

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Jakavi 5 mg tableta
Jakavi 10 mg tableta
Jakavi 15 mg tableta
Jakavi 20 mg tableta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Jakavi 5 mg tableta
5 mg ruxolitíni bet tartalmaz tablettánként (foszfát formájában).

Ismert hatású segédanyag
71,45 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz tablettánként.

Jakavi 10 mg tableta
10 mg ruxolitíni bet tartalmaz tablettánként (foszfát formájában).

Ismert hatású segédanyag
142,90 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz tablettánként.

Jakavi 15 mg tableta
15 mg ruxolitíni bet tartalmaz tablettánként (foszfát formájában).

Ismert hatású segédanyag
214,35 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz tablettánként.

Jakavi 20 mg tableta
20 mg ruxolitíni bet 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

Tableta.

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

Jakavi 10 mg tableta
Kerek, ívelt, fehér vagy majdnem fehér, megközelítőleg 9,3 mm átmérőjű tableta, egyik oldalán „NVR” mélynyomással és a másik oldalán „L10” mélynyomással.

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

Jakavi 20 mg tableta
Ovaloid görbületű, fehér vagy majdnem fehér, megközelítőleg 16,5 × 7,4 mm átmérőjű tableta, 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 hidroxüreára, vagy nem tolerálják azt.

Graft versus host betegség (GvHD)

A Jakavi olyan 12 éves és idősebb, akut graft versus host betegségben vagy krónikus graft versus host betegségben szenvedő betegek 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

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

1. táblázat Kezdődózisok myelofibrosisban

Vérlemezkeszám	Kezdődózis
Több mint 200 000/mm ³	20 mg szájon át, naponta kétszer
100 000 – 200 000/mm ³	15 mg szájon át, naponta kétszer
75 000 – kevesebb mint 100 000/mm ³	10 mg szájon át, naponta kétszer
50 000 – kevesebb mint 75 000/mm ³	5 mg szájon át, naponta kétszer

A Jakavi javasolt kezdődózisa polycythemia verában (PV) naponta kétszer 10 mg, szájon át adva.

A Jakavi javasolt kezdődózisa akut és krónikus graft versus host betegségben (GvHD) naponta kétszer 10 mg, szájon át adva. A Jakavi a kortikoszteroidokkal és/vagy kalcineurin-inhibitorokkal (CNI) végzett folyamatos 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 dózísig.

A kezdődóvizist 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 2. táblázatban bemutatottak szerint csökken a kezelés során, akkor az adagolás thrombocytopenia miatti abbahagyásának elkerülése érdekében a dózis csökkentését kell mérlegelni.

2. 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/mm ³	20 mg naponta kétszer	15 mg naponta kétszer	Nincs változás	Nincs változás	Nincs változás
75 000 – < 100 000/mm ³	10 mg naponta kétszer	10 mg naponta kétszer	10 mg naponta kétszer	Nincs változás	Nincs változás
50 000 – < 75 000/mm ³	5 mg naponta kétszer	5 mg naponta kétszer	5 mg naponta kétszer	5 mg naponta kétszer	Nincs változás
Kevesebb mint 50 000/mm ³	Kezelés felfüggeszt ése	Kezelés felfüggeszt ése	Kezelés felfüggeszt ése	Kezelés felfüggeszt ése	Kezelés felfüggeszt ése

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 dózísát sem toleráló betegek kezelését meg kell szakítani. Az adagolásra vonatkozó részletes ajánlásokat a 3. táblázat tartalmazza.

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

Laboratóriumi paraméter	Adagolási ajánlás
Vérlemezkeszám < 20 000/mm ³	Csökkenteni kell a Jakavi dózisát egy dózisszinttel. Ha a vérlemezkeszám visszatér $\geq 20\,000/\text{mm}^3$ -re hét napon belül, a dózis visszaállítható az eredeti dózisszintre, egyéb esetben fenn kell tartani a csökkentett dózist.
Vérlemezkeszám < 15 000/mm ³	Fel kell függeszteni a Jakavi alkalmazását addig, amíg a vérlemezkeszám vissza nem tér $\geq 20\,000/\text{mm}^3$ -re, majd újra kell kezdeni az alkalmazást egy alacsonyabb dózisszinten.
Abszolút neutrofilszám (absolute neutrophil count, ANC) $\geq 500/\text{mm}^3$ – < 750/mm ³	Csökkenteni kell a Jakavi dózisát egy dózisszinttel. Térjen vissza az eredeti dózisszintre, ha az ANC > 1000/mm ³ .
Abszolút neutrofilszám < 500/mm ³	Fel kell függeszteni a Jakavi alkalmazását addig, amíg az ANC vissza nem tér > 500/mm ³ -re, majd újra kell kezdeni az alkalmazást egy alacsonyabb dózisszinten. Ha az ANC > 1000/mm ³ , az adagolás az eredeti dózisszinten folytatható.
Nem GvHD okozta emelkedett összbilirubinszint (a májat érintő GvHD nélkül)	> 3,0 – 5,0 \times a normálérték felső határa (upper limit of normal, ULN): A Jakavi alkalmazását egyvel alacsonyabb dózisszinten kell folytatni, amíg az érték vissza nem tér az ULN legfeljebb 3,0-szorosára.
	> 5,0 – 10,0 \times 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 $\leq 3,0$ -szorosára, az adagolás az aktuális dózissal folytatható. Ha 14 nap után sem csökken az ULN legfeljebb 3,0-szorosára, egyvel alacsonyabb dózisszinten kell újratekdeni a kezelést.
	> 10,0 \times 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 \times ULN: A Jakavi alkalmazását egyvel 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 ruxolitinit erősen CYP3A4-inhibitorokkal vagy a CYP2C9 és CYP3A4 enzimek kettős inhibitoraival (pl. flukonazollal) együtt alkalmazzák, akkor a ruxolitinit egységnyi adagját megközelítőleg 50%-kal kell csökkenteni, és naponta kétszer adni (lásd 4.5 pont). Kerülendő a ruxolitinit egyidejű alkalmazása napi 200 mg-ot meghaladó dózissal flukonazollal.

Erős CYP3A4-inhibitorok vagy a CYP2C9 és CYP3A4 enzimek kettős inhibitorai mellett a haematológiai paraméterek és a ruxolitinnal összefüggő gyógyszer mellékhatások okozta klinikai jelek és tünetek gyakoribb (pl. heti kétszeri) monitorozása javasolt.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

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

Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek (a kreatinin-clearance kevesebb mint 30 ml/perc) a thrombocyta-számon alapuló javasolt kezdő adagot megközelítőleg 50%-kal kell csökkenteni a myelofibrosisos betegeknek, és naponta kétszer adni. A súlyos vesekárosodásban és polycythemia verában vagy GvHD-ben szenvedő betegeknek a javasolt kezdő adag naponta kétszer 5 mg. A betegeket a ruxolitinib-kezelés ideje alatt a biztonságosság és hatásosság tekintetében gondosan monitorozni kell.

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 betegeknek, 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 betegeknek javasolt, akiknek a thrombocyta-száma > 200 000/mm³. A következő adagokat (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 betegeknek a javasolt kezdő adag 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 betegeknek 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 betegeknek a thrombocyta-számon alapuló javasolt kezdő adagot megközelítőleg 50%-kal kell csökkenteni, és naponta kétszer adni. A következő adagok módosítását a biztonságosság és hatásosság gondos monitorozása alapján kell végezni. Az ajánlott kezdődózis naponta kétszer 5 mg PV-ben szenvedő betegek számára. A májkárosodással diagnosztizált betegeknek, 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. A ruxolitinib dózisa a cytopenia kockázatának csökkentése érdekében titrálható.

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

Azoknál a betegeknek, 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 betegeknek.

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).

GvHD-ben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél (12 évesek és idősebbek) a Jakavi biztonságosságát és hatásosságát a REACH2 és a REACH3 randomizált, III. fázisú vizsgálatok bizonyítékai támasztják alá. A Jakavi dózisa 12 éves és idősebb, GvHD-s gyermekek és serdülők esetében megegyezik a felnőtteknél alkalmazandóval. A Jakavi biztonságosságát és hatásosságát 12 évesnél fiatalabb betegek esetében nem igazolták.

A kezelés leállítása

Az MF vagy a PV kezelését addig lehet folytatni, amíg az előny-kockázat arány 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 ruxolitib-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 dózisének fokozatos csökkentése a kezelésre reagáló betegeknél, a kortikoszteroid-kezelés abbahagyását követően. A Jakavi dózisének kéthavonkénti 50%-os csökkentése javasolt. Amennyiben a GvHD jelei vagy tünetei kiújulnak a Jakavi dózisének 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 adag kimaradt, a betegnek nem szabad egy külön adagot bevennie, csak a következő, előírt adagot 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 $50\ 000/\text{mm}^3$ vagy az abszolút neutrophil-száma kevesebb mint $500/\text{mm}^3$ (lásd 4.2 pont).

Megfigyelték, hogy azoknál az MF-ben szenvedő betegeknél, akiknek a kezelés megkezdésekor alacsony a thrombocyta-száma ($< 200\ 000/\text{mm}^3$), 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 betegeknel, akiknel anaemia alakul ki, vérátömlesztésre lehet szükség. Azoknál a betegeknel, akiknel anaemia alakul ki, a dózis módosítása vagy az adagolás megszakítása is mérlegelendő.

Az olyan betegeknel, 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 betegeknel, 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 betegeknel súlyos bakteriális, mycobacteriumok okozta, gomba-, vírus- és egyéb opportunist fertőzések fordultak elő. A betegeknel fel kell mérni a súlyos fertőzések kialakulásának kockázatát. Az orvosoknak a Jakavi-t kapó betegeknel figyelniük kell a fertőzés okozta jeleket és tüneteket, és azonnal megfelelő kezelést kell kezdeniük. A Jakavi-kezelést az aktív, súlyos fertőzések megszűnéséig nem szabad elkezdni.

A Jakavi-t kapó betegeknel 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 betegeknel.

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

Herpes zoster

Az orvosoknak tájékoztatniuk kell a beteget a herpes zoster okozta korai jelekről és tüneteikről, 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 beteget 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 vizsgálatának 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-eket – 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 thrombosit (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 betegségegek előfordulásáról számoltak be JAK-gátlókat, például Jakavi-t kapó betegeknél.

A ruxolitínnel 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 adagokat (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 (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).

Kölcsönhatások

Ha a Jakavi-t erős CYP3A4-inhibitorokkal vagy a CYP2C9 és CYP3A4 enzimek kettős inhibitoraival (pl. flukonazzal) együtt alkalmazzák, akkor a Jakavi egységnyi adagját megközelítőleg 50%-kal kell csökkenteni, és naponta kétszer adni (az ellenőrzés gyakoriságát lásd a 4.2 és 4.5 pontban).

A cyto-reductív terápia Jakavi-val történő együttes alkalmazása kezelhető cypoteniákkal járt együtt (a cypoteniák 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.

Segédanyagok

A Jakavi laktózt 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 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

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

A ruxolitiniib dózis csökkentését eredményező kölsönhatások

CYP3A4-inhibitorok

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

Egészséges alanyoknál a ruxolitiniib (10 mg-os egyszeri dózis) és egy erős CYP3A4-inhibitor, a ketokonazol egyidejű alkalmazása 33%-kal magasabb ruxolitiniib c_{max} - és 91%-kal magasabb AUC-értékeket eredményezett, mint a ruxolitiniib önmagában történő alkalmazása. Ketokonazol egyidejű alkalmazása mellett a felezési idő 3,7 órától 6,0 órára nyúlt meg.

Ha a ruxolitiniibet erős CYP3A4-inhibitorokkal együtt alkalmazzák, akkor a ruxolitiniib egységnyi adagját megközelítőleg 50%-kal kell csökkenteni, 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 ruxolitiniibbel (10 mg-os egyszeri adag) történő együttes alkalmazása a ruxolitiniib c_{max} értékét 47%-kal, illetve az AUC-értékét 232%-kal növelte a ruxolitiniib 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 ruxolitiniib egyidejű alkalmazása napi 200 mg-ot meghaladó dózissal flukonazzal.

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 adag 10 napig) után ruxolitiniibet (50 mg-os egyszeri dózis) adva a ruxolitiniib AUC 70%-kal volt alacsonyabb, mint a ruxolitiniib önmagában történő alkalmazása után. A ruxolitiniib aktív metabolitjainak expozíciója változatlan volt. Összességében a ruxolitiniib farmakodinámiás aktivitása hasonló volt, ami arra utal, hogy a CYP3A4-indukció minimális farmakodinámiás hatást eredményezett. Ugyanakkor ez összefüggésben lehet az E_{max} -hoz közeli farmakodinámiás hatásokat eredményező, magas ruxolitiniib-dózissal. Lehet, hogy egy erős enziminduktorral végzett kezelés elkezdésekor az adott betegnél a ruxolitiniib dózisának emelése szükséges.

A ruxolitinibet érintő, további mérlegelendő kölcsönhatások

Enyhe vagy közepesen erős CYP3A4-inhibitorok (a teljesség igénye nélkül például ciprofloxacín, 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 c_{max} - 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 orális 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 etinilösztadiol 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 farmakodinámiai / 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 alanin-aminotranszferázszint (40,7%), az emelkedett aszpartát-aminotranszferázszint (31,5%) és a hypertriglyceridaemia (25,2%) volt. A myelofibrosisban végzett III. fázisú klinikai vizsgálatokban sem CTCAE 3. vagy 4. fokozatú hypertriglyceridaemiát vagy emelkedett aszpartát-aminotranszferázszintet, 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 az alanin-aminotranszferázszint 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 haematológiai laboratóriumi eltérés (bármilyen CTCAE fokozat) az emelkedett alanin-aminotranszferázszint (45,3%) az emelkedett aszpartát-aminotranszferázszint (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 aszpartát-aminotranszferázszintet.

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 thrombocytopenia, az anaemia és a neutropenia voltak.

A mellékhatásként azonosított hematológiai laborérték-eltérések között szerepelt a thrombocytopenia (85,2%), az anaemia (75,0%) és a neutropenia (65,1%). 3. súlyossági fokozatú anaemiát a betegek 47,7%-ánál jelentettek (a 4. fokozat nem értelmezhető a CTCAE v4.03 szerint). 3. fokozatú thrombocytopeniáról a betegek 31,3%-ánál, 4. fokozatúról pedig 47,7%-ánál számoltak be.

A három leggyakoribb nem hematológiai mellékhatás a következő volt: citomegalovírus- (CMV) fertőzés (32,3%), sepsis (25,4%) és húgyúti fertőzések (17,9%).

A három leggyakoribb, mellékhatásként azonosított nem hematológiai laborérték-eltérés a következő volt: emelkedett alanin-aminotranszferázszint (54,9%), emelkedett aszpartát-aminotranszferázszint (52,3%) és hypercholesterinaemia (49,2%). Többségük 1. és 2. fokozatú volt.

A kezelés nemkívánatos események miatti abbahagyását – az ok-okozati összefüggéstől függetlenül – a betegek 29,4%-ánál figyelték meg.

Krónikus GvHD

A leggyakrabban jelentett mellékhatások az anaemia, a hypercholesterinaemia és az emelkedett aszpartát-aminotranszferázszint voltak.

A mellékhatásként azonosított hematológiai laborérték-eltérések között szerepelt az anaemia (68,6%), a thrombocytopenia (34,4%) és a neutropenia (36,2%). 3. súlyossági fokozatú anaemiát a betegek 14,8%-ánál jelentettek (a 4. fokozat nem értelmezhető a CTCAE v4.03 szerint). 3. fokozatú neutropeniáról a betegek 9,5%-ánál, 4. fokozatúról pedig 6,7%-ánál számoltak be.

A három leggyakoribb nem hematológiai mellékhatás a következő volt: hypertonia (15,0%), fejfájás (10,2%) és húgyúti fertőzések (9,3%).

A három leggyakoribb, mellékhatásként azonosított nem hematológiai laborérték-eltérés a következő volt: hypercholesterinaemia (52,3%), emelkedett aszpartát-aminotranszferázszint (52,2%) és emelkedett alanin-aminotranszferázszint (43,1%). Többségük 1. és 2. fokozatú volt.

A kezelés nemkívánatos események miatti abbahagyását – az ok-okozati összefüggéstől függetlenül – a betegek 18,1%-ánál figyelték meg.

A klinikai vizsgálatokból származó, gyógyszer okozta mellékhatások táblázatos formában

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 ruxolitiniib-kezelésre randomizáltak (n=301), részben pedig olyan betegektől, akik a kontroll-kezelésekről való átállás után kaptak ruxolitiniibet (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 ruxolitiniib-kezelésre randomizáltak (n=184), részben pedig olyan betegektől, akik a kontroll-kezelésekről való átállás után kaptak ruxolitiniibet (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 értékelték. Az értékelésben 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 Jakavi biztonságosságát krónikus GvHD-ben szenvedő betegek körében a REACH3 III. fázisú vizsgálatban értékelték. Az értékelésben 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 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 (4. táblázat), illetve 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 ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésekre álló adatokból nem állapítható meg).

4. 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 fertőzések ^d	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Herpes zoster-fertőzés ^d	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Pneumonia	Nagyon gyakori	Gyakori
Sepsis	Gyakori	Nem gyakori
Tuberculosis	Nem gyakori	Nem ismert ^e
HBV-reaktiváció	Nem ismert ^e	Nem gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek^{a,d}		
Anaemia ^a	-	-
CTCAE ^c 4. fokozat (< 6,5 g/dl)	Nagyon gyakori	Nem gyakori
CTCAE ^c 3. fokozat (< 8,0 – 6,5 g/dl)	Nagyon gyakori	Gyakori
Bármilyen CTCAE ^c fokozat	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Thrombocytopenia ^a		
CTCAE ^c 4. fokozat (< 25 000/mm ³)	Gyakori	Nem gyakori
CTCAE ^c 3. fokozat (50 000 – 25 000/mm ³)	Nagyon gyakori	Gyakori
Bármilyen CTCAE ^c fokozat	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Neutropenia ^a		
CTCAE ^c 4. fokozat (< 500/mm ³)	Gyakori	Nem gyakori
CTCAE ^c 3. fokozat (< 1000 – 500/mm ³)	Gyakori	Nem gyakori
Bármilyen CTCAE ^c fokozat	Nagyon gyakori	Gyakori
Pancytopenia ^{a,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		
Hypercholesterinaemia ^a bármilyen CTCAE ^c fokozat	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hypertriglyceridaemia ^a bármilyen CTCAE ^c 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 CTCAE ^c fokozat	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Székrekedés	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Flatulencia	Gyakori	Gyakori
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		
Emelkedett alanin-aminotranszferázszint ^a		
CTCAE ^c 3. fokozat (a normálérték felső határának több mint 5-szöröse – 20-szorosa)	Gyakori	Gyakori
Bármilyen CTCAE ^c fokozat	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Emelkedett aszpartát-aminotranszferázszint ^a		
Bármilyen CTCAE ^c fokozat	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Érbetegségek és tünetek		
Hypertónia	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 × 10 ⁹ /l, valamint a neutrofilszám < 1,5 × 10 ⁹ /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 Ezek a mellékhatásokat részletezzük a szövegben. ^e A forgalomba hozatalt követően tapasztalt nemkívánatos gyógyszerhatás		

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).

5. táblázat A GvHD III. fázisú vizsgálataiban jelentett mellékhatások gyakorisági kategóriája

Mellékhatás	Akut GvHD (REACH2) Gyakorisági kategória	Krónikus GvHD (REACH3) Gyakorisági kategória
Fertőző betegségek és parazitaferőzések		
CMV-fertőzések	Nagyon gyakori	Gyakori
CTCAE ³ ≥ 3. fokozat	Nagyon gyakori	Gyakori
Sepsis	Nagyon gyakori	-
CTCAE ≥ 3. fokozat	Nagyon gyakori	-
Húgyúti fertőzések	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
CTCAE ≥ 3. fokozat	Nagyon gyakori	Gyakori
BK-vírusfertőzések	-	Gyakori
CTCAE ≥ 3. fokozat	-	Nem gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		
Thrombocytopenia ¹	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
CTCAE 3. fokozat	Nagyon gyakori	Gyakori
CTCAE 4. fokozat	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Anaemia ¹	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
CTCAE 3. fokozat	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Neutropenia ¹	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
CTCAE 3. fokozat	Nagyon gyakori	Gyakori
CTCAE 4. fokozat	Nagyon gyakori	Gyakori
Pancytopenia ^{1,2}	Nagyon gyakori	-
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		
Hypercholesterinaemia ¹	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
CTCAE 3. fokozat	Gyakori	Gyakori
CTCAE 4. fokozat	Gyakori	Nem gyakori
Testtömeg-növekedés	-	Gyakori
CTCAE ≥3. fokozat	-	N.A. ⁵
Idegrendszeri betegségek és tünetek		
Fejfájás	Gyakori	Nagyon gyakori
CTCAE ≥ 3. fokozat	Nem gyakori	Gyakori
Érbetegségek és tünetek		
Hypertonia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
CTCAE ≥ 3. fokozat	Gyakori	Gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		
Emelkedett lipázszint ¹	-	Nagyon gyakori
CTCAE 3. fokozat	-	Gyakori
CTCAE 4. fokozat	-	Nem gyakori
Emelkedett amilázszint ¹	-	Nagyon gyakori
CTCAE 3. fokozat	-	Gyakori
CTCAE 4. fokozat	-	Gyakori
Hányinger	Nagyon gyakori	-
CTCAE ≥ 3. fokozat	Nem gyakori	-
Székrekedés	-	Gyakori
CTCAE ≥ 3. fokozat	-	N.A. ⁵
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		
Emelkedett alanin-aminotranszferázszint ¹	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
CTCAE 3. fokozat	Nagyon gyakori	Gyakori
CTCAE 4. fokozat	Gyakori	Nem gyakori
Emelkedett aszpartát-aminotranszferázszint ¹	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
CTCAE 3. fokozat	Gyakori	Gyakori
CTCAE 4. fokozat	N.A. ⁵	Nem gyakori

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		
Emelkedett kreatin-foszfokinázszint a vérben ¹	-	Nagyon gyakori
CTCAE 3. fokozat	-	Gyakori
CTCAE 4. fokozat	-	Gyakori
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		
A vér emelkedett kreatininszintje ¹	-	Nagyon gyakori
CTCAE 3. fokozat	-	Gyakori
CTCAE 4. fokozat	-	N.A. ⁵
¹	A gyakoriság a laboratóriumi értékek kiindulási értékéhez képest újonnan fellépő vagy rosszabbodó eltérésein alapul.	
²	A pancytopenia meghatározása: a hemoglobinszintje < 100 g/l, a vérlemezkeszám < 100 × 10 ⁹ /l, valamint a neutrofilszám < 1,5 × 10 ⁹ /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.	
⁵	N.A.: nem értelmezhető, nem számoltak be esetekről	

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 a betegek 47,7%-ánál, míg a krónikus GvHD III. fázisú vizsgálatában a betegek 14,8%-ánál számoltak be a CTCAE szerinti 3. fokozatú anaemiáról.

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 thrombocytopenia transzfúziót a ruxolitibet kapó betegek 4,7%-ának, míg a kontroll terápia szerinti kezelést kapó betegek 4,0%-ának adtak. A kezelés thrombocytopenia miatti abbahagyása a ruxolitibet kapó betegek 0,7%-ánál, míg a kontroll terápia szerinti kezelést kapó betegek 0,9%-ánál fordult elő. Azoknál a betegeknél, akiknek a thrombocytopenia száma a ruxolitib 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 a betegek 31,3%-ánál számoltak be 3. fokozatú, illetve 47,7%-ánál számoltak be 4. fokozatú thrombocytopeniáról. A krónikus GvHD III. fázisú vizsgálatában ritkábban fordult elő 3. és 4. fokozatú thrombocytopenia (5,9% illetve 10,7%), mint akut GvHD 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 betegekkal 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 a betegek 17,9%-ánál számoltak be 3. fokozatú, illetve 20,6%-ánál számoltak be 4. fokozatú neutropeniáról. A krónikus GvHD III. fázisú vizsgálatában ritkábban fordult elő 3. és 4. fokozatú neutropenia (9,5% illetve 6,7%), mint akut 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 3-4. 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 ruxolitinnal 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 ruxolitinnal 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 ruxolitinnal kapó betegeknél nem számoltak be intracranialis vérzés vagy gastrointestinalis vérzés eseményekről. Egy, ruxolitinnal 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 inyvérzés) a ruxolitinnal 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 összehasonlító szakaszában a ruxolitinnal 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 ruxolitinnal 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 ruxolitinnal kapó vizsgálati karon pedig egyetlen betegnél sem jelentettek.

A krónikus GvHD III. fázisú vizsgálatának összehasonlító szakaszában a ruxolitinnal 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 ruxolitinnal 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%). Egyik kezelési karon sem 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 ruxolitinnal 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 ruxolitinnal kezelt betegek 0,5%-ánál, míg a referencia-kezeléseket kapók 1,6%-ánál jelentettek. A ruxolitinnal-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, az *összehasonlító szakasz* során a ruxolitini bet 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 ruxolitini bet 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 ruxolitini bet 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 ruxolitini bet alkalmazó vizsgálati karon jelentettek 3 betegnél; az esetek egyike volt 3. fokozatú. A ruxolitini bet 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).

A krónikus GvHD III. fázisú vizsgálatában, az *összehasonlító szakasz* során a ruxolitini bet 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 ruxolitini bet 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 ruxolitini bet 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 ruxolitini bet 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 ruxolitini bet 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 ruxolitini bet 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%).

Emelkedett lipázszint

A RESPONSE vizsgálat véletlen besorolásos szakaszában a lipázértékek romlása nagyobb mértékű volt a ruxolitini bet 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 karon. A RESPONSE 2 vizsgálatban a gyakoriság hasonló volt a ruxolitini bet 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 ruxolitini bet kapó vizsgálati karon a betegek 18,7%-ánál és 19,3%-ánál, míg a kontroll vizsgálati karon 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 *összehasonlító szakaszában* a ruxolitini bet 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 ruxolitini bet kapó 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.

A krónikus GvHD III. fázisú vizsgálatának *összehasonlító szakaszában* a ruxolitinit 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 ruxolitinnal 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 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 ruxolitinit-karon, szemben a placebokaron észlelt 2-5 Hgmm-es csökkenéssel. A COMFORT-II vizsgálatban az átlagértékek csak kis különbséget mutattak a ruxolitinnal 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 ruxolitinit-karon, miközben 2 Hgmm-rel csökkent a legjobb, rendelkezésre álló kezelés karon.

Gyermekek és serdülők

Összesen húsz, 12 – < 18 éves GvHD-ben szenvedő betegnél végezték el a biztonságosság elemzését: 9 betegnél (5 fő a ruxolitinit kapó vizsgálati karon, 4 pedig a legjobb, rendelkezésre álló kezelést kapó vizsgálati karon) a REACH2 vizsgálatban, 11 betegnél (4 fő a ruxolitinit kapó vizsgálati karon, 7 pedig a legjobb, rendelkezésre álló kezelést kapó vizsgálati karon) pedig a REACH3 vizsgálatban. A serdülőknél és felnőtteknél megfigyelt hasonló expozíció alapján a javasolt, naponta kétszer 10 mg-os dózisban alkalmazott ruxolitinit biztonságossága hasonló a mellékhatások gyakoriságát és súlyosságát illetően.

Idősek

A REACH2 vizsgálatban összesen 29, a REACH3 vizsgálatban pedig összesen 25, > 65 éves és ruxolitinnal 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](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A Jakavi túlادagolásának 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 ruxolitinit eliminációját.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

Hatásmechanizmus

A ruxolitínib 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 citokin és növekedési faktor jelátvitelét, amelyek fontosak a haemopoiesishez és az immunfunkcióhoz.

A myelofibrosis és a polycythemia vera myeloproliferatív 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 ruxolitínib a JAK2V617F mutálódott protein expressziójával gátolja a JAK-STAT jelátvitelt és a haematologiai malignitások sejtmodelljeinek citokinfüggő, valamint a Ba/F3-sejtek citokinektől 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 ruxolitínib az egészséges alanyoktól és myelofibrosisos és polycythemia verában szenvedő betegektől származó teljes vérben gátolja a citokin-indukálta STAT3 foszforilációt. A ruxolitínib 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 gyulladáshoz kapcsolódó markereknek, mint például a TNF α -nak, az IL-6-nak és a CRP-nek a szisztémás tünetekkel járó kiindulási emelkedése a myelofibrosisos betegeknél a ruxolitínib-kezelés után lecsökkent. A myelofibrosisos betegek nem váltak az idő múlásával refrakterre a ruxolitínib farmakodinámiás hatásaival szemben. Ehhez hasonlóan, a polycythemia verában szenvedő betegek a gyulladáshoz kapcsolódó markerek kiindulási emelkedését is mutatták, és ezek a markerek a ruxolitínib-kezelés után csökkentek.

Egy egészséges alanyokkal végzett, a QT-távolság alapos vizsgálatában nem volt az egyszeri dózisu vagy akár a maximum 200 mg-os, a terápiás dózist meghaladó dózisban adott ruxolitínib QT/QTc-távolságot megnyújtó hatására utaló jel, ami azt jelzi, hogy a ruxolitínibnek 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 splenomegáliájuk volt, és kockázati kategóriájuk a nemzetközi munkacsoport (International Working Group – IWG) konszenzus kritériumai alapján intermedier-2 vagy magas volt. A Jakavi kezdő adagja a thrombocyta-számon alapult. A $\leq 100\,000/\text{mm}^3$ vérlemezkeshámú 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 vérlemezkesháma $\geq 50\,000$ és $< 100\,000/\text{mm}^3$ 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 vizsgálat (MRI) vagy komputertomográfiával (CT) mért, $\geq 35\%$ -os csökkenést elérő betegek aránya volt.

A másodlagos végpontok közé tartozott a lép kiindulási térfogatához viszonyított, $\geq 35\%$ -os csökkenés fennmaradása, azoknak a betegeknek az aránya, akiknél $\geq 50\%$ -ot csökkent az összesített tünetpontoszám, a vizsgálat megkezdésétől a 24. hétig a módosított myelofibrosis tünetek felmérésére szolgáló (Myelofibrosis Symptom Assessment Form – MFSAF) napló 2.0 verziójával felmért, összesített tünetpontoszámban 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 ruxolitინibre vagy a legjobb rendelkezésre álló kezelésre. A legjobb rendelkezésre álló kezelés karon a betegek 47%-a kapott hidroxüreat 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, $\geq 35\%$ -os csökkenését elérő betegek aránya volt.

A másodlagos végpontok közé tartozott a vizsgálat megkezdésétől a 24. hétig a léptérfogat $\geq 35\%$ -os csökkenését elérő betegek aránya, és a kiindulási léptérfogat $\geq 35\%$ -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.

6. táblázat A lép kiindulási térfogatához viszonyított, $\geq 35\%$ -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 $\geq 35\%$ -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, $\geq 35\%$ -os csökkenést (6. táblázat), tekintet nélkül a JAK2V617F mutáció jelenlétére vagy hiányára (7. táblázat) vagy a betegség altípusára (primer myelofibrosis, polycythaemia vera utáni myelofibrosis vagy essentialis thrombocythaemia utáni myelofibrosis).

7. táblázat A lép kiindulási térfogatához viszonyított, $\geq 35\%$ -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)	Negatív (N = 40)	Pozitív (N = 121)	Negatív (N = 27)	Pozitív (N = 110)	Negatív (N = 35)	Pozitív (N = 49)	Negatív (N = 20)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
A léptérfogat $\geq 35\%$ -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 ($\geq 35\%$ -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 $\geq 50\%$ -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 ruxolitininib-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 ruxolitininib-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 ruxolitininib-karon 31%-os halálozási kockázat-csökkenés volt a placebohoz 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 ruxolitininib-karra 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 ruxolitininib-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 ruxolitininib-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 ruxolitininib-karon 33%-os halálozási kockázat-csökkenés volt, a legjobb, rendelkezésre álló kezelésre 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 hidroxüreára vagy nem tolerálják azt, a European LeukemiaNet (ELN) nemzetközi munkacsoport által publikált kritériumok alapján. Száztíz beteget randomizáltak a ruxolitiniib-karra, és 112 beteget a legjobb, rendelkezésre álló kezelés karra. A Jakavi kezdő adagja naponta kétszer 10 mg volt. Ezután a dóziseket az egyes betegeknél a tolerabilitás és a hatékonyság 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 hidroxüreát (59,5%), interferont/pegilált interferont (11,7%), anagrelidet (7,2%), pipobrománt (1,8%) és obszervációt (15,3%) tartalmazott.

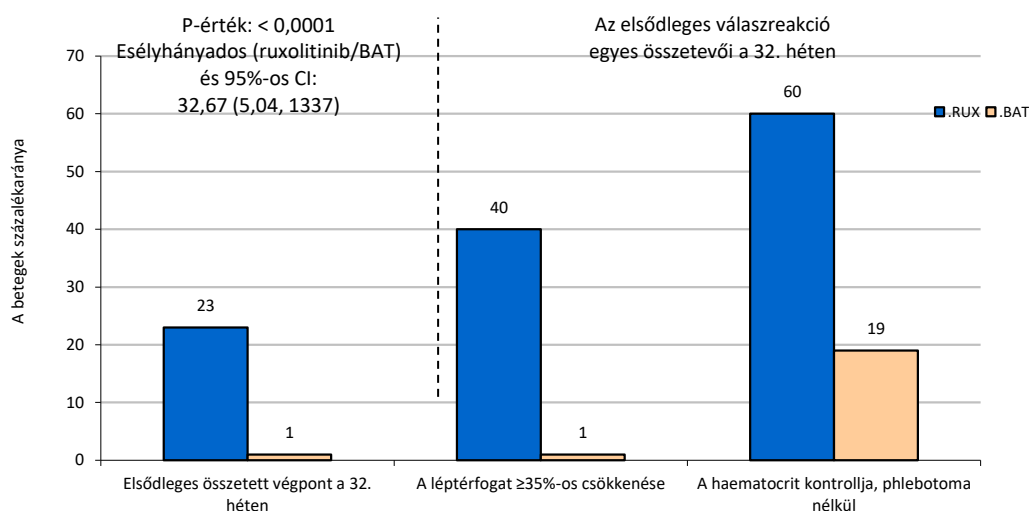
A kiindulási demográfiai jellemzők és a betegség jellemző tulajdonságai a 2 terápiás kar esetén hasonlóak voltak. A medián életkor 60 év volt (szélső értékek 33 - 90 év). A ruxolitiniib-kar betegeinél a polycythemia vera diagnózis fennállásának medián időtartama 8,2 év volt, és korábban hidroxüreát kaptak, 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 $\geq 35\%$ -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 kezelt (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 $\geq 35\%$ -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 – myeloproliferatív daganat okozta tüneteket értékelő űrlap) összesített tünetpontszám (total symptom score – TSS) elektronikus betegnapló segítségével értékelték, ami 14 kérdést tartalmazott. A 32. héten a ruxolitinnal kezelt betegek sorrendben 49%-a és 64%-a érte el a TSS-14 és TSS-5 $\geq 50\%$ -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 ruxolitinnal 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 ruxolitinnal 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 8. táblázat).

8. 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 (haematocrit-kontroll) és a kiindulási léptérfogat $\geq 35\%$ -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 hidroxüreára, vagy nem tolerálták azt, de nem volt tapintható splenomegáliájuk. 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 kezdődőzisa 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 sziirolimusz), 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 ruxolitinitet 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 ruxolitinit 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 betegek 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 Cochran–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 9. táblázat ismerteti.

9. 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 (az adatok lezárásának időpontja: 2019. július 25.). 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 sziorolimusz), 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 takrolimus, 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 ruxolitinin alkalmazására a 7. ciklus 1. napján 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 7. ciklus 1. napi vizitjét 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 7. ciklus 1. napján megállapított ORR volt, amely alatt azon betegek részarányát értették az egyes vizsgálati karonon, 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 válaszelmérség 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 10. táblázat ismerteti.

A 7. ciklus 1. napján 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.

10. táblázat Általános válaszarány a 7. ciklus 1. napján 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 kockázatsökkenés 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 gyermekek és serdülők (12 évesek és idősebbek) esetében a Jakavi biztonságosságát és hatásosságát a REACH2 és a REACH3 randomizált, III. fázisú vizsgálatok által szolgáltatott bizonyítékok támasztják alá (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk). A REACH2 vizsgálat 28. napján 5-ből 4 akut GvHD-s serdülő betegnél észleltek választ (3 főnél lépett fel CR, 1-nél PR) a ruxolitinibet kapó vizsgálati karon, míg ez az arány 4-ből 3 (3 főnél lépett fel CR) volt a BAT-vizsgálati karon. A REACH3 vizsgálat 7. ciklusának 1. napján 4-ből 3 krónikus GvHD-s serdülő betegnél észleltek választ (mindegyiküknél PR-t) a ruxolitinibet kapó vizsgálati karon, míg ez az arány 8-ből 2 (mindkettejüknél PR) volt a BAT-vizsgálati karon.

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 (c_{max}) 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 c_{max} -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 c_{max} közepes mértékben csökkent (24%), miközben az átlagos AUC majdnem változatlan maradt (4%-os emelkedés).

Eloszlás

A dinamikus egyensúlyi állapotú átlagos eloszlási térfogat a myelofibrosis és polycythemia verában szenvedő betegeknél megközelítőleg 75 liter. 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* adagban, 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

A testfelület, 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 myelofibrosisos betegek populációs farmakokinetikai vizsgálatában nem volt nyilvánvaló összefüggés az orális clearance és a beteg életkora vagy a rassz között. Az előre jelzett orális clearance 17,7 l/h volt nőknél és 22,1 l/h volt férfiaknál, 39%-os egyének közötti variabilitással a myelofibrosisos betegekénél. A clearance 12,7 l/óra volt a polycythemia verában szenvedő betegekénél, 42%-os egyének közötti variabilitással, és nem volt nyilvánvaló összefüggés az orális 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 betegekénél, illetve 7,8 l/h volt krónikus GvHD-ben szenvedő betegekénél, a résztvevők közötti variabilitás 49%-os 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. Az expozíció magasabb volt a kis testfelületű (body surface area, BSA) GvHD-ben szenvedő betegekénél. 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. Az akut vagy krónikus GvHD-ben szenvedő serdülő betegekénél megfigyelt farmakokinetikai profil hasonló volt az általános betegpopulációéhoz (lásd 5.1 pont, „Gyermekek és serdülők”). A ruxolitinibet még nem tanulmányozták akut vagy krónikus GvHD-ben szenvedő, 12 évesnél fiatalabb gyermekekénél.

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 adag 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 betegekénél emelkedtek a legjelentősebben. Nem ismert, hogy a metabolit-expozíció emelkedése jelent-e biztonságossági aggályt. A súlyos vesekárosodásban és a végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegekénél 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 adag különböző mértékű májkárosodásban szenvedő betegeknek történő adása után a ruxolitinib átlagos AUC-je az egészséges májműködésű betegekénél 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 pontszámán alapuló beosztása között. A terminális eliminációs felezési idő a májkárosodásban szenvedő betegekénél hosszabb volt, mint az egészséges kontrolloknál (4,1-5,0 óra versus 2,8 óra). A májkárosodásban és MF-ben vagy PV-ben szenvedő betegekénél egy megközelítőleg 50%-os dóziscsökkentés javasolt (lásd 4.2 pont).

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

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A ruxolitinit farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási és reprodukciós toxicitási vizsgálatokban, valamint egy karcinogenitási vizsgálatban értékelték. Az ismételt dózissal végzett vizsgálatokban a ruxolitinit 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 c_{max} 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 ruxolitinit neurofarmakológiai hatásainak vizsgálatok során hatásokat nem észleltek.

Fiatal patkányokon végzett vizsgálatokban a ruxolitinit-kezelés hatással volt a növekedésre és a csontértékekre. A csontnövekedés csökkenését tapasztalták 7 nappal a születés után (az emberi újszülöttnél megfelelő) kezdett napi ≥ 5 mg/ttkg dózisonál, illetve 14 vagy 21 nappal a születés után (az emberi 1-3 éves csecsemőnek megfelelő) kezdett napi ≥ 15 mg/ttkg dózisonál. Töréseket és a csontnövekedés korai befejeződését tapasztalták 7 nappal a születés után kezdett napi ≥ 30 mg/ttkg dózisonál. 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 ruxolitinit egyéb hatásai megegyeztek a fiatal, illetve a felnőtt patkányoknál. Ruxolitinit toxicitás szempontjából a fiatal patkányok érzékenyebbek mint a felnőttek.

A ruxolitinit az állatkísérletekben csökkentette a magzati testtömeget és növelte a poszt-implantációs veszteséget. Patkányoknál és nyulaknál nem volt teratogén hatás 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 ruxolitinit és/vagy annak metabolitjai kiválasztódtak a tejbe, ezek koncentrációja 13-szor magasabb volt a tejben, mint az anyai plazmakoncentráció. A ruxolitinit nem volt sem mutagén, sem klasztogén. A ruxolitinit a Tg.rasH2 transzgenikus 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/PCTFE/Alumínium buborékcsoomagolás 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 tableta
EU/1/12/773/004-006

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

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

Jakavi 20 mg tableta
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 gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 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 farmakovigilanciái 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 tableta
ruxolitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg ruxolitinibet tartalmaz tablettánként (foszfát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Tabletta

14 tableta
56 tableta

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

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

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 tableta
EU/1/12/773/005	56 tableta

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 tableta
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) tableta.

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

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY 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 tableta
ruxolitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg ruxolitinibet tartalmaz tablettánként (foszfát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Tabletta

56 tableta. 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 betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL 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 tableta
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



A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ EGYSÉGCSOMAG DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Jakavi 10 mg tableta
ruxolitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg ruxolitinibet tartalmaz tablettánként (foszfát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Tabletta

14 tableta
56 tableta

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

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY 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 tableta
EU/1/12/773/015	56 tableta

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 tableta
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) tableta.

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

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), 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 tableta
ruxolitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg ruxolitinibet tartalmaz tablettánként (foszfát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Tabletta

56 tableta. 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 betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ 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 tableta (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 tableta
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



A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ EGYSÉGCSOMAG DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Jakavi 15 mg tableta
ruxolitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

15 mg ruxolitinibet tartalmaz tablettánként (foszfát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Tabletta

14 tableta
56 tableta

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 tableta
EU/1/12/773/008	56 tableta

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 tableta
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) tableta.

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

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), 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 tableta
ruxolitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

15 mg ruxolitinibet tartalmaz tablettánként (foszfát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Tabletta

56 tableta. 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 betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ 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 tableta (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 tableta
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



A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ EGYSÉGCSOMAG DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Jakavi 20 mg tableta
ruxolitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg ruxolitinibet tartalmaz tablettánként (foszfát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Tabletta

14 tableta
56 tableta

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

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

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 tableta
EU/1/12/773/011	56 tableta

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 tableta
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) tableta.

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

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY 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 tableta
ruxolitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg ruxolitinibet tartalmaz tablettánként (foszfát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Tabletta

56 tableta. 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 betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ 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 tableta
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



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

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- 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.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

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 úgynevezett „graft versus host” betegségben (angol rövidítése: GvHD) szenvedő, 12 éves és annál idősebb gyermekek és serdülők, valamint felnőttek kezelésére is alkalmazható. 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 több elegendő mennyiségű egészséges vérséjtet 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 betegeknek 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 versus host 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 versus host 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.

Ha a fentiek bármelyike igaz Önre, mondja el kezelőorvosának, aki ezután eldönti majd, hogy Ön elkezdheti-e a Jakavi-kezelést.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Jakavi szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével,

- ha bármilyen fertőzése van. A Jakavi elkezdése előtt az Önnél fennálló fertőzés kezelésére lehet szükség. Fontos, hogy közölje kezelőorvosával, ha valaha tuberkulózisban szenvedett vagy közeli kapcsolatban volt bárkivel, akinek tuberkulózisa vagy bármilyen más fertőzése volt. Kezelőorvosa vizsgálatokat végezhet, hogy lássa, van-e Önnek tuberkulózisa. Fontos, hogy mondja el kezelőorvosának, ha valaha hepatitisz B fertőzése volt.
- ha bármilyen vesebetegsége van. Lehet, hogy kezelőorvosának más adagban kell felírnia a Jakavi-t.
- ha bármilyen májbetegsége van vagy korábban volt. Lehet, hogy kezelőorvosának más adagban kell felírnia a Jakavi-t.
- ha más gyógyszereket is szed (lásd az „Egyéb gyógyszerek és a Jakavi” pontot).
- ha valaha tüdőbaja (tuberkulózisa) volt.
- ha valaha rosszindulatú betegsége volt, különös tekintettel a bőrrákra.
- ha szívproblémái vannak vagy voltak.
- ha 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.
- ha Ön dohányzik vagy korábban dohányzott.

A Jakavi-kezelés alatt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével,

- ha váratlanul kialakuló véraláfutást és/vagy vérzést, szokatlan fáradtságot, testmozgás vagy pihenés közben jelentkező légszomjat, szokatlanul sápadt bőrt vagy gyakori fertőzéseket észlel (ezek a vérképzőszervi betegségek tünetei).
- ha lázat, hidegrázást vagy a fertőzések egyéb tüneteit észleli.
- ha tartós köhögést és véres köpetet, lázat, éjszakai izzadást és testsúlycsökkenést észlel (ezek a tuberkulózis jelei lehetnek).
- ha 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, erőtlenység 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.
- ha fájdalmas, hólyagképződéssel járó bőrkiütések alakulnak ki Önnél (ezek az övsömör tünetei).
- ha bőrelváltozásokat észlel. Ez további megfigyelést tehet szükségessé, mivel bizonyos típusú bőrrákokról (nem melanómás típus) számoltak be.
- ha 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.

Vérvizsgálatok

Mielőtt elkezdi a Jakavi-kezelést, kezelőorvosa vérvizsgálatot fog végezni annak eldöntésére, mi a legjobb kezdő adag az Ön számára. A kezelés alatt további vérvizsgálatokra lesz majd szüksége, hogy kezelőorvosa ellenőrizni tudja a szervezetében lévő vérszámokat (fehérvérsejtek, vörösvértestek és vérlemezkék) számát, és értékelni tudja, hogy Ön mennyire reagál a kezelésre, valamint azt, hogy van-e a Jakavi-nak valamilyen nemkívánatos hatása ezekre a sejtekre. Lehet, hogy kezelőorvosának módosítania kell az adagolást vagy le kell állítania a kezelést. Kezelőorvosa a Jakavi-kezelés elkezdése előtt és a kezelés alatt körültekintően ellenőrizni fog Önnél minden, fertőzésre utaló jelet vagy tünetet. Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja a vérében lévő lipidek (vérzsírok) szintjét is.

Gyermekek és serdülők

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

Graft versus host betegség kezelésére a Jakavi 12 éves és idősebb betegeknél alkalmazható.

Egyéb gyógyszerek és a Jakavi

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

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

Az alábbiak növelhetik a Jakavi mellékhatásainak kockázatát:

- A fertőzések kezelésére alkalmazott bizonyos gyógyszerek. Ezek közé tartoznak a gombák okozta betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerek (mint például a ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol, flukonazol és vorikonazol), a bizonyos baktériumok okozta fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek (antibiotikumok, mint például a klaritromicin, telitromicin, ciprofloxacín 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).
- Nefazodon, egy, a depresszió kezelésére szolgáló gyógyszer.
- Mibefradil vagy diltiazem, a magas vérnyomás és a krónikus, szív eredetű mellkasi fájdalom (angina pectoris) kezelésére alkalmazott gyógyszerek.
- Cimetidin, egy, a gyomorerég kezelésére szolgáló gyógyszer.

Az alábbiak csökkenthetik a Jakavi hatásosságát:

- avaszimib, egy, a szívbetegségek kezelésére alkalmazott gyógyszer,
- fenitoin, karbamazepin vagy fenobarbitál és más, epilepszia ellenes gyógyszerek, amelyeket a görcsrohamok megszüntetésére alkalmaznak,
- rifabutín, rifampicin, a tüdőbaj (TBC) kezelésére alkalmazott gyógyszerek,
- közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*), egy gyógynövény-készítmény, amit a depresszió kezelésére alkalmaznak.

Amíg a Jakavi-t szedi, soha nem kezdhet el egy új gyógyszert alkalmazni anélkül, hogy ne egyeztetett volna előbb a gyógyszert felíró orvossal! Ide tartoznak a receptre kapható gyógyszerek, a recept nélkül kapható gyógyszerek és a gyógynövény-készítmények vagy alternatív gyógyszerek is.

Terhesség és szoptatás

Terhesség alatt ne szedje a Jakavi-t! Beszéljen kezelőorvosával, hogy hogyan tehet megfelelő intézkedéseket a Jakavi-kezelés alatti teherbeesés elkerülése érdekében.

A Jakavi szedésének ideje alatt ne szoptasson! Mondja el kezelőorvosának, ha szoptat.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

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.

A Jakavi adagja a beteg vérszámától függ. Kezelőorvosa meg fogja vizsgálni a szervezetében lévő vörsejtek számát, és megállapítja az Ön számára leginkább megfelelő adagot, különösen akkor, ha Önnek máj- vagy vesebetegsége van.

- A készítmény ajánlott kezdő adagja mielőfibrozisban az Ön vérszámától függően naponta kétszer 5 mg, naponta kétszer 10 mg, naponta kétszer 15 mg vagy naponta kétszer 20 mg.
- Policitémia vérában és graft versus host betegségben a javasolt kezdő adag naponta kétszer 10 mg.
- A maximális adag naponta kétszer 25 mg.

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

A kezelés alatt kezelőorvosa egy kisebb vagy nagyobb adagot javasolhat Önnek, ha a vérvizsgálat eredményei azt mutatják, hogy az szükséges, ha máj- vagy vesebetegsége van, vagy ha más meghatározott gyógyszerekkel végzett kezelésre is szüksége van.

Ha Ön művese-kezelést kap, vagy egyszeri adag vagy két különálló adag Jakavi-t vegyen be, kizárólag a dialízis napjain, miután a művese-kezelés befejeződött. Kezelőorvosa el fogja majd mondani Önnek, hogy egyszeri vagy kétszeri adagot, illetve hogy hány tablettát vegyen be az egyes adagokkal.

A Jakavi-t minden nap ugyanabban az időpontban kell bevennie, étellel vagy anélkül.

Addig kell folytatnia a Jakavi szedését, amíg azt kezelőorvosa mondja Önnek. Ez egy hosszan tartó kezelés.

Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön állapotát, hogy megbizonyosodjon róla, a kezelés eléri a kívánt hatást.

Ha kérdése van azzal kapcsolatban, hogy mennyi ideig szedje a Jakavi-t, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha bizonyos mellékhatásokat észlel (pl. vérképzőszervi betegségek), előfordulhat, hogy kezelőorvosának meg kell változtatnia az Ön által szedett Jakavi mennyiségét, vagy azt kell mondania Önnek, hogy egy darabig hagyja abba a Jakavi szedését.

Ha az előírtnál több Jakavi-t vett be

Ha véletlenül az orvos által előírtnál több Jakavi-t vett be, azonnal forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Ha elfelejtette bevenni a Jakavi-t

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

Ha idő előtt abbahagyja a Jakavi szedését

Ha megszakítja a Jakavi-kezelést, akkor a mielofibrózissal vagy a policitémia vérával összefüggő tünetei visszatérhetnek. Graft versus host betegségben lehetőség van a Jakavi adagjának csökkentésére vagy a Jakavi-kezelés leállítására, ha a szervezete reagál a kezelésre. Ezt az eljárást kezelőorvosa fogja felügyelni. Ezért nem szabad abbahagynia úgy a Jakavi szedését vagy módosítania annak adagját, hogy ezt nem beszélte meg kezelőorvosával.

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 zóster-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 lipázsint a vérben.

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

- mindhárom típusú vörösvérsejt (vörösvértestek, fehérvérsejtek és vérlemezkék) számának csökkenése (*pánцитопénia*),
- 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 versus host 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):

- láz, fájdalom, bőrpír és/vagy nehézlégzés (citomegalovírus általi fertőzés (*citomegalovírus-fertőzés*) lehetséges tünetei),
- láz, vizeletürítés közben fellépő fájdalom (húgyúti fertőzés lehetséges tünetei),
- szapora szívverés, láz, zavartság és gyors légzés (vérmérgezés tünetei lehetnek: ez a súlyos állapot kiterjedt gyulladást okozó fertőzésre adott válaszul alakul ki),
- fáradtság, kimerültség, sápadt bőr (az alacsony vörösvértestszám okozta vérszegénység lehetséges tünetei), gyakori fertőzések, láz, hidegrázás, torokfájás vagy szájfekélyek fertőzés következtében (az alacsony fehérvérsejtszám okozta neutropénia lehetséges tünetei), spontán vérzés vagy véraláfutás (az alacsony vérlemezkészám okozta trombocitopénia lehetséges tünetei),
- mindhárom típusú vörösvérsejt (vörösvértestek, fehérvérsejtek és vérlemezkék) alacsony száma (*pancitopénia*).

További 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 (*hiperkoleszterinémia*),
- fejfájás,
- magas vérnyomás (*hipertónia*),
- magas lipázsint a vérben,
- vörvizsgálat kóros lelete, amely a hasnyálmirigy lehetséges károsodására utal (emelkedett amilázszint),
- hányinger,
- rendellenes májfunkció-vizsgálati értékek,
- egy olyan izom eredetű enzim emelkedett vérszintje, amely izomkárosodást és/vagy az izomzat lebomlását jelezheti (emelkedett kreatin-foszfokinázszint a vérben),
- emelkedett kreatininszint a vérben (ez az anyag normál esetben a vesén keresztül, a vizelettel ürül, vagyis ha a szintje megemelkedik, ez a veseműködés romlására utal).

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

- láz, fájdalom, bőrpír és/vagy nehézlégzés (BK-vírusfertőzés lehetséges tünetei),
- testtömeg-növekedés,
- székrekedés.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) 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 buboréksomagoláson 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?

- A Jakavi hatóanyaga a ruxolitinib.
- Minden 5 mg-os Jakavi tabletta 5 mg ruxolitinibot tartalmaz.
- Minden 10 mg-os Jakavi tabletta 10 mg ruxolitinibot tartalmaz.
- Minden 15 mg-os Jakavi tabletta 15 mg ruxolitinibot tartalmaz.
- Minden 20 mg-os Jakavi tabletta 20 mg ruxolitinibot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz, magnézium-sztearát, vízmentes koloid szilícium-dioxid, karboximetil-keményítő-nátrium, povidon, hidroxipropilcellulóz, laktóz-monohidrát.

Milyen a Jakavi külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

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

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

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

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

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

Nem feltétlenül mindegyik kiszereelés 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 Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Németország

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

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