV-fertőzés (amelyek egyike sem volt ≥ 3. fokozatú).

*Emelkedett lipázszint*

Az akut GvHD III. fázisú vizsgálatának (REACH2) *összehasonlító szakaszában* a ruxolitinibet kapó vizsgálati kar betegeinek 19,7%‑ánál számoltak be újonnan fellépő vagy rosszabbodó lipázérték-eltérésekről, míg a BAT‑t kapó vizsgálati kar betegeinél ennek aránya 12,5% volt; az ennek megfelelő 3. fokozatú (3,1%, illetve 5,1%) és a 4. fokozatú (0%, illetve 0,8%) lipázérték-emelkedések gyakorisága hasonló volt. A ruxolitinibbel kezelt betegek kiterjesztett követése során a betegek 32,2%‑ánál számoltak be lipázszint-emelkedésről; 3. fokozatú eseményről a betegek 8,7%‑ánál, 4. fokozatú eseményről pedig 2,2%‑ánál számoltak be. Emelkedett lipázszintről a gyermek- és serdülőkorú betegek 20,4%‑ánál számoltak be (3. fokozatú: 8,5%, 4. fokozatú: 4,1%).

A krónikus GvHD III. fázisú vizsgálatának (REACH3) *összehasonlító szakaszában* a ruxolitinibet kapó vizsgálati kar betegeinek 32,1%‑ánál számoltak be újonnan fellépő vagy rosszabbodó lipázérték-eltérésekről, míg a BAT‑t kapó vizsgálati kar betegeinél ennek aránya 23,5% volt; az ennek megfelelő 3. fokozatú (10,6%, illetve 6,2%) és a 4. fokozatú (0,6%, illetve 0%) lipázérték-emelkedések gyakorisága hasonló volt. A ruxolitinibbel kezelt betegek *kiterjesztett követése* során a betegek 35,9%‑ánál számoltak be lipázszint-emelkedésről; 3. és 4. fokozatú eseményt a betegek sorrendben 9,5%‑ánál, illetve 0,4%‑ánál figyeltek meg. Emelkedett lipázszintről ritkábban (20,4%, 3. fokozatú: 3,8%, 4. fokozatú: 1,9%) számoltak be gyermek- és serdülőkorú betegeknél.

Gyermekek és serdülők

Összesen 106, 12 – < 18 éves GvHD‑ben szenvedő betegnél végezték el a biztonságosság elemzését: 51 betegnél 45 beteg a REACH4 vizsgálatban és 6 beteg a REACH2 vizsgálatban) az akut GvHD vizsgálatai során, valamint 55 beteg (45 beteg a REACH5 vizsgálatban és 10 beteg a REACH3 vizsgálatban) a krónikus GvHD vizsgálatai során. A ruxolitinibkezelésben részesült gyermek- és serdülőkorú betegeknél hasonló biztonságossági profilt figyeltek meg, mint felnőtt betegeknél.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

**4.9 Túladagolás**

A Jakavi túladagolásának nincs ismert antidotuma. Legfeljebb 200 mg‑ig terjedő egyszeri dózisokat elfogadható akut tolerabilitással adtak. A javasoltnál magasabb ismételt dózisok fokozott myelosuppressióval, köztük leukopeniával, anaemiával és thrombocytopeniával társultak. Megfelelő szupportív kezelést kell adni.

A haemodialysis várhatóan nem fokozza a ruxolitinib eliminációját.

**5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

**5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, protein kináz inhibitorok, ATC kód: L01EJ01

Hatásmechanizmus

A ruxolitinib a Janus kinázok (Janus Associated Kinase – JAK), a JAK1 és a JAK2 szelektív inhibitora (3,3 nM‑os IC50‑érték a JAK1 és 2,8 nM‑os IC50‑érték a JAK2 enzim esetén). Ezek közvetítik számos olyan cytokin és növekedési faktor jelátvitelét, amelyek fontosak a haemopoesishez és az immunfunkcióhoz.

A ruxolitinib a JAK2V617F mutálódott protein expressziójával gátolja a JAK‑STAT jelátvitelt és a haematologiai malignitások sejtmodelljeinek citokinfüggő, valamint a Ba/F3‑sejtek cytokinektől független sejtproliferációját, 80–320 nM közé eső IC50‑értékkel.

A JAK-STAT jelátviteli útvonal szerepet játszik számos olyan immunsejttípus fejlődésében, proliferációjában és aktiválódásában, amelyek fontosak a GvHD pathogenesiséhez.

Farmakodinámiás hatások

Egy egészséges alanyokkal végzett, a QT‑távolság alapos vizsgálatában nem volt az egyszeri dózisú vagy akár a maximum 200 mg‑os, a terápiás dózist meghaladó dózisban adott ruxolitinib QT/QTc‑távolságot megnyújtó hatására utaló jel, ami azt jelzi, hogy a ruxolitinibnek nincs hatása a szív repolarizációjára.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Két randomizált, III. fázisú, nyílt elrendezésű, multicentrikus vizsgálatban tanulmányozták a Jakavi‑t olyan 12 éves és idősebb, akut GvHD‑ben szenvedő (REACH2) és krónikus GvHD‑ben szenvedő (REACH3) betegeknél, allogén haemopoeticus őssejt-transzplantációt (alloSCT) követően, akik nem megfelelően reagáltak a kortikoszteroidokra és/vagy az egyéb szisztémás kezelésekre. A Jakavi kezdődózisa naponta kétszer 10 mg volt.

*Akut graft versus host betegség*

A REACH2 vizsgálatban 1:1 arányú véletlen besorolás szerint Jakavi‑t vagy BAT‑t alkalmaztak 309 olyan betegnél, akiknél II–IV. fokozatú, kortikoszteroid-refrakter, akut GvHD állt fenn. A betegeket az akut GvHD randomizáláskor megállapított súlyossága szerint rétegezték. A kortikoszteroid-refrakter státuszt akkor állapították meg, amikor a betegnél legalább 3 nap elteltével progresszió állt fenn, nem sikerült választ elérnie 7 nap elteltével vagy sikertelen volt a kortikoszteroid dózisának fokozatos csökkentése.

A BAT‑t a vizsgálóorvos választotta ki egyedi alapon minden beteg számára a következők közül: antitimocita-globulin (ATG), extracorporalis fotoferezis (ECP), mesenchymalis stromasejtek (MSC), kis dózisú metotrexát (MTX), mikofenolát-mofetil (MMF), mTOR-gátlók (everolimusz vagy szirolimusz), etanercept vagy infliximab.

A Jakavi vagy BAT mellett a betegek hagyományos allogén őssejt-transzplantációs támogató kezelést is kaphattak (beleértve a fertőzés elleni gyógyszereket és a transzfúziós támogatást). A ruxolitinibet kortikoszteroidok és/vagy kalcineurin-gátlók (CNI), mint például a ciklosporin vagy a takrolimusz, és/vagy topikális vagy inhalációs kortikoszteroid-kezelések folytatólagos alkalmazásának kiegészítésére adták az intézményi irányelveknek megfelelően.

A vizsgálatba azok a betegek voltak beválaszthatók, akik egy, a kortikoszteroidoktól vagy CNI‑től eltérő, korábbi szisztémás kezelést kaptak akut GvHD ellen. A kortikoszteroidok és CNI mellett az akut GvHD ellen alkalmazott korábbi szisztémás gyógyszeres kezelés kizárólag akkor volt folytatható, ha azt az akut GvHD megelőzésére alkalmazták (vagyis az akut GvHD diagnosztizálása előtt elkezdték alkalmazni) a szokásos orvosi gyakorlatnak megfelelően.

A BAT‑vel kezelt betegek áttérhettek ruxolitinib alkalmazására a 28. napot követően, amennyiben teljesítették a következő kritériumokat:

* nem sikerült elérni az elsődleges végpontként meghatározott választ (teljes válasz [complete response, CR] vagy részleges válasz [partial response, PR]) a 28. napon; VAGY
* e napot követően megszűnt náluk a kezelésre adott válasz és teljesítették a progresszió, a kevert válasz vagy a válasz elmaradásának követelményeit, amelyek a GvHD elleni újabb, további szisztémás immunszuppresszív kezelés alkalmazását tették szükségessé, VALAMINT
* nem álltak fenn náluk krónikus GvHD jelei/tünetei.

A kezelésre reagáló betegeknél fokozatosan csökkenteni lehetett a Jakavi dózisát az 56. napi vizitet követően.

A kiindulási demográfiai adatok és betegségjellemzők kiegyensúlyozottak voltak a két vizsgálati kar között. A medián életkor 54 év volt (tartomány: 12–73 év). A vizsgálat résztvevőinek 2,9%‑a volt serdülő, 59,2%‑a volt férfi és 68,9%‑a volt fehér bőrű. A beválasztott betegek többségének rosszindulatú alapbetegsége volt.

Az akut GvHD súlyossága II. fokozatú volt a Jakavi‑t kapó és a BAT‑t kapó vizsgálati kar sorrendben 34%‑ánál és 34%‑ánál, III. fokozatú volt ezek 46%‑ánál és 47%‑ánál, valamint IV. fokozatú volt ezek 20%‑ánál és 19%‑ánál.

A Jakavi- és a BAT-vizsgálati kar betegei által a kortikoszteroidokra adott nem megfelelő válasz okai a következők voltak: a) nem sikerült választ elérni 7 napi kortikoszteroid-kezelés után (46,8% illetve 40,6%), b) a kortikoszteroid-dózis fokozatos csökkentésének kudarca (30,5% illetve 31,6%), vagy c) a betegség progressziója 3 napi kezelés után (22,7% illetve 27,7%).

Az összes beteg közül az akut GvHD által leggyakrabban érintett szervek a bőr (54,0%) és a tápcsatorna alsó része (68,3%) voltak. A Jakavi‑t alkalmazó vizsgálati karon több betegnél lépett fel a bőrt (60,4%) és a májat (23,4%) érintő akut GvHD, mint a BAT‑t kapó vizsgálati karon (bőr: 47,7%, máj: 16,1%).

Az akut GvHD ellen leggyakrabban alkalmazott korábbi szisztémás kezelések a kortikoszteroidok + CNI‑k voltak (49,4% a Jakavi‑t kapó vizsgálati karon és 49,0% a BAT‑t kapó vizsgálati karon).

Az elsődleges végpont a 28. napi általános válaszarány (overall response rate, ORR) volt, amely alatt azon betegek részarányát értették az egyes vizsgálati karokon, akiknél a vizsgálóorvos által Harris és mtsai (2016) kritériumainak megfelelően végzett értékelés szerint teljes választ (CR) vagy részleges választ (PR) értek el anélkül, hogy további szisztémás kezelésekre lett volna szükség korábbi progresszió, kevert válasz vagy válaszelmaradás miatt.

A kulcsfontosságú másodlagos végpont azon betegek aránya volt, akik CR‑t vagy PR‑t értek el a 28. napon, és a CR vagy PR az 56. napon is fennmaradt.

A REACH2 elérte az elsődleges célját. Az ORR a kezelés 28. napján magasabb volt a Jakavi‑t kapó vizsgálati karon (62,3%), mint a BAT‑t kapó vizsgálati karon (39,4%). Statisztikailag szignifikáns különbség mutatkozott a kezelési karok között (rétegezett Cochrane–Mantel–Haenszel próba p < 0,0001, kétoldalas, OR: 2,64; 95%-os CI: 1,65; 4,22).

Emellett a teljes választ adók aránya is magasabb volt a Jakavi‑t kapó vizsgálati karon (34,4%), mint a BAT‑t kapó vizsgálati karon (19,4%).

A 28. napi ORR 76% volt II. fokozatú GvHD esetén, 56% volt III. fokozatú GvHD esetén és 53% volt IV. fokozatú GvHD esetén a Jakavi‑t kapó vizsgálati karon, míg 51% volt II. fokozatú GvHD esetén, 38% volt III. fokozatú GvHD esetén és 23% volt IV. fokozatú GvHD esetén a BAT‑t kapó vizsgálati karon.

A 28. napon a kezelésre nem reagáló betegek körében a Jakavi‑t kapó vizsgálati karra soroltak 2,6%‑ánál, míg a BAT‑t kapó vizsgálati karra soroltak 8,4%‑ánál következett be betegségprogresszió.

Az összesített eredményeket a 6. táblázat ismerteti.

**6. táblázat 28. napi általános válaszarány a REACH2 vizsgálat során**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Jakavi**  **N = 154** | | **BAT**  **N = 155** | |
|  | **n (%)** | **95%-os CI** | **n (%)** | **95%-os CI** |
| Általános válasz | 96 (62,3) | 54,2; 70,0 | 61 (39,4) | 31,6; 47,5 |
| OR (95%-os CI) | 2,64 (1,65; 4,22) | | | |
| p‑érték (kétoldalas) | p < 0,0001 | | | |
| Teljes válasz | 53 (34,4) | | 30 (19,4) | |
| Részleges válasz | 43 (27,9) | | 31 (20,0) | |

A vizsgálat elérte kulcsfontosságú másodlagos végpontját az elsődleges adatelemzés alapján. A tartós ORR az 56. napon 39,6% volt (95%-os CI: 31,8; 47,8) a Jakavi‑t kapó vizsgálati karon és 21,9% volt (95%-os CI: 15,7; 29,3) a BAT‑t kapó vizsgálati karon. Statisztikailag szignifikáns különbség mutatkozott a két kezelési kar között (OR: 2,38; 95%-os CI: 1,43; 3,94; p = 0,0007). A CR‑t elérő betegek aránya 26,6% volt a Jakavi‑t kapó vizsgálati karon, míg 16,1% volt a BAT‑t kapó vizsgálati karon. Összességében a BAT‑t kapó vizsgálati karra randomizáltak közül 49 beteg (31,6%) lépett át a Jakavi‑karra.

*Krónikus graft versus host betegség*

A REACH3 vizsgálatban 1:1 arányú, véletlen besorolás szerint Jakavi‑t vagy BAT‑t alkalmaztak 329 olyan betegnél, akiknél közepesen súlyos vagy súlyos, kortikoszteroid-refrakter, krónikus GvHD állt fenn. A betegeket a krónikus GvHD randomizáláskor megállapított súlyossága szerint osztályozták. A kortikoszteroid-refrakter státuszt akkor állapították meg, amikor a betegnél 7 nap elteltével sem következett be válasz vagy progresszió állt fenn, a betegsége 4 hétig fennállt vagy kétszer is sikertelen volt a kortikoszteroid dózisának fokozatos csökkentése.

A BAT‑t a vizsgálóorvos választotta ki egyedi alapon minden beteg számára a következők közül: extracorporalis fotoferezis (ECP), kis dózisú metotrexát (MTX), mikofenolát-mofetil (MMF), mTOR-gátlók (everolimusz vagy szirolimusz), infliximab, rituximab, pentosztatin, imatinib vagy ibrutinib.

A Jakavi vagy BAT mellett a betegek hagyományos allogén őssejt-transzplantációs szupportív kezelést is kaphattak (beleértve a fertőzés elleni gyógyszereket és a transzfúziós támogatást). A kortikoszteroidok és CNI-k, mint például a ciklosporin vagy a takrolimusz, valamint a topikális vagy inhalációs kortikoszteroid-kezelések alkalmazhatók voltak az intézményi irányelveknek megfelelően.

A vizsgálatba azok a betegek voltak beválaszthatók, akik egy, a kortikoszteroidoktól és/vagy CNI‑től eltérő korábbi szisztémás kezelést kaptak krónikus GvHD ellen. A kortikoszteroidok és CNI mellett a krónikus GvHD ellen alkalmazott korábbi szisztémás gyógyszeres kezelés kizárólag akkor volt folytatható, ha azt a krónikus GvHD megelőzésére használták (vagyis a krónikus GvHD diagnosztizálása előtt elkezdték alkalmazni) a szokásos orvosi gyakorlatnak megfelelően.

A BAT-karon lévő betegeket átállíthatták ruxolitinib alkalmazására a 169. napon és azt követően a betegség progressziója, kevert válasz vagy változatlan válasz, a BAT okozta toxicitás, illetve a krónikus GvHD fellángolása miatt.

Nem ismert, hogy milyen hatásosság érhető el azoknál a betegeknél, akiknél az aktív akut GvHD krónikus GvHD‑vé alakul át a kortikoszteroidok és az esetleges szisztémás kezelések dózisának fokozatos csökkentése nélkül. Nem ismert, hogy milyen hatásosság érhető el akut vagy krónikus GvHD esetében donorlimfocita-infúziót (DLI) követően, valamint a szteroid-kezelést nem toleráló betegeknél.

A Jakavi dózisát a 169. napi vizitet követően lehetett fokozatosan csökkenteni.

A kiindulási demográfiai adatok és betegségjellemzők kiegyensúlyozottak voltak a két vizsgálati kar között. A medián életkor 49 év volt (tartomány: 12–76 év). A vizsgálat résztvevőinek 3,6%‑a volt serdülő, 61,1%‑a volt férfi és 75,4%‑a volt fehér bőrű. A beválasztott betegek többségének rosszindulatú alapbetegsége volt.

A kortikoszteroidra refrakter krónikus GvHD diagnóziskor megállapított súlyossága kiegyensúlyozott volt a két kezelési karon: 41% és 45% volt közepesen súlyos, míg 59% és 55% volt súlyos a Jakavi‑t kapó, illetve a BAT‑t kapó vizsgálati karon.

A Jakavi- és a BAT-vizsgálati karon lévő, a kortikoszteroidokra nem megfelelő választ adó betegek jellemzői a következők voltak: a) nem sikerült választ elérni vagy progrediált a betegség legalább 7 napig tartó, napi 1 mg/ttkg prednizon-ekvivalenssel végzett kortikoszteroid-kezelés után (37,6% illetve 44,5%), b) a betegség továbbra is fennállt 4 hét után, napi 0,5 mg/ttkg adagolása mellett (35,2% illetve 25,6%), vagy c) kortikoszteroid-dependencia lépett fel (27,3% illetve 29,9%).

Az összes beteg körében a Jakavi-vizsgálati karon 73%‑uknál állt fenn a bőr, 45%‑uknál pedig a tüdő érintettsége, míg ezen arányok 69% és 41% voltak a BAT-vizsgálati karon.

A krónikus GvHD ellen leggyakrabban alkalmazott korábbi szisztémás kezelések az önmagukban adott kortikoszteroidok (43% a Jakavi‑t kapó vizsgálati karon és 49% a BAT‑t kapó vizsgálati karon), valamint a kortikoszteroidok + CNI‑k voltak (41% a Jakavi‑t kapó vizsgálati karon és 42% a BAT‑t kapó vizsgálati karon).

Az elsődleges végpont a 169. napon megállapított ORR volt, amely alatt azon betegek részarányát értették az egyes vizsgálati karokon, akiknél a vizsgálóorvos által a National Institutes of Health (NIH) kritériumainak megfelelően végzett értékelés szerint CR‑t vagy PR‑t értek el anélkül, hogy további szisztémás kezelésekre lett volna szükség korábbi progresszió, kevert válasz vagy válaszelmaradás miatt.

Kulcsfontosságú másodlagos végpont volt a terápiás kudarc nélküli túlélés (failure free survival, FFS), egy olyan esemény bekövetkezéséig eltelt idő összetett végpontja, amely a következő események közül a legkorábbiig eltelt időnek felelt meg: a) az alapbetegség relapszusa vagy kiújulása, illetve alapbetegség miatti halálozás, b) nem relapszus miatti halálozás, vagy c) krónikus GvHD elleni további szisztémás kezelés hozzáadása vagy bevezetése.

A REACH3 elérte az elsődleges célját. Az elsődleges elemzés időpontjában (az adatok lezárásának időpontja: 2020. május 8.) a 24. heti ORR magasabb volt a Jakavi‑t kapó vizsgálati karon (49,7%), mint a BAT‑t kapó vizsgálati karon (25,6%). Statisztikailag szignifikáns különbség mutatkozott a kezelési karok között (stratifikált Cochrane–Mantel–Haenszel próba p < 0,0001, kétoldalas, OR: 2,99, 95%-os CI: 1,86; 4,80). Az eredményeket a 7. táblázat ismerteti.

A 169. napon a kezelésre nem reagáló betegek körében a Jakavi‑t kapó vizsgálati karra soroltak 2,4%‑ánál, míg a BAT‑t kapó vizsgálati karra soroltak 12,8%‑ánál következett be betegségprogresszió.

**7. táblázat Általános válaszarány a 169. napon a REACH3 vizsgálatban**

|  | **Jakavi**  **N = 165** | | **BAT**  **N = 164** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **n (%)** | **95%-os CI** | **n (%)** | **95%-os CI** |
| Általános válasz | 82 (49,7) | 41,8; 57,6 | 42 (25,6) | 19,1; 33,0 |
| OR (95%-os CI) | 2,99 (1,86; 4,80) | | | |
| p‑érték (kétoldalas) | p < 0,0001 | | | |
| Teljes válasz | 11 (6,7) | | 5 (3,0) | |
| Részleges válasz | 71 (43,0) | | 37 (22,6) | |

A kulcsfontosságú másodlagos végpont, vagyis az FFS tekintetében statisztikailag szignifikáns, 63%‑os kockázatcsökkenés igazolódott Jakavi alkalmazásakor a legjobb, rendelkezésre álló kezeléshez viszonyítva (HR: 0,370; 95%-os CI: 0,268; 0,510, p < 0,0001). A 6. hónapban az FFS események többsége „krónikus GvHD elleni egyéb szisztémás kezelés hozzáadása vagy megkezdése” volt (az esemény valószínűsége 13,4% volt a Jakavi-t és 48,5% volt a legjobb, rendelkezésre álló kezelést kapó vizsgálati karon). Az „alapbetegség relapszusa” és a nem relapszus okozta mortalitás (non-relapse mortality, NRM) előfordulása sorrendben 2,46%, illetve 2,57%,volt a Jakavi‑t, valamint 9,19%, illetve 4,46% a legjobb, rendelkezésre álló kezelést kapó vizsgálati karon. Nem mutattak ki a kumulatív incidenciákat illető eltérést a kezelési karok között akkor, amikor kizárólag az NRM‑re összpontosítottak.

Gyermekek és serdülők

GvHD‑ben szenvedő, 2. életévüket betöltött gyermekek és serdülők esetében a Jakavi biztonságosságát és hatásosságát a REACH2 és a REACH3 randomizált, III. fázisú vizsgálatok, valamint a REACH4 és a REACH5 nyílt elrendezésű, egykarú II. fázisú vizsgálatok által szolgáltatott bizonyítékok támasztják alá (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk). A vizsgálat egykaros elrendezése nem teszi lehetővé annak meghatározását, hogy a teljes hatásossághoz mekkora mértékben járul hozzá a ruxolitinib.

*Akut graft versus host betegség*

A REACH4 vizsgálatban 45 II–IV. fokozatú, akut GvHD‑s gyermek- és serdülőkorú beteg kapott Jakavi-kezelést és kortikoszteroidokat egyidejű CNI-kezeléssel vagy anélkül, a Jakavi biztonságosságának, hatásosságának és farmakokinetikájának meghatározására. A betegeket 4 csoportba sorolták életkor szerint (1. csoport [≥ 12– < 18 év, N = 18], 2. csoport [≥ 6 – < 12 év, N = 12], 3. csoport [≥ 2 – < 6 év, N = 15] és 4. csoport [≥ 28 nap – < 2 év, N = 0]). Az egyes csoportokban alkalmazott dózisok a következők voltak: naponta kétszer 10 mg az 1. csoportban, naponta kétszer 5 mg a 2. csoportban és naponta kétszer 4 mg/m2 a 3. csoportban, a betegek kezelése pedig 24 hétig vagy a terápia abbahagyásáig tartott. A Jakavi‑t 5 mg‑os tabletta, 12 évesnél fiatalabb gyermekek esetében pedig kapszula vagy belsőleges oldat gyógyszerformában alkalmazták.

A beválasztott betegek vagy kortikoszteroid-refrakterek voltak, vagy pedig még nem kaptak kezelést betegségükre. A betegek kortikoszteroid-refrakter státuszát az intézményi kritériumok alapján, azok hiányában pedig az orvos döntése alapján állapították meg. A betegek legfeljebb egy korábbi szisztémás kezelést kaphattak akut GvHD ellen a kortikoszteroidok kiegészítésére. Azokat a betegeket tekintették kezelésben nem részesültnek, akik egyáltalán nem kaptak még szisztémás kezelést akut GvHD ellen (leszámítva a legfeljebb 72 óráig tartó korábbi, metilprednizolonnal vagy azzal egyenértékű szerrel végzett szisztémás kortikoszteroidterápiát az akut GvHD kialakulását követően). A betegeket a Jakavi mellett szisztémás kortikoszteroidokkal és/vagy CNI‑vel (ciklosporin vagy takrolimusz) kezelték, továbbá a topikális kortikoszteroidterápia is engedélyezett volt az intézményi irányelveknek megfelelően. A REACH4 vizsgálatban 40 beteg (88,9%) kapott egyidejűleg CNI‑ket. A betegek standard, az allogén őssejt-transzplantációt támogató kezelést is kaphattak (beleértve a fertőzés elleni gyógyszereket és a transzfúziós támogatást). A Jakavi‑kezelést abba kellett hagyni, ha a 28. napig nem reagált a beteg az akut GvHD elleni kezelésre.

Az 56. napi vizitet követően fokozatosan csökkenteni lehetett a Jakavi dózisát.

A fiúk a betegek 62,2%‑át (n = 28), a lányok a betegek 37,8%‑át (n = 17) tették ki. Összességében 27 betegnél (60,0%) állt fenn malignitás alapbetegségként, amely a leggyakrabban leukaemia volt (26 beteg, 57,8%). A REACH4 vizsgálatba bevont 45 gyermek- és serdülőkorú beteg közül 13 főnél (28,9%) állt fenn még nem kezelt akut GvHD, 32 főnél (71,1%) pedig kortikoszteroid-refrakter, akut GvHD állt fenn. Kiinduláskor a betegek 64,4%‑ánál II. fokozatú, 26,7%‑ánál III. fokozatú, 8,9%‑ánál pedig IV. fokozatú akut GvHD állt fenn.

A 28. napi általános válaszarány (elsődleges hatásossági végpont) a REACH4 vizsgálatban 84,4% volt (90%‑os CI: 72,8; 92,5) minden betegnél úgy, hogy a betegek 48,9%‑ánál alakult ki CR és 35,6%‑ánál alakult ki PR. A kezelés előtti státuszt illetően a 28. napi ORR 90,6% volt kortikoszteroid-refrakter (SR) betegeknél.

Az 56. napi tartós ORR aránya (kulcsfontosságú másodlagos végpont) – amelyet azon betegek arányával állapítottak meg, akik CR‑t vagy PR‑t értek el a 28. napig és a CR vagy PR fennmaradt az 56. napig – 66,7% volt a REACH4 vizsgálat összes betegénél és 68,8% volt SR betegeknél.

*Krónikus graft versus host betegség*

A REACH5 vizsgálatban 45 közepesen súlyos vagy súlyos, krónikus GvHD‑s gyermek- és serdülőkorú beteg kapott Jakavi-kezelést és kortikoszteroidokat egyidejű CNI-kezeléssel vagy anélkül, a Jakavi-kezelés biztonságosságának, hatásosságának és farmakokinetikájának meghatározására. A betegeket 4 csoportba sorolták életkor szerint (1. csoport [≥12– < 18 év, N = 22], 2. csoport [≥ 6 – < 12 év, N = 16], 3. csoport [≥ 2 – < 6 év, N = 7] és 4. csoport [≥ 28 nap – < 2 év, N = 0]). Az egyes csoportokban alkalmazott dózisok a következők voltak: naponta kétszer 10 mg az 1. csoportban, naponta kétszer 5 mg a 2. csoportban és naponta kétszer 4 mg/m2 a 3. csoportban, a betegek kezelése pedig 39 ciklusig/156 hétig vagy a terápia abbahagyásáig tartott. A Jakavi‑t 5 mg‑os tabletta, 12 évesnél fiatalabb gyermekek esetében pedig belsőleges oldat gyógyszerformában alkalmazták.

A beválasztott betegek vagy kortikoszteroid-refrakterek voltak, vagy pedig még nem kaptak kezelést betegségükre. A betegek kortikoszteroid-refrakter státuszát az intézményi kritériumok alapján, azok hiányában pedig az orvos döntése alapján állapították meg. A betegek kaphattak korábbi szisztémás kezelést krónikus GvHD ellen a kortikoszteroidok kiegészítésére. Azokat a betegeket tekintették kezelésben nem részesültnek, akik egyáltalán nem kaptak még szisztémás kezelést krónikus GvHD ellen (leszámítva a legfeljebb 72 óráig tartó korábbi, metilprednizolonnal vagy azzal egyenértékű szerrel végzett szisztémás kortikoszteroidterápiát a krónikus GvHD kialakulását követően). A betegek a Jakavi mellett folytatták a szisztémás kortikoszteroidok és/vagy CNI (ciklosporin vagy takrolimusz) alkalmazását, továbbá a topikális kortikoszteroidterápia is engedélyezett volt az intézményi irányelveknek megfelelően. A REACH5 vizsgálatban 23 beteg (51,1%) kapott egyidejűleg CNI‑ket. A betegek standard, az allogén őssejt-transzplantációt támogató kezelést is kaphattak (beleértve a fertőzés elleni gyógyszereket és a transzfúziós támogatást). A Jakavi‑kezelést abba kellett hagyni, ha a 169. napig nem reagált a beteg a krónikus GvHD elleni kezelésre.

A Jakavi dózisát a 169. napi vizitet követően lehetett fokozatosan csökkenteni.

A fiúk a betegek 64,4%‑át (n = 29), a lányok a betegek 35,6%‑át (n = 16) tették ki. Harminc beteg (66,7%) transzplantáció előtti kórelőzményében szerepelt malignitás alapbetegségként, amely a leggyakrabban leukaemia volt (27 beteg, 60%).

A REACH5 vizsgálatba bevont 45 gyermek- és serdülőkorú beteg közül 17 főnél (37,8%) állt fenn még nem kezelt krónikus GvHD, 28 főnél (62,2%) pedig kortikoszteroid-refrakter, krónikus GvHD állt fenn. A betegség a betegek 62,2%‑ánál súlyos, 37,8%‑ánál közepesen súlyos volt. Harmincegy betegnél (68,9%) állt fenn a bőr érintettsége, tizennyolc betegnél (40%) állt fenn a száj érintettsége és tizennégy betegnél (31,1%) állt fenn a tüdő érintettsége.

Az ORR a 169. napon (elsődleges hatásossági végpont) 40% volt (90%‑os CI: 27,7; 53,3) az összes REACH5 vizsgálatban résztvevő gyermek- és serdülőkorú betegeknél és 39,3% volt az SR betegeknél.

**5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

Felszívódás

A ruxolitinib egy, a biofarmáciai osztályozási rendszer (BCS) I. osztályába tartozó vegyület, jó permeabilitással és jó oldhatósággal, valamint jó eloszlási jellemzőkkel. A klinikai vizsgálatokban a szájon át történő alkalmazás után a ruxolitinib gyorsan felszívódott, és a maximális plazmakoncentráció (Cmax) az adagolás után megközelítőleg 1 órával kialakult. Egy embereknél végzett tömegegyensúlyi vizsgálat alapján, mivel a ruxolitinib vagy a metabolitok a first‑pass metabolizmus alatt alakulnak ki, a ruxolitinib *per os* felszívódása 95%‑os vagy nagyobb. A ruxolitinib átlagos Cmax‑értéke és a teljes expozíció (AUC) az 5–200 mg‑os egyszeri dózistartományban arányosan növekedett. Nagy zsírtartalmú étel adásakor nem volt klinikailag jelentős változás a ruxolitinib farmakokinetikájában. Nagy zsírtartalmú étellel együtt történő adásakor az átlagos Cmax közepes mértékben csökkent (24%), miközben az átlagos AUC majdnem változatlan maradt (4%‑os emelkedés).

Eloszlás

A dinamikus egyensúlyi állapotú átlagos eloszlási térfogat akut GvHD‑s serdülő és felnőtt betegeknél megközelítőleg 67,5 liter, valamint krónikus GvHD‑s serdülő és felnőtt betegeknél 60,9 liter. Az átlagos eloszlási térfogat dinamikus egyensúlyi állapotban hozzávetőlegesen 30 liter olyan akut vagy krónikus GvHD‑s gyermekeknél, akiknek a testfelülete (body surface area, BSA) nem éri el az 1 m2‑t. A ruxolitinib klinikailag releváns koncentrációi mellett az *in vitro* plazmafehérje‑kötődés megközelítőleg 97%‑os, és főként az albuminhoz történik. A patkányokon végzett teljestest izotóp szcintigráfia kimutatta, hogy a ruxolitinib nem jut át a vér‑agy gáton.

Biotranszformáció

A ruxolitinibet elsősorban a CYP3A4 metabolizálja (> 50%), a CYP2C9 további részvételével. A humán plazmában az anyavegyület van túlsúlyban, ami a keringésben lévő, a gyógyszerrel összefüggő vegyületek megközelítőleg 60%‑át teszi ki. A plazmában két fő és aktív metabolit van jelen, ami az anyavegyület AUC‑jének a 25%‑át és a 11%‑át adja. Ezeknek a metabolitoknak a JAK‑kal összefüggő farmakológiai aktivitása az anyavegyületének a fele ‑ egyötöde. Összességében az összes metabolit a ruxolitinib teljes farmakodinámiás aktivitásának 18%‑át teszi ki. *In vitro* vizsgálatok alapján a klinikailag releváns koncentrációkban a ruxolitinib nem gátolja a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 vagy CYP3A4 izoenzimeket, és nem potens induktora a CYP1A2, CYP2B6 vagy CYP3A4 izoenzimeknek. *In vitro* adatok azt mutatják, hogy a ruxolitinib gátolhatja a P‑gp‑t és BCRP‑t.

Elimináció

A ruxolitinib elsősorban metabolizmuson keresztül eliminálódik. A ruxolitinib átlagos eliminációs felezési ideje megközelítőleg 3 óra. A 14C izotóppal jelölt ruxolitinib egyszeri *per os* dózisban, egészséges felnőtt alanyoknak történt adását követően az elimináció elsősorban metabolizmuson keresztül ment végbe, és a radioaktivitás 74%‑a a vizeletben és 22%‑a a székletben választódott ki. A változatlan formájú anyavegyület a kiválasztódott radioaktivitás kevesebb mint 1%‑át tette ki.

Linearitás/nonlinearitás

A dózisarányosságot ez egyszeri dózissal és a többszöri adagolással végzett vizsgálatokban igazolták.

Különleges betegcsoportok

*Az életkor, a nem vagy a rassz hatásai*

Az egészséges alanyokkal végzett vizsgálatok alapján nem észleltek lényeges különbségeket a ruxolitinib farmakokinetikai tulajdonságaiban a nemi hovatartozás és a rassz tekintetében.

Egy GvHD‑ben szenvedő betegek körében végzett populációs farmakokinetikai értékelés alapján nem mutatkozott látszólagos összefüggés a *per os* clearance és a nem, a beteg életkorra vagy rasszbeli hovatartozása között.

*Gyermekek és serdülők*

A GvHD‑s felnőtt betegekhez hasonlóan a ruxolitinib GvHD‑s gyermek- és serdülőkorú betegeknél is gyorsan felszívódott szájon át történő alkalmazást követően. A 6–11 éves korú gyermekeknél alkalmazott naponta kétszer 5 mg‑os adagolással hasonló expozíció jött létre, mint amilyent az akut és krónikus GvHD‑s serdülőknél és felnőtteknél alkalmazott naponta kétszer 10 mg‑os dózis eredményez. Ez alátámasztja az extrapolációs feltételezés részeként alkalmazott expozíció-megfeleltetési megközelítést. 2–5 éves korú, akut és krónikus GvHD‑s gyermekeknél az expozíció-megfeleltetési megközelítés alapján naponta kétszer 8 mg/m2‑es dózis alkalmazása merült fel.

A ruxolitinibet nem tanulmányozták akut vagy krónikus GvHD‑ben szenvedő, 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél, emiatt a fiatalabb betegek esetében az életkorral összefüggő szempontokat figyelembe vevő, a felnőtt betegektől származó adatokon alapuló modellalkotást alkalmaztak az ilyen betegeknél kialakuló expozíció előrejelzésére.

Akut vagy krónikus GvHS‑s gyermek- és serdülőkorú betegek összevont populációs farmakokinetikai elemzése alapján a ruxolitinib clearance‑e a testfelület csökkenésével csökkent. A clearance 10,4 l/h volt akut GvHD‑ben szenvedő serdülő- és felnőttkorú betegeknél, illetve 7,8 l/h volt krónikus GvHD‑ben szenvedő serdülő- és felnőttkorú betegeknél, a résztvevők közötti variabilitás 49%‑os volt. Olyan akut vagy krónikus GvHD‑s gyermekeknél, akiknek a testfelülete nem éri el az 1 m2‑t, a clearance 6,5 és 7 l/h között volt. A testfelület hatásának korrigálását követően egyéb demográfiai tényezők, mint például az életkor, a testtömeg és a testtömegindex, nem fejtettek ki klinikailag szignifikáns hatásokat a ruxolitinib expozíciójára.

*Vesekárosodás*

A vesefunkciót mind a Modification of Diet in Renal Disease (az étrend módosítása vesebetegségben – MDRD) képlet alkalmazásával, mind a vizelet kreatininszintjének mérésével meghatározták. Egyetlen 25 mg‑os ruxolitinib dózis után a ruxolitinib expozíciója hasonló volt a különböző súlyossági fokú vesekárosodásban szenvedő és az egészséges veseműködésű alanyoknál. Ugyanakkor a ruxolitinib metabolitok plazma AUC‑értékei a vesekárosodás súlyosságával párhuzamosan növekvő tendenciát mutattak, és a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél emelkedtek a legjelentősebben. Nem ismert, hogy a metabolit‑expozíció emelkedése jelent‑e biztonságossági aggályt. A súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a dózis módosítása javasolt.

*Májkárosodás*

Egyetlen 25 mg‑os ruxolitinib dózis különböző mértékű májkárosodásban szenvedő betegeknek történő adása után a ruxolitinib átlagos AUC‑je az egészséges májműködésű betegeknél észlelthez képest az enyhe májkárosodás esetén 87%‑kal, a közepesen súlyos esetén 28%‑kal és a súlyos esetén 65%‑kal emelkedett. Nem volt nyilvánvaló összefüggés az AUC és a májkárosodás mértékének Child‑Pugh pontszámon alapuló beosztása között. A terminális eliminációs felezési idő a májkárosodásban szenvedő betegeknél hosszabb volt, mint az egészséges kontrolloknál (4,1–5,0 óra versus 2,8 óra). A májkárosodásban és MF‑ben vagy PV‑ben szenvedő betegeknél egy megközelítőleg 50%‑os dóziscsökkentés javasolt (lásd 4.2 pont).

A GvHD‑vel nem összefüggő májkárosodásban és GvHD‑ben szenvedő betegeknél 50%‑kal csökkenteni kell a ruxolitinib kezdődózisát.

**5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A ruxolitinibet farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási és reproduktív toxicitási vizsgálatokban, valamint egy karcinogenitási vizsgálatban értékelték. Az ismételt dózisokkal végzett vizsgálatokban a ruxolitinib farmakológiai hatásával összefüggő célszervek közé tartoztak a csontvelő, a perifériás vér és a lymphoid szövetek. Kutyáknál az immunszuppresszióval összefüggő fertőzéseket figyeltek meg. Egy kutyákkal végzett telemetriás vizsgálatban a vérnyomásnak a pulzusszám emelkedése melletti, inverz csökkenését észlelték, és egy patkányokkal végzett légzésfunkciós vizsgálatban a perctérfogat inverz csökkenését figyelték meg. A kutyákkal és patkányokkal végzett vizsgálatokban a mellékhatást nem okozó szint határai (a nem kötött Cmax alapján) sorrendben 15,7‑szer és 10,4‑szer voltak magasabbak, mint ami a naponta kétszer 25 mg‑os, maximális javasolt humán dózis mellett észlelhető. A ruxolitinib neurofarmakológiai hatásainak vizsgálatakor hatásokat nem észleltek.

Fiatal patkányokon végzett vizsgálatokban a ruxolitinib‑kezelés hatással volt a növekedésre és a csontértékekre. A csontnövekedés csökkenését tapasztalták 7 nappal a születés után (az emberi újszülöttnek megfelelő) kezdett napi ≥ 5 mg/ttkg dózisnál, illetve 14 vagy 21 nappal a születés után (az emberi 1‑3 éves csecsemőnek megfelelő) kezdett napi ≥ 15 mg/ttkg dózisnál. Töréseket és a csontnövekedés korai befejeződését tapasztalták 7 nappal a születés után kezdett napi ≥ 30 mg/ttkg dózisnál. A nem kötött hatóanyag AUC‑értéke alapján, az észlelhető mellékhatást még nem okozó szint melletti expozíció a már 7 nappal a születés után kezelt fiatal patkányoknál 0,3‑szerese volt a naponta kétszer 25 mg dózissal kezelt felnőttekéhez képest, míg a csökkent csontnövekedés a naponta 2 × 25 mg‑os felnőtt dózishoz képest 1,5‑szeres, a törés pedig 13‑szoros expozíciónál fordult elő. A hatások általában annál súlyosabbak voltak, minél fiatalabb korban kezdték a kezelést. A csontnövekedésre gyakorolt hatásokon kívül a ruxolitinib egyéb hatásai megegyeztek a fiatal, illetve a felnőtt patkányoknál. Ruxolitinib toxicitás szempontjából a fiatal patkányok érzékenyebbek mint a felnőttek.

A ruxolitinib az állatkísérletekben csökkentette a magzati testtömeget és növelte a poszt‑implantációs veszteséget. Patkányoknál és nyulaknál nem volt teratogén hatásra utaló bizonyíték. Ugyanakkor a legmagasabb klinikai dózishoz viszonyított expozíciós határok alacsonyak voltak, és ezért az eredmények az emberekre vonatkozóan korlátozott relevanciával bírnak. A fertilitásra gyakorolt hatást nem észleltek. Egy, a pre‑ és posztnatális fejlődést értékelő vizsgálatban kissé megnyúlt gesztációs periódust, az implantációs helyek számának csökkenését és a megszületett kölykök számának csökkenését észlelték. A kölyköknél alacsonyabb átlagos kezdeti testtömeget és az átlagos testtömeg‑növekedés rövid ideig tartó csökkenését észlelték. Szoptató patkányoknál a ruxolitinib és/vagy annak metabolitjai kiválasztódtak a tejbe, ezek koncentrációja 13‑szor magasabb volt a tejben, mint az anyai plazmakoncentráció. A ruxolitinib nem volt sem mutagén, sem klasztogén. A ruxolitinib a Tg.rasH2 transzgénikus egér‑modellben nem volt karcinogén.

**6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

**6.1 Segédanyagok felsorolása**

propilén-glikol (E 1520)

vízmentes citromsav

metil-parahidroxi-benzoát (E 218)

propil-parahidroxi-benzoát (E 216)

szukralóz (E 955)

eperaroma

tisztított víz

**6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

**6.3 Felhasználhatósági időtartam**

2 év

Felbontás után 60 napon belül felhasználandó.

**6.4 Különleges tárolási előírások**

Legfeljebb 30 °C‑on tárolandó.

**6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

A Jakavi belsőleges oldat polipropilénből készült, fehér, gyermekzáras csavaros kupakkal lezárt 70 ml‑es, borostyánsárga tartályban érhető el. A dobozok tartalma: egy darab, 60 ml belsőleges oldatot tartalmazó tartály, kettő darab 1 ml‑es, polipropilénből készült szájfecskendő és egy alacsony denzitású polipropilénből készült, benyomható adapter a tartályhoz. A szájfecskendők a dugattyúnál O-gyűrűkkel felszereltek és 0,1 ml-enkénti beosztással ellátottak.

**6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Írország

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/12/773/017

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012. augusztus 23.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2017. április 24.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

**A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

**B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

**C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**

**D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

**A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Tabletta

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Spanyolország

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovškova ulica 57

1000 Ljubljana

Szlovénia

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

90429 Nürnberg

Németország

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nürnberg

Németország

Belsőleges oldat

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Spanyolország

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

90429 Nürnberg

Németország

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nürnberg

Németország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

**B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

**C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**

* **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR‑okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

**D.** **A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

* **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

* ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
* ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**III. MELLÉKLET**

**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

**A. CÍMKESZÖVEG**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**AZ EGYSÉGCSOMAG DOBOZA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Jakavi 5 mg tabletta

ruxolitinib

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

5 mg ruxolitinibet tartalmaz tablettánként (foszfát formájában).

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Tabletta

14 tabletta

56 tabletta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazásra.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 30 °C‑on tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Írország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

|  |  |
| --- | --- |
| EU/1/12/773/004 | 14 tabletta |
| EU/1/12/773/005 | 56 tabletta |

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Jakavi 5 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC

SN

NN

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS DOBOZA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Jakavi 5 mg tabletta

ruxolitinib

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

5 mg ruxolitinibet tartalmaz tablettánként (foszfát formájában).

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Tabletta

Gyűjtőcsomagolás: 168 (3 darab 56 tablettás csomag) tabletta.

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazásra.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 30 °C‑on tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Írország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

|  |  |
| --- | --- |
| EU/1/12/773/006 | 168 tabletta (3x56) |

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Jakavi 5 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC

SN

NN

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZBÜLSŐ DOBOZA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Jakavi 5 mg tabletta

ruxolitinib

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

5 mg ruxolitinibet tartalmaz tablettánként (foszfát formájában).

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Tabletta

56 tabletta. A gyűjtőcsomagolás része. Önállóan kereskedelmi forgalomba nem hozható.

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazásra.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 30 °C‑on tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Írország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

|  |  |
| --- | --- |
| EU/1/12/773/006 | 168 tabletta (3 × 56) |

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Jakavi 5 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Jakavi 5 mg tabletta

ruxolitinib

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Novartis Europharm Limited

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Hétfő

Kedd

Szerda

Csütörtök

Péntek

Szombat

Vasárnap

C:\Users\RITCHCA1\AppData\Local\Temp\SNAGHTML74f38.PNG

C:\Users\RITCHCA1\AppData\Local\Temp\SNAGHTMLc7a9b.PNG

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**AZ EGYSÉGCSOMAG DOBOZA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Jakavi 10 mg tabletta

ruxolitinib

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

10 mg ruxolitinibet tartalmaz tablettánként (foszfát formájában).

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Tabletta

14 tabletta

56 tabletta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazásra.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 30 °C‑on tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Írország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

|  |  |
| --- | --- |
| EU/1/12/773/014 | 14 tabletta |
| EU/1/12/773/015 | 56 tabletta |

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Jakavi 10 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC

SN

NN

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS DOBOZA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Jakavi 10 mg tabletta

ruxolitinib

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

10 mg ruxolitinibet tartalmaz tablettánként (foszfát formájában).

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Tabletta

Gyűjtőcsomagolás: 168 (3 darab 56 tablettás csomag) tabletta.

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazásra.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 30 °C‑on tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Írország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

|  |  |
| --- | --- |
| EU/1/12/773/016 | 168 tabletta (3 × 56) |

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Jakavi 10 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC

SN

NN

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZBÜLSŐ DOBOZA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Jakavi 10 mg tabletta

ruxolitinib

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

10 mg ruxolitinibet tartalmaz tablettánként (foszfát formájában).

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Tabletta

56 tabletta. A gyűjtőcsomagolás része. Önállóan kereskedelmi forgalomba nem hozható.

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazásra.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 30 °C‑on tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Írország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

|  |  |
| --- | --- |
| EU/1/12/773/016 | 168 tabletta (3 × 56) |

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Jakavi 10 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Jakavi 10 mg tabletta

ruxolitinib

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Novartis Europharm Limited

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Hétfő

Kedd

Szerda

Csütörtök

Péntek

Szombat

Vasárnap

C:\Users\RITCHCA1\AppData\Local\Temp\SNAGHTML74f38.PNG

C:\Users\RITCHCA1\AppData\Local\Temp\SNAGHTMLc7a9b.PNG

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**AZ EGYSÉGCSOMAG DOBOZA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Jakavi 15 mg tabletta

ruxolitinib

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

15 mg ruxolitinibet tartalmaz tablettánként (foszfát formájában).

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Tabletta

14 tabletta

56 tabletta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazásra.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 30 °C‑on tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Írország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

|  |  |
| --- | --- |
| EU/1/12/773/007 | 14 tabletta |
| EU/1/12/773/008 | 56 tabletta |

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Jakavi 15 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC

SN

NN

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS DOBOZA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Jakavi 15 mg tabletta

ruxolitinib

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

15 mg ruxolitinibet tartalmaz tablettánként (foszfát formájában).

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Tabletta

Gyűjtőcsomagolás: 168 (3 darab 56 tablettás csomag) tabletta.

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazásra.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 30 °C‑on tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Írország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

|  |  |
| --- | --- |
| EU/1/12/773/009 | 168 tabletta (3 × 56) |

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Jakavi 15 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC

SN

NN

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZBÜLSŐ DOBOZA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Jakavi 15 mg tabletta

ruxolitinib

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

15 mg ruxolitinibet tartalmaz tablettánként (foszfát formájában).

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Tabletta

56 tabletta. A gyűjtőcsomagolás része. Önállóan kereskedelmi forgalomba nem hozható.

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazásra.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 30 °C‑on tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Írország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

|  |  |
| --- | --- |
| EU/1/12/773/009 | 168 tabletta (3 × 56) |

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Jakavi 15 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Jakavi 15 mg tabletta

ruxolitinib

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Novartis Europharm Limited

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Hétfő

Kedd

Szerda

Csütörtök

Péntek

Szombat

Vasárnap

C:\Users\RITCHCA1\AppData\Local\Temp\SNAGHTML74f38.PNG

C:\Users\RITCHCA1\AppData\Local\Temp\SNAGHTMLc7a9b.PNG

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**AZ EGYSÉGCSOMAG DOBOZA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Jakavi 20 mg tabletta

ruxolitinib

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

20 mg ruxolitinibet tartalmaz tablettánként (foszfát formájában).

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Tabletta

14 tabletta

56 tabletta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazásra.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 30 °C‑on tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Írország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

|  |  |
| --- | --- |
| EU/1/12/773/010 | 14 tabletta |
| EU/1/12/773/011 | 56 tabletta |

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Jakavi 20 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC

SN

NN

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS DOBOZA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Jakavi 20 mg tabletta

ruxolitinib

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

20 mg ruxolitinibet tartalmaz tablettánként (foszfát formájában).

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Tabletta

Gyűjtőcsomagolás: 168 (3 darab 56 tablettás csomag) tabletta.

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazásra.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 30 °C‑on tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Írország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

|  |  |
| --- | --- |
| EU/1/12/773/012 | 168 tabletta (3 × 56) |

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Jakavi 20 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC

SN

NN

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZBÜLSŐ DOBOZA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Jakavi 20 mg tabletta

ruxolitinib

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

20 mg ruxolitinibet tartalmaz tablettánként (foszfát formájában).

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Tabletta

56 tabletta. A gyűjtőcsomagolás része. Önállóan kereskedelmi forgalomba nem hozható.

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazásra.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 30 °C‑on tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Írország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

|  |  |
| --- | --- |
| EU/1/12/773/012 | 168 tabletta (3 × 56) |

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Jakavi 20 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Jakavi 20 mg tabletta

ruxolitinib

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Novartis Europharm Limited

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Hétfő

Kedd

Szerda

Csütörtök

Péntek

Szombat

Vasárnap

C:\Users\RITCHCA1\AppData\Local\Temp\SNAGHTML74f38.PNG

C:\Users\RITCHCA1\AppData\Local\Temp\SNAGHTMLc7a9b.PNG

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**DOBOZ**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Jakavi 5 mg/ml belsőleges oldat

ruxolitinib

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

5 mg ruxolitinibet tartalmaz (foszfát formájában) milliliterenként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Propilén-glikolt, E216‑ot és E218‑at tartalmaz.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Belsőleges oldat

1 db 60 ml‑es tartály + 2 szájfecskendő + benyomható adapter a tartályhoz

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazásra.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

Felbontás után 60 napon belül felhasználandó.

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Írország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

|  |  |
| --- | --- |
| EU/1/12/773/017 | 1 tartály + 2 szájfecskendő + benyomható adapter a tartályhoz |

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Jakavi 5 mg/ml

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC

SN

NN

**A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**TARTÁLYCÍMKE**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Jakavi 5 mg/ml belsőleges oldat

ruxolitinib

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

5 mg ruxolitinibet tartalmaz (foszfát formájában) milliliterenként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Propilén-glikolt, E216‑ot és E218‑at tartalmaz.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Belsőleges oldat

60 ml

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazásra.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

Felbontva:

Felbontás után 60 napon belül felhasználandó.

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Novartis Europharm Limited

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

|  |  |
| --- | --- |
| EU/1/12/773/017 | 1 tartály + 2 szájfecskendő + benyomható adapter a tartályhoz |

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

**B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

**Betegtájékoztató: Információk a beteg számára**

**Jakavi 5 mg tabletta**

**Jakavi 10 mg tabletta**

**Jakavi 15 mg tabletta**

**Jakavi 20 mg tabletta**

ruxolitinib

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

1. Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
2. További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
3. Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
4. Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.
5. A betegtájékoztatóban szereplő információk Önre vagy gyermekére vonatkoznak, a szövegben azonban csak az Ön megfogalmazás szerepel.

**A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Jakavi és milyen betegségek esetén alkalmazható?

2. Tudnivalók a Jakavi szedése előtt

3. Hogyan kell szedni a Jakavi‑t?

4. Lehetséges mellékhatások

5. Hogyan kell a Jakavi‑t tárolni?

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

**1. Milyen típusú gyógyszer a Jakavi és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

A Jakavi egy ruxolitinib nevű hatóanyagot tartalmaz.

A Jakavi‑t olyan felnőtt betegek kezelésére alkalmazzák, akik lépmegnagyobbodással járó vagy tüneteket okozó mielofibrózisban, a vérrák egyik ritka fajtájában szenvednek.

A Jakavi‑t az olyan, policitémia vérában szenvedő felnőtt betegek kezelésére alkalmazzák, akik rezisztensek a hidroxiureára, vagy az nem fékezi meg a betegséget.

A Jakavi a következő betegek kezelésére is alkalmazható:

- akut graft verzusz hoszt betegségben (GvHD) szenvedő, legalább 28 napos gyermekek, serdülők, valamint felnőttek.

- krónikus GvHD‑ben szenvedő, legalább 6 hónapos gyermekek, serdülők, valamint felnőttek.

Kétféle GvHD létezik: a korai forma neve akut GvHD, amely jellemzően röviddel a szervátültetés után lép fel, és a bőrt, a májat, valamint a tápcsatornát érintheti; a másik forma neve krónikus GvHD, amely később, hetekkel vagy hónapokkal a szervátültetés után alakul ki. A krónikus GvHD majdnem bármelyik szervet érintheti.

**Hogyan hat a Jakavi?**

A mielofibrózis jellegzetességeinek egyike a megnagyobbodott lép. A mielofibrózis a csontvelő betegsége, amelyben a csontvelőt hegszövet helyettesíti. A kóros csontvelő nem tud többé elegendő mennyiségű egészséges vérsejtet termelni, és ennek következtében a lép jelentősen megnagyobbodik. Bizonyos enzimek (úgynevezett Janus kinázok) működésének gátlásával a Jakavi csökkenteni tudja a mielofibrózisban szenvedő betegek lépének a méretét, és a mielofibrózisos betegeknél csökkenti az olyan tüneteket, mint például az éjszakai verejtékezés, a csontfájdalom és a fogyás. A Jakavi segít csökkenteni a súlyos vérképzőszervi betegségek vagy érrendszeri szövődmények kockázatát.

A policitémia véra egy csontvelőbetegség, amelyben a csontvelő túl sok vörösvértestet termel. A vér az emelkedett vörösvértestszám eredményeként sűrűvé válik. A Jakavi azáltal képes a policitémia vérában szenvedő betegeknél enyhíteni a tüneteket, csökkenteni a lép méretét és a termelődő vörösvértestek mennyiségét, hogy szelektív módon gátolja a Janus kinázoknak (JAK1 és JAK2) nevezett enzimeket, ezáltal potenciálisan csökkenti a súlyos vérképzőszervi betegségek és érrendszeri szövődmények kockázatát.

A graft verzusz hoszt betegség szervátültetés után fellépő szövődmény, amely akkor alakul ki, amikor a donor szövet (például csontvelő) bizonyos sejtjei (T‑sejtek) nem ismerik fel a gazdaszervezet sejtjeit vagy szerveit, és megtámadják azokat. A Janus-kinázoknak nevezett enzimek (JAK1 és JAK2) szelektív gátlásával a Jakavi csökkenti az akut és a krónikus graft verzusz hoszt betegség jeleit és tüneteit, ezzel enyhíti a betegséget és javítja az átültetett sejtek túlélését.

Ha bármilyen további kérdése van a Jakavi működésével vagy azzal kapcsolatban, hogy miért ezt a gyógyszert írták fel Önnek, kérdezze meg kezelőorvosát.

**2. Tudnivalók a Jakavi szedése előtt**

Gondosan kövesse kezelőorvosa összes utasítását. Azok eltérhetnek az ebben a betegtájékoztatóban található általános információktól.

**Ne szedje a Jakavi‑t**

- ha allergiás a ruxolitinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;

- ha terhes vagy szoptat (lásd 2. pont „Terhesség, szoptatás és fogamzásgátlás”).

**Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Jakavi szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha:

* bármilyen fertőzése van. A Jakavi-kezelés elkezdése előtt az Önnél fennálló fertőzés kezelésére lehet szükség;
* valaha tuberkulózisban szenvedett vagy közeli kapcsolatban volt bárkivel, akinek tuberkulózisa volt. Kezelőorvosa vizsgálatokat végezhet, hogy lássa, van‑e Önnek tuberkulózisa vagy bármilyen más fertőzése;
* valaha hepatitisz B-fertőzése volt;
* vesebetegsége van vagy májbetegsége van vagy korábban volt, mert lehet, hogy kezelőorvosának más adagban kell felírnia a Jakavi‑t;
* valaha rosszindulatú betegsége volt, különös tekintettel a bőrrákra;
* szívproblémái vannak vagy voltak;
* 65 éves vagy annál idősebb. A 65 éves és annál idősebb betegeknél fokozott lehet a szívproblémák, például a szívroham és bizonyos típusú rosszindulatú betegségek kockázata;
* Ön dohányzik vagy korábban dohányzott.

A Jakavi‑kezelés alatt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha:

* lázat, hidegrázást vagy a fertőzések egyéb tüneteit észleli;
* tartós köhögést és véres köpetet, lázat, éjszakai izzadást és testsúlycsökkentést észlel (ezek a tuberkulózis jelei lehetnek);
* az alábbi tünetek bármelyike megjelenik, vagy az Ön közelében bárki észleli, hogy Önnél ezen tünetek bármelyike előfordul: zavartság vagy gondolkodási nehézség, egyensúlyzavar vagy járási nehézség, ügyetlenség, beszédzavar, erőtlenség vagy gyengeség a test egyik oldalán, homályos látás és/vagy látásvesztés. Ezek egy súlyosabb agyi fertőzés jelei lehetnek, és kezelőorvosa további vizsgálatokat és kontroll vizsgálatot javasolhat;
* fájdalmas, hólyagképződéssel járó bőrkiütések alakulnak ki Önnél (ezek az övsömör tünetei);
* bármilyen bőrelváltozása van. Ez további megfigyelést tehet szükségessé, mivel bizonyos típusú bőrrákokról (nem melanóma típusú) számoltak be;
* hirtelen légszomj vagy légzési nehézség, mellkasi fájdalom vagy a hát felső részén kialakuló fájdalom lép fel Önnél, ha megduzzad a lába vagy a karja, fáj vagy érzékeny a lába, illetve ha kivörösödik vagy elszíneződik a láb vagy a kar, ezek ugyanis a vénákban kialakuló vérrögök jelei lehetnek.

**Gyermekek és serdülők**

Ez a gyógyszer 18 évesnél fiatalabb, mielofibrózisban vagy policitémia vérában szenvedő gyermekek vagy serdülők esetében nem alkalmazható, mert ebben az életkorban nem vizsgálták.

Graft verzusz hoszt betegség kezelésére a Jakavi legalább 28 napos betegeknél alkalmazható.

**Egyéb gyógyszerek és a Jakavi**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Amíg a Jakavi‑t szedi, soha nem kezdhet el egy új gyógyszert alkalmazni anélkül, hogy ne egyeztetett volna előbb a Jakavi-t felíró orvossal. Ide tartoznak a receptre kapható gyógyszerek, a recept nélkül kapható gyógyszerek és a gyógynövény készítmények vagy alternatív gyógyászati szerek is.

Különösen fontos, hogy az alábbi hatóanyagok közül bármelyiket is tartalmazó gyógyszereket megemlítse, mivel lehet, hogy kezelőorvosának módosítania kell Önnél a Jakavi adagját:

* a fertőzések kezelésére alkalmazott bizonyos gyógyszerek:
  + a gombák okozta betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerek (mint például a ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol, flukonazol és vorikonazol);
  + a baktériumok okozta fertőzések kezelésére alkalmazott antibiotikumok (mint például a klaritromicin, telitromicin, ciprofloxacin vagy az eritromicin);
  + a vírusfertőzések, köztük a HIV‑fertőzés/AIDS kezelésére alkalmazott gyógyszerek (mint például az amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, szakvinavir);
  + a hepatitisz C kezelésére alkalmazott gyógyszerek (boceprevir, telaprevir);
* egy, a depresszió kezelésére szolgáló gyógyszer (nefazodon);
* a magasvérnyomás-betegség (hipertónia) és a mellkasi szorító érzés, nehézségérzés vagy fájdalom (krónikus angina pektorisz) kezelésére alkalmazott gyógyszerek (mibefradil vagy diltiazem);
* egy, a gyomorégés kezelésére szolgáló gyógyszer (cimetidin);
* egy, a szívbetegségek kezelésére alkalmazott gyógyszer (avaszimib);
* a görcsrohamok megszüntetésére alkalmazott gyógyszerek (fenitoin, karbamazepin vagy fenobarbitál és más epilepszia elleni gyógyszerek);
* a tuberkulózis (tbc) kezelésére alkalmazott gyógyszerek (rifabutin vagy rifampicin);
* egy gyógynövény‑készítmény, amit a depresszió kezelésére alkalmaznak (közönséges orbáncfű(*Hypericum perforatum*).

Beszéljen kezelőorvosával, ha nem biztos benne, hogy a fentiek vonatkoznak‑e Önre.

**Terhesség, szoptatás és fogamzásgátlás**

*Terhesség*

* Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.
* Terhesség alatt ne szedje a Jakavi‑t (lásd 2. pont „Ne szedje a Jakavi‑t”).

*Szoptatás*

- A Jakavi szedésének ideje alatt ne szoptasson (lásd 2. pont „Ne szedje a Jakavi‑t”). Kérjen tanácsot kezelőorvosától.

*Fogamzásgátlás*

- A Jakavi szedése nem ajánlott azon nőknek, akik teherbe eshetnek és nem alkalmaznak fogamzásgátlást. Beszélje meg kezelőorvosával, milyen megfelelő fogamzásgátlást alkalmazzon a teherbeesés megelőzésére a Jakavi‑kezelés ideje alatt.

- Beszéljen kezelőorvosával, ha a Jakavi‑kezelés alatt teherbe esik.

**A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Ha a Jakavi bevétele után szédülést észlel, ne vezessen gépjárművet vagy ne kezeljen gépeket.

**A Jakavi laktózt és nátriumot tartalmaz**

A Jakavi laktózt (tejcukrot) tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

**3. Hogyan kell szedni a Jakavi‑t?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Kezelőorvosa a Jakavi‑kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt vérvizsgálatot fog végezni Önnél annak eldöntésére, hogy mi a legmegfelelőbb adag az Ön számára, hogy értékelni tudja, hogy Ön hogyan reagál a kezelésre, valamint, hogy van‑e a Jakavi‑nak valamilyen nemkívánatos hatása. Lehet, hogy kezelőorvosának módosítania kell az adagot vagy le kell állítania a kezelést. Kezelőorvosa a Jakavi‑kezelés elkezdése előtt és a kezelés alatt körültekintően ellenőrizni fogja az Ön állapotát a fertőzésre utaló jelek vagy tünetek észlelése érdekében.

**Mielofibrózis**

* Felnőttek: Az ajánlott kezdő adag naponta kétszer 5–20 mg. A maximális adag naponta kétszer 25 mg.

**Policitémia véra**

* Felnőttek: az ajánlott kezdő adag naponta kétszer 10 mg. A maximális adag naponta kétszer 25 mg.

**Akut és krónikus graft verzusz hoszt betegség**

* legalább 6 éves és 12 évesnél fiatalabb gyermekek: az ajánlott kezdő adag naponta kétszer 5 mg.
* legalább 12 évesnél gyermekek, serdülők és felnőttek: az ajánlott kezdő adag naponta kétszer 10 mg.

Belsőleges oldat gyógyszerforma is rendelkezésre áll, ha az egész tabletta lenyelése nehézséget okoz Önnek, illetve a 6 évesnél fiatalabb gyermekek számára.

A Jakavi‑t minden nap ugyanabban az időpontban kell bevennie, étkezés közben vagy attól függetlenül.

Kezelőorvosa mindig pontosan meg fogja mondani Önnek, hogy hány Jakavi tablettát szedjen.

Addig kell folytatnia a Jakavi szedését, amíg azt kezelőorvosa mondja Önnek.

**Ha az előírtnál több Jakavi‑t vett be**

Ha véletlenül a kezelőorvosa által előírtnál több Jakavi‑t vett be, azonnal forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

**Ha elfelejtette bevenni a Jakavi‑t**

Ha elfelejtette bevenni a Jakavi‑t, egyszerűen csak vegye be a következő adagot a tervezett időben. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

**4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A Jakavi mellékhatásainak többsége enyhe ‑ közepesen súlyos, és néhány napos vagy néhány hetes kezelés után rendszerint elmúlik majd.

**Mielofibrózis és policitémia véra**

**Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek**

**A következő esedékes adag bevétele előtt kérjen azonnali orvosi segítséget, ha a következő súlyos mellékhatásokat tapasztalja:**

Nagyon gyakori mellékhatás (10‑ből több mint 1 beteget érinthet):

* gyomor‑ vagy bélvérzésre utaló bármilyen jel, mint például a fekete vagy véres széklet vagy vérhányás;
* váratlanul kialakuló véraláfutás és/vagy vérzés, szokatlan fáradtság, testmozgás vagy pihenés közben jelentkező légszomj, szokatlanul sápadt bőr vagy gyakori fertőzések – vérképzőszervi betegségek lehetséges tünetei;
* fájdalmas bőrkiütés hólyagokkal – az övsömör lehetséges tünetei (*herpesz zószter-fertőzés*);
* láz, hidegrázás vagy a fertőzés egyéb tünetei;
* vörösvértestek alacsony száma (*anémia*), a fehérvérsejtek alacsony száma (*neutropénia*) vagy a vérlemezkék alacsony száma (*trombocitopénia*).

Gyakori mellékhatás (10‑ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

* bármilyen, az agyban bekövetkezett vérzésre utaló jel, például az öntudat mértékének hirtelen megváltozása, tartós fejfájás, zsibbadás, bizsergés, gyengeség vagy bénulás.

**Egyéb mellékhatások**

A további lehetséges mellékhatásokat az alábbiakban soroljuk fel. Ha Önnél fellépnek ezek a mellékhatások, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Nagyon gyakori mellékhatás (10‑ből több mint 1 beteget érinthet):

* magas koleszterinszint vagy zsírszint a vérben (*hipertrigliceridémia*);
* kóros májfunkciós vizsgálati eredmények;
* szédülés;
* fejfájás;
* húgyúti fertőzések;
* testtömeg‑növekedés;
* láz, köhögés, nehéz vagy fájdalmas légzés, sípoló légzés, légzéskor jelentkező mellkasi fájdalom – tüdőgyulladás lehetséges tünetei;
* magas vérnyomás (*hipertónia*), ami szédülést és fejfájást is okozhat;
* székrekedés;
* magas lipázszint a vérben.

Gyakori mellékhatás (10‑ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

* mindhárom típusú vérsejt: vörösvértestek, fehérvérsejtek és vérlemezkék számának csökkenése (*páncitopénia*);
* fokozott bélgázképződés (*flatulencia*).

Nem gyakori mellékhatás (100‑ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

* tuberkulózis;
* hepatitisz B‑fertőzés kiújulása (amely miatt besárgulhat a bőr és a szem, sötétbarnára színeződhet a vizelet, jobb oldali hasfájás, láz, valamint émelygés vagy hányás jelentkezhet).

**Graft verzusz hoszt betegség (GvHD)**

**Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek**

**A következő esedékes adag bevétele előtt kérjen azonnali orvosi segítséget, ha a következő súlyos mellékhatásokat tapasztalja:**

Nagyon gyakori mellékhatás (10‑ből több mint 1 beteget érinthet):

* lázzal járó fertőzések jelei, amelyek a következőkkel társulnak:
* izomfájdalom, bőrpír és/vagy nehézlégzés (*citomegalovírus-fertőzés*);
* vizeletürítés közben fellépő fájdalom – húgyúti fertőzés;
* szapora szívverés, zavartság és gyors légzés – szepszis, vérmérgezés: ez az állapot fertőzéssel és kiterjedt gyulladással áll összefüggésben;
* gyakori fertőzések, láz, hidegrázás, torokfájás vagy szájfekélyek;
* spontán vérzés vagy véraláfutás – az alacsony vérlemezkeszám okozta trombocitopénia lehetséges tünetei.

**További mellékhatások**

Nagyon gyakori mellékhatás (10‑ből több mint 1 beteget érinthet):

* fejfájás;
* magas vérnyomás (*hipertónia*);
* vérvizsgálat kóros lelete, beleértve a következőket:
* magas lipázszint és/vagy amilázszint;
* magas koleszterinszint;
* rendellenes májműködés;
* egy izomból származó enzim szintjének emelkedése (emelkedett kreatin-foszfokinázszint a vérben);
* emelkedett a kreatinin nevű anyag szintje, ami azt jelezheti, hogy a veséje nem működik megfelelően;
* mindhárom típusú vérsejt (vörösvértestek, fehérvérsejtek és vérlemezkék) alacsony száma (*pancitopénia*);
* hányinger;
* fáradtság, kimerültség, sápadt bőr – ezek az alacsony vörösvértestszám miatt kialakuló vérszegénység tünetei lehetnek.

Gyakori mellékhatás (10‑ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

* láz, izomfájdalom, vizeletürítéskor jelentkező fájdalom vagy vizeletürítési nehézség, homályos látás, köhögés, megfázás vagy nehézlégzés – BK-vírusfertőzés lehetséges tünetei;
* testsúlynövekedés;
* székrekedés.

**Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

**5. Hogyan kell a Jakavi‑t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon vagy a buborékcsomagoláson feltüntetett lejárati idő („Felhasználható:”/„EXP”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Legfeljebb 30 °C‑on tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

**6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

**Mit tartalmaz a Jakavi?**

1. A Jakavi hatóanyaga a ruxolitinib.
2. Minden 5 mg‑os Jakavi tabletta 5 mg ruxolitinibot tartalmaz.
3. Minden 10 mg‑os Jakavi tabletta 10 mg ruxolitinibot tartalmaz.
4. Minden 15 mg‑os Jakavi tabletta 15 mg ruxolitinibot tartalmaz.
5. Minden 20 mg‑os Jakavi tabletta 20 mg ruxolitinibot tartalmaz.
6. Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz, magnézium‑sztearát, vízmentes, kolloid szilícium‑dioxid, karboximetil‑keményítő‑nátrium (lásd 2. pont), povidon, hidroxipropilcellulóz, laktóz‑monohidrát (lásd 2. pont).

**Milyen a Jakavi külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A Jakavi 5 mg‑os tabletta fehér vagy majdnem fehér, kerek tabletta, egyik oldalán „NVR” mélynyomással és a másik oldalán „L5” mélynyomással.

A Jakavi 10 mg‑os tabletta fehér vagy majdnem fehér, kerek tabletta, egyik oldalán „NVR” mélynyomással és a másik oldalán „L10” mélynyomással.

A Jakavi 15 mg‑os tabletta fehér vagy majdnem fehér, ovális tabletta, egyik oldalán „NVR” mélynyomással és a másik oldalán „L15” mélynyomással.

A Jakavi 20 mg‑os tabletta fehér vagy majdnem fehér, hosszúkás tabletta, egyik oldalán „NVR” mélynyomással és a másik oldalán „L20” mélynyomással.

A Jakavi tabletta 14 vagy 56 tablettát tartalmazó buborékcsomagolásban vagy 168 (3 darab 56 tablettás csomag) tablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kerül kiszerelésre.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Írország

**Gyártó**

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Spanyolország

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovškova ulica 57

1000 Ljubljana

Szlovénia

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

90429 Nürnberg

Németország

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nürnberg

Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 | **Lietuva**  SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  Tel: +370 5 269 16 50 |
| **България**  Novartis Bulgaria EOOD  Тел.: +359 2 489 98 28 | **Luxembourg/Luxemburg**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 |
| **Česká republika**  Novartis s.r.o.  Tel: +420 225 775 111 | **Magyarország**  Novartis Hungária Kft.  Tel.: +36 1 457 65 00 |
| **Danmark**  Novartis Healthcare A/S  Tlf.: +45 39 16 84 00 | **Malta**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +356 2122 2872 |
| **Deutschland**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +49 911 273 0 | **Nederland**  Novartis Pharma B.V.  Tel: +31 88 04 52 111 |
| **Eesti**  SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  Tel: +372 66 30 810 | **Norge**  Novartis Norge AS  Tlf: +47 23 05 20 00 |
| **Ελλάδα**  Novartis (Hellas) A.E.B.E.  Τηλ: +30 210 281 17 12 | **Österreich**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +43 1 86 6570 |
| **España**  Novartis Farmacéutica, S.A.  Tel: +34 93 306 42 00 | **Polska**  Novartis Poland Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 375 4888 |
| **France**  Novartis Pharma S.A.S.  Tél: +33 1 55 47 66 00 | **Portugal**  Novartis Farma ‑ Produtos Farmacêuticos, S.A.  Tel: +351 21 000 8600 |
| **Hrvatska**  Novartis Hrvatska d.o.o.  Tel. +385 1 6274 220 | **România**  Novartis Pharma Services Romania SRL  Tel: +40 21 31299 01 |
| **Ireland**  Novartis Ireland Limited  Tel: +353 1 260 12 55 | **Slovenija**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +386 1 300 75 50 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  Novartis Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 5542 5439 |
| **Italia**  Novartis Farma S.p.A.  Tel: +39 02 96 54 1 | **Suomi/Finland**  Novartis Finland Oy  Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200 |
| **Κύπρος**  Novartis Pharma Services Inc.  Τηλ: +357 22 690 690 | **Sverige**  Novartis Sverige AB  Tel: +46 8 732 32 00 |
| **Latvija**  SIA Novartis Baltics  Tel: +371 67 887 070 |  |

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

**Betegtájékoztató: Információk a beteg számára**

**Jakavi 5 mg/ml belsőleges oldat**

ruxolitinib

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert fontos információkat tartalmaz.**

1. Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
2. További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
3. Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
4. Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.
5. A betegtájékoztatóban szereplő információk Önre vagy gyermekére vonatkoznak, a szövegben azonban csak az Ön megfogalmazás szerepel.

**A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Jakavi és milyen betegségek esetén alkalmazható?

2. Tudnivalók a Jakavi szedése előtt

3. Hogyan kell szedni a Jakavi‑t?

4. Lehetséges mellékhatások

5. Hogyan kell a Jakavi‑t tárolni?

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

**1. Milyen típusú gyógyszer a Jakavi és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

A Jakavi egy ruxolitinib nevű hatóanyagot tartalmaz.

A Jakavi a következő betegek kezelésére is alkalmazható:

- akut graft verzusz hoszt betegségben (GvHD) szenvedő, legalább 28 napos gyermekek, serdülők, valamint felnőttek.

- krónikus GvHD‑ben szenvedő, legalább 6 hónapos gyermekek, serdülők, valamint felnőttek.

Kétféle GvHD létezik: a korai forma neve akut GvHD, amely jellemzően röviddel a szervátültetés után lép fel, és a bőrt, a májat, valamint a tápcsatornát érintheti; a másik forma neve krónikus GvHD, amely később, hetekkel vagy hónapokkal a szervátültetés után alakul ki. A krónikus GvHD majdnem bármelyik szervet érintheti.

**Hogyan hat a Jakavi?**

A graft verzusz hoszt betegség szervátültetés után fellépő szövődmény, amely akkor alakul ki, amikor a donor szövet (például csontvelő) bizonyos sejtjei (T‑sejtek) nem ismerik fel a gazdaszervezet sejtjeit vagy szerveit, és megtámadják azokat. A Janus-kinázoknak nevezett enzimek (JAK1 és JAK2) szelektív gátlásával a Jakavi csökkenti az akut és a krónikus graft verzusz hoszt betegség jeleit és tüneteit, ezzel enyhíti a betegséget és javítja az átültetett sejtek túlélését.

Ha bármilyen további kérdése van a Jakavi működésével vagy azzal kapcsolatban, hogy miért ezt a gyógyszert írták fel Önnek, kérdezze meg kezelőorvosát.

**2. Tudnivalók a Jakavi szedése előtt**

Gondosan kövesse kezelőorvosa összes utasítását. Azok eltérhetnek az ebben a betegtájékoztatóban található általános információktól.

**Ne szedje a Jakavi‑t**

- ha allergiás a ruxolitinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

- ha terhes vagy szoptat (lásd 2. pont „Terhesség, szoptatás és fogamzásgátlás”).

**Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Jakavi szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha:

* bármilyen fertőzése van. A Jakavi-kezelés elkezdése előtt az Önnél fennálló fertőzés kezelésére lehet szükség;
* valaha tuberkulózisban szenvedett vagy közeli kapcsolatban volt bárkivel, akinek tuberkulózisa volt. Kezelőorvosa vizsgálatokat végezhet, hogy lássa, van‑e Önnek tuberkulózisa vagy bármilyen más fertőzése;
* valaha hepatitisz B-fertőzése volt;
* vesebetegsége van vagy májbetegsége van vagy korábban volt, mert lehet, hogy kezelőorvosának más adagban kell felírnia a Jakavi‑t;
* valaha rosszindulatú betegsége volt, különös tekintettel a bőrrákra;
* szívproblémái vannak vagy voltak;
* 65 éves vagy annál idősebb. A 65 éves és annál idősebb betegeknél fokozott lehet a szívproblémák, például a szívroham és bizonyos típusú rosszindulatú betegségek kockázata;
* Ön dohányzik vagy korábban dohányzott.

A Jakavi‑kezelés alatt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha:

* lázat, hidegrázást vagy a fertőzések egyéb tüneteit észleli;
* tartós köhögést és véres köpetet, lázat, éjszakai izzadást és testsúlycsökkentést észlel (ezek a tuberkulózis jelei lehetnek);
* az alábbi tünetek bármelyike megjelenik, vagy az Ön közelében bárki észleli, hogy Önnél ezen tünetek bármelyike előfordul: zavartság vagy gondolkodási nehézség, egyensúlyzavar vagy járási nehézség, ügyetlenség, beszédzavar, erőtlenség vagy gyengeség a test egyik oldalán, homályos látás és/vagy látásvesztés. Ezek egy súlyosabb agyi fertőzés jelei lehetnek, és kezelőorvosa további vizsgálatokat és kontroll vizsgálatot javasolhat;
* fájdalmas, hólyagképződéssel járó bőrkiütések alakulnak ki Önnél (ezek az övsömör tünetei);
* bármilyen bőrelváltozása van. Ez további megfigyelést tehet szükségessé, mivel bizonyos típusú bőrrákokról (nem melanóma típusú) számoltak be;
* hirtelen légszomj vagy légzési nehézség, mellkasi fájdalom vagy a hát felső részén kialakuló fájdalom lép fel Önnél, ha megduzzad a lába vagy a karja, fáj vagy érzékeny a lába, illetve ha kivörösödik vagy elszíneződik a láb vagy a kar, ezek ugyanis a vénákban kialakuló vérrögök jelei lehetnek.

**Egyéb gyógyszerek és a Jakavi**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Amíg a Jakavi-t szedi, soha nem kezdhet el egy új gyógyszert alkalmazni anélkül, hogy ne egyeztetett volna előbb a Jakavi-t felíró orvossal. Ide tartoznak a receptre kapható gyógyszerek, a recept nélkül kapható gyógyszerek és a gyógynövény készítmények vagy alternatív gyógyászati szerek is.

Különösen fontos, hogy az alábbi hatóanyagok közül bármelyiket is tartalmazó gyógyszereket megemlítse, mivel lehet, hogy kezelőorvosának módosítania kell Önnél a Jakavi adagját.

* a fertőzések kezelésére alkalmazott bizonyos gyógyszerek:
* a gombák okozta betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerek (mint például a ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol, flukonazol és vorikonazol);
* a baktériumok okozta fertőzések kezelésére alkalmazott antibiotikumok (mint például a klaritromicin, telitromicin, ciprofloxacin vagy az eritromicin);
* a vírusfertőzések, köztük a HIV‑fertőzés/AIDS kezelésére alkalmazott gyógyszerek (mint például az amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, szakvinavir);
* a hepatitisz C kezelésére alkalmazott gyógyszerek (boceprevir, telaprevir).
* egy, a depresszió kezelésére szolgáló gyógyszer (nefazodon);
* a magas vérnyomás-betegség (hipertónia) és a mellkasi szorító érzés, nehézségérzés vagy fájdalom (krónikus angina pektorisz) kezelésére alkalmazott gyógyszerek (mibefradil vagy diltiazem);
* egy, a gyomorégés kezelésére szolgáló gyógyszer (cimetidin);
* egy, a szívbetegségek kezelésére alkalmazott gyógyszer (avaszimib);
* a görcsrohamok megszüntetésére alkalmazott gyógyszerek (fenitoin, karbamazepin vagy fenobarbitál és más epilepszia elleni gyógyszerek);
* a tuberkulózis (tbc) kezelésére alkalmazott gyógyszerek (rifabutin, rifampicin);
* egy gyógynövény‑készítmény, amit a depresszió kezelésére alkalmaznak (közönséges orbáncfű(*Hypericum perforatum*).

Beszéljen kezelőorvosával, ha nem biztos benne, hogy a fentiek vonatkoznak‑e Önre.

**Terhesség, szoptatás és fogamzásgátlás**

*Terhesség*

* Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.
* Terhesség alatt ne szedje a Jakavi‑t (lásd 2. pont „Ne szedje a Jakavi‑t”).

*Szoptatás*

* A Jakavi szedésének ideje alatt ne szoptasson (lásd 2. pont „Ne szedje a Jakavi‑t”). Kérjen tanácsot kezelőorvosától.

*Fogamzásgátlás*

* A Jakavi szedése nem ajánlott azon nőknek, akik teherbe eshetnek és nem alkalmaznak fogamzásgátlást. Beszélje meg kezelőorvosával, milyen megfelelő fogamzásgátlást alkalmazzon a teherbeesés megelőzésére a Jakavi‑kezelés ideje alatt.
* Beszéljen kezelőorvosával, ha a Jakavi‑kezelés alatt teherbe esik.

**A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Ha a Jakavi bevétele után szédülést észlel, ne vezessen gépjárművet, ne kerékpározzon vagy rollerezzen, ne használjon gépeket, és ne vegyen részt más olyan tevékenységben, amely odafigyelést igényel.

**A Jakavi propilén-glikolt tartalmaz**

Ez a gyógyszer 150 mg propilén-glikolt tartalmaz milliliterenként.

Ha a gyermeke 5 évesnél fiatalabb, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, különösen ha gyermeke más propilén-glikolt vagy alkoholt tartalmazó gyógyszert is kap.

**A Jakavi metil-parahidroxi-benzoátot és propil-parahidroxi-benzoátot tartalmaz**

Allergiás reakciókat okozhat (amelyek esetleg csak később jelentkeznek).

**3. Hogyan kell szedni a Jakavi‑t?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Kezelőorvosa a Jakavi‑kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt vérvizsgálatot fog végezni Önnél annak eldöntésére, hogy mi a legmegfelelőbb adag az Ön számára, hogy értékelni tudja, hogy Ön hogyan reagál a kezelésre, valamint, hogy van‑e a Jakavi‑nak valamilyen nemkívánatos hatása. Lehet, hogy kezelőorvosának módosítania kell az adagot vagy le kell állítania a kezelést. Kezelőorvosa a Jakavi‑kezelés elkezdése előtt és a kezelés alatt körültekintően ellenőrizni fogja az Ön állapotát a fertőzésre utaló jelek vagy tünetek észlelése érdekében.

A Jakavi‑t minden nap, naponta kétszer, megközelítőleg ugyanabban az időpontban kell bevennie. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja az Önnek megfelelő adagról. Mindig kövesse kezelőorvosa utasításait. A Jakavi étellel vagy anélkül is bevehető. Bevétel után ihat egy pohár vizet, hogy biztosan lenyelje a teljes adagot.

Addig kell folytatnia a Jakavi szedését, amíg azt kezelőorvosa mondja Önnek.

A belsőleges oldat alkalmazására vonatkozó részletes utasításokért olvassa el a betegtájékoztató végén található „Használati utasítás”‑t.

Azoknak a 6 évnél idősebb betegeknek, akik képesek a tablettát egészben lenyelni, a Jakavi tabletta áll rendelkezésükre.

**Ha az előírtnál több Jakavi‑t vett be**

Ha véletlenül a kezelőorvosa által előírtnál több Jakavi‑t vett be, azonnal forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

**Ha elfelejtette bevenni a Jakavi‑t**

Ha elfelejtette bevenni a Jakavi‑t, egyszerűen csak vegye be a következő adagot a tervezett időben. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

**4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A Jakavi mellékhatásainak többsége enyhe ‑ közepesen súlyos, és néhány napos vagy néhány hetes kezelés után rendszerint elmúlik majd.

**Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek**

**A következő esedékes adag bevétele előtt kérjen azonnali orvosi segítséget, ha a következő súlyos mellékhatásokat tapasztalja:**

Nagyon gyakori mellékhatás (10‑ből több mint 1 beteget érinthet):

* lázzal járó fertőzések jelei, amelyek a következőkkel társulnak:
* izomfájdalom, bőrpír és/vagy nehézlégzés – (*citomegalovírus-fertőzés*);
* vizeletürítés közben fellépő fájdalom – húgyúti fertőzés;
* szapora szívverés, zavartság és gyors légzés – szepszis, vérmérgezés: ez az állapot fertőzéssel és kiterjedt gyulladással áll összefüggésben;
* gyakori fertőzések, láz, hidegrázás, torokfájás vagy szájfekélyek;
* spontán vérzés vagy véraláfutás – az alacsony vérlemezkeszám okozta trombocitopénia lehetséges tünetei.

**További mellékhatások**

Nagyon gyakori mellékhatás (10‑ből több mint 1 beteget érinthet):

* fejfájás;
* magas vérnyomás (*hipertónia*);
* vérvizsgálat kóros lelete, beleértve a következőket:
* magas lipázszint és/vagy amilázszint;
* magas koleszterinszint;
* rendellenes májműködés;
* egy izomból származói enzim szintjének emelkedése (emelkedett kreatin-foszfokinázszint a vérben);
* emelkedett a kreatinin nevű anyag szintje, ami azt jelezheti, hogy a veséje nem működik megfelelően;
* mindhárom típusú vérsejt (vörösvértestek, fehérvérsejtek és vérlemezkék) alacsony száma (*pancitopénia*);
* hányinger;
* fáradtság, kimerültség, sápadt bőr – ezek az alacsony vörösvértestszám miatt kialakuló vérszegénység tünetei lehetnek.

Gyakori mellékhatás (10‑ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

* láz, izomfájdalom, vizeletürítéskor jelentkező fájdalom vagy vizeletürítési nehézség, homályos látás, köhögés, megfázás vagy nehézlégzés – BK-vírusfertőzés lehetséges tünetei;
* testsúlynövekedés;
* székrekedés.

**Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

**5. Hogyan kell a Jakavi‑t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon vagy a tartályon feltüntetett lejárati idő („Felhasználható:”/„EXP”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Legfeljebb 30 °C‑on tárolandó.

Felbontás után 60 napon belül felhasználandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

**6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

**Mit tartalmaz a Jakavi?**

1. A Jakavi hatóanyaga a ruxolitinib.
2. 5 mg ruxolitinibot tartalmaz milliliterenként.
3. Egyéb összetevők: propilén-glikol (E 1520) (lásd 2. pont), vízmentes citromsav, metil-parahidroxi-benzoát (E 218) (lásd 2. pont), propil-parahidroxi-benzoát (E 216) (lásd 2. pont), szukralóz (E 955), eperaroma, tisztított víz.

**Milyen a Jakavi külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A Jakavi 5 mg/ml belsőleges oldat tiszta, színtelen vagy halványsárga oldat, amely tartalmazhat apró, színtelen részecskéket vagy kis mennyiségű üledéket.

A Jakavi belsőleges oldat polipropilénből készült, fehér, gyermekzáras csavaros kupakkal lezárt, borostyánsárga tartályban érhető el.

A csomagok tartalma: egy darab, 60 ml belsőleges oldatot tartalmazó tartály, kettő 1 ml‑es szájfecskendő és egy benyomható adapter.

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Írország

**Gyártó**

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Spanyolország

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

90429 Nürnberg

Németország

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nürnberg

Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 | **Lietuva**  SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  Tel: +370 5 269 16 50 |
| **България**  Novartis Bulgaria EOOD  Тел.: +359 2 489 98 28 | **Luxembourg/Luxemburg**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 |
| **Česká republika**  Novartis s.r.o.  Tel: +420 225 775 111 | **Magyarország**  Novartis Hungária Kft.  Tel.: +36 1 457 65 00 |
| **Danmark**  Novartis Healthcare A/S  Tlf.: +45 39 16 84 00 | **Malta**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +356 2122 2872 |
| **Deutschland**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +49 911 273 0 | **Nederland**  Novartis Pharma B.V.  Tel: +31 88 04 52 111 |
| **Eesti**  SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  Tel: +372 66 30 810 | **Norge**  Novartis Norge AS  Tlf: +47 23 05 20 00 |
| **Ελλάδα**  Novartis (Hellas) A.E.B.E.  Τηλ: +30 210 281 17 12 | **Österreich**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +43 1 86 6570 |
| **España**  Novartis Farmacéutica, S.A.  Tel: +34 93 306 42 00 | **Polska**  Novartis Poland Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 375 4888 |
| **France**  Novartis Pharma S.A.S.  Tél: +33 1 55 47 66 00 | **Portugal**  Novartis Farma ‑ Produtos Farmacêuticos, S.A.  Tel: +351 21 000 8600 |
| **Hrvatska**  Novartis Hrvatska d.o.o.  Tel. +385 1 6274 220 | **România**  Novartis Pharma Services Romania SRL  Tel: +40 21 31299 01 |
| **Ireland**  Novartis Ireland Limited  Tel: +353 1 260 12 55 | **Slovenija**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +386 1 300 75 50 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  Novartis Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 5542 5439 |
| **Italia**  Novartis Farma S.p.A.  Tel: +39 02 96 54 1 | **Suomi/Finland**  Novartis Finland Oy  Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200 |
| **Κύπρος**  Novartis Pharma Services Inc.  Τηλ: +357 22 690 690 | **Sverige**  Novartis Sverige AB  Tel: +46 8 732 32 00 |
| **Latvija**  SIA Novartis Baltics  Tel: +371 67 887 070 |  |

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

**Használati utasítás**

**Jakavi 5 mg/ml belsőleges oldat**

Kérjük, figyelmesen olvassa el ezt a használati utasítást a Jakavi első alkalmazása előtt. Kezelőorvosa megmutatja, hogyan kell helyesen kimérni és beadni a Jakavi adagját. Szóljon kezelőorvosának, ha bármilyen kérdése van a Jakavi alkalmazásával kapcsolatban.

1 tartály, amely Jakavi belsőleges oldatot tartalmaz

|  |  |
| --- | --- |
| A Jakavi dobozának tartalma a következő: | 2 újra felhasználható szájfecskendő (1 ml‑es méretű, 0,1 ml‑enkénti beosztással)  1 adapter a tartályhoz  Adagjelölő beosztás  Fekete színű dugó  Fecskendővég  Fecskendőtest  Dugattyú |
| **FONTOS TÁJÉKOZTATÁS** | |
| * Az egészségügyi szakembernek kell megállapítania, hogy a beteg beadhatja-e megának a gyógyszert, vagy pedig szükséges-e gondozó segítsége. * **Ne alkalmazza** a Jakavi belsőleges oldatot, ha a csomagolás megsérült vagy ha elmúlt a lejárati idő. * **Ne használja** a fecskendőt, ha megsérült vagy ha elhalványodott az adagjelölő beosztás. * **Mindig** használjon új szájfecskendőt új tartály Jakavi belsőleges oldathoz. * Ha Jakavi belsőleges oldat kerül a bőrére, azonnal és alaposan mossa le a területet szappanos vízzel. * Ha Jakavi belsőleges oldat oldat kerül a szemébe, azonnal és alaposan öblítse ki hideg vízzel. | |

|  |  |
| --- | --- |
| **Beadás** | |
| 1. A szennyeződés elkerülése érdekében **mindig** mossa és szárítsa meg a kezét, mielőtt beadná a Jakavi belsőleges oldatot.  Ha Jakavi belsőleges oldat kerül a bőrére, azonnal és alaposan mossa le a területet szappanos vízzel.  Ha Jakavi belsőleges oldat oldat kerül a szemébe, azonnal és alaposan öblítse ki hideg vízzel. | |
| 2. Ellenőrizze, hogy a tartály biztonsági zárókupakja sértetlen-e, valamint ellenőrizze a lejárati időt a tartály címkéjén.  **Ne adja be** a Jakavi belsőleges oldatot, ha a biztonsági zárókupak eltört vagy ha elmúlt a lejárati idő. | |
| 3. Felbontás előtt rázza fel a tartáyt.  A gyermekzáras kupak eltávolításához nyomja le és fordítsa el azt az óramutató járásával ellentétes irányban, amerre a nyíl mutat.  Írja fel a tartály címkéjére a felbontás dátumát. | Kanalat és egy üvegben folyadékot tartó kéz  Automatikusan generált leírás |
| 4. Tegye a tartályt sima felületre és tartsa erősen. Másik kezével illessze az adaptert az tartályba hüvelykujja vagy tenyere segítségével.  **Fontos:** Lehetséges, hogy az adapter beillesztéséhez nagy erőkifejtés szükséges. Nyomja le határozottan, amíg teljesen nem illeszkedik a helyére. Az adapternek hézagmentesen illeszkednie kell a tartályhoz. Ez akkor valósul meg, ha a perem hozzásimul a tartályhoz. | Üveget felnyitó kéz  Automatikusan generált leírás  Két barna üveg közelképe  Automatikusan generált leírás |
| 5. A fecskendő dugattyúját lenyomva távolítsa el belőle a levegőt. | |
| 6. Helyezze be a fecskendő végét az adapter nyílásába.  A fecskendőre nyomást kifejtve ellenőrizze, hogy biztosan megfelelően illeszkedik-e. |  |
| 7. Óvatosan fordítsa a tartályt fejjel lefelé és húzza lefelé a dugattyút annyira, hogy a fekete dugó teteje egy vonalban legyen az Ön számára előírt adaggal a fecskendőtesten.  **Megjegyzés:** Nem baj, ha jelen vannak kis levegőbuborékok. | Fecskendőt tartó kéz  Automatikusan generált leírás |
| 8. Változatlanul tartsa a fecskendőt a helyén, közben óvatosan fordítsa vissza a tartályt.  Vegye ki a fecskendőt a tartályból; ehhez óvatosan húzza egyenesen felfelé. | Fecskendőt és üveget tartó kéz  Automatikusan generált leírás |
| 9. Még egyszer ellenőrizze, hogy a fekete dugó teteje az Ön számára előírt adagnál található-e.  Ellenkező esetben ismételje meg a mérési lépéseket. | Hőmérő közelképe  Automatikusan generált leírás |
| 10. A gyermeket **ültesse le úgy, hogy a törzse függőlegesen legyen, vagy pedig álljon.**  Tegye a fecskendő végét a beteg szájába úgy, hogy a fecskendő vége az orcák egyikének belső felületével érintkezzen.  A dugattyút lassan, ütközésig lenyomva adja be a Jakavi belsőleges oldat előírt adagját.  **FIGYELMEZTETÉS:** Ha a torokba adják be a gyógyszert vagy ha túl gyorsan nyomják le a dugattyút, fulladás léphet fel. | Tollat tartó kéz  Automatikusan generált leírás |
| 11. Ellenőrizze, nem maradt-e Jakavi belsőleges oldat a fecskendőben. Ha bármennyi Jakavi belsőleges oldat a fecskendőben maradt, adja be azt is.  Beadás után a gyermek kaphat egy pohár vizet, hogy biztosan lenyelje a Jakavi belsőleges oldat teljes adagját.  **Megjegyzés:** Ha az előírt adag beadásához kétszer kell használni a fecskendőt, ismételje meg a beadási lépéseket addig, amíg be nem adta az előírt adagot. | |
| 12. **Ne** vegye le az adaptert.  Helyezze vissza a gyermekzáras kupakot a tartályra és az óramutató járásával megegyező irányban elforgatva zárja le.  Ellenőrizze, hogy a kupak biztosan rögzült-e a tartályra. | |

|  |
| --- |
| **A fecskendő tisztítása** |
| Megjegyzés: A szájfecskendőt a többi konyhai eszköztől elkülönítve tárolja, nehogy beszennyeződjön. |
| 1. Töltsön meg egy poharat langyos vízzel. |
| 2. Tegye a fecskendőt a langyos vizet tartalmazó pohárba.  A dugattyút felhúzva, majd lenyomva mossa át vízzel a fecskendőt 4-5 alkalommal. |
| 3. Vegye le a dugattyút a fecskendőtestről.  Öblítse el a poharat, a dugattyút és a fecskendőtestet langyos csapvízzel. |
| 4. Hagyja a dugattyút és a fecskendőtestet száraz felületen, ahol megszáradhatnak a következő felhasználásig.  A fecskendőt **mindig** tartsa gyermekektől elzárva. |

|  |
| --- |
| **Alkalmazás táplálószondával** |
| * **Mindig egyeztessen** kezelőorvosával, mielőtt táplálószondán keresztül adná be a Jakavi belsőleges oldatot. Kezelőorvosa megmutatja Önnek, hogyan kell táplálószondán keresztül beadni a Jakavi belsőleges oldatot. * A Jakavi belsőleges oldat **4 French méretű** (vagy nagyobb), legfeljebb **125 cm hosszúságú** orr-gyomor (NG) vagy gyomor (G) táplálószondán keresztül is beadható. * Lehetséges, hogy az 1 ml‑es fecskendő táplálószondához csatlakoztatásához ENFIT adapterre is szüksége lesz (ezt nem tartalmazza a doboz). * Öblítse át a táplálószondát a gyártó utasításainak megfelelően, közvetlenül a Jakavi belsőleges oldat beadása előtt és után. |