Prezentul document conține informațiile aprobate referitoare la produs pentru Jakavi, cu evidențierea modificărilor aduse de la procedura anterioară care au afectat informațiile referitoare la produs (EMA/VR/0000252914).

Mai multe informații se pot găsi pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jakavi>

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Jakavi 5 mg comprimate

Jakavi 10 mg comprimate

Jakavi 15 mg comprimate

Jakavi 20 mg comprimate

**2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

Jakavi 5 mg comprimate

Fiecare comprimat conţine ruxolitinib 5 mg (sub formă de fosfat).

*Excipient cu efect cunoscut*

Fiecare comprimat conţine lactoză monohidrat 71,45 mg.

Jakavi 10 mg comprimate

Fiecare comprimat conţine ruxolitinib 10 mg (sub formă de fosfat).

*Excipient cu efect cunoscut*

Fiecare comprimat conţine lactoză monohidrat 142,90 mg.

Jakavi 15 mg comprimate

Fiecare comprimat conţine ruxolitinib 15 mg (sub formă de fosfat).

*Excipient cu efect cunoscut*

Fiecare comprimat conţine lactoză monohidrat 214,35 mg.

Jakavi 20 mg comprimate

Fiecare comprimat conţine ruxolitinib 20 mg (sub formă de fosfat).

*Excipient cu efect cunoscut*

Fiecare comprimat conţine lactoză monohidrat 285,80 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat.

Jakavi 5 mg comprimate

Comprimate rotunde, curbate, de culoare albă până la aproape albă, cu un diametru de aproximativ 7,5 mm, marcate cu „NVR” pe o parte şi cu „L5” pe cealaltă parte.

Jakavi 10 mg comprimate

Comprimate rotunde, curbate, de culoare albă până la aproape albă, cu un diametru de aproximativ 9,3 mm, marcate cu „NVR” pe o parte şi cu „L10” pe cealaltă parte.

Jakavi 15 mg comprimate

Comprimate ovale, curbate, de culoare albă până la aproape albă, cu dimensiuni de aproximativ 15,0 x 7,0 mm, marcate cu „NVR” pe o parte şi cu „L15” pe cealaltă parte.

Jakavi 20 mg comprimate

Comprimate alungite, curbate, de culoare albă până la aproape albă, cu dimensiuni de aproximativ 16,5 x 7,4 mm, marcate cu „NVR” pe o parte şi cu „L20” pe cealaltă parte.

**4. DATE CLINICE**

**4.1 Indicaţii terapeutice**

Mielofibroză (MF)

Jakavi este indicat pentru tratamentul splenomegaliei sau simptomelor asociate bolii la pacienţi adulţi cu mielofibroză primară (cunoscută şi sub denumirea de mielofibroză idiopatică cronică), mielofibrozei post-policitemie vera sau post-trombocitemie esenţială.

Policitemia vera (PV)

Jakavi este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu policitemia vera care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la hidroxiuree.

Boala grefă-contra-gazdă (bGcG)

*bGcG acută*

Jakavi este indicat în tratamentul pacienților adulți sau adolescenți și copii cu vârsta de 28 zile și peste această vârstă, cu boala grefă-contra-gazdă acută care au prezentat un răspuns inadecvat la terapia cu corticosteroizi sau alte terapii sistemice (vezi pct. 5.1).

*bGcG cronică*

Jakavi este indicat în tratamentul pacienților adulți sau adolescenți și copii cu vârsta de 6 luni și peste această vârstă, cu boala grefă-contra-gazdă cronică, care au prezentat un răspuns inadecvat la terapia cu corticosteroizi sau alte terapii sistemice (vezi pct. 5.1).

**4.2 Doze şi mod de administrare**

Tratamentul cu Jakavi trebuie iniţiat numai de către un medic cu experienţă în administrarea medicamentelor antineoplazice.

Înainte de iniţierea tratamentului cu Jakavi, trebuie efectuată o hemogramă completă, inclusiv numărarea separată a leucocitelor.

Hemograma completă, inclusiv numărarea separată a leucocitelor, trebuie monitorizate la fiecare 2 până la 4 săptămâni până la stabilizarea dozelor de Jakavi, apoi conform indicaţiilor clinice (vezi pct. 4.4).

Doze

*Doza iniţială*

*Mielofibroză (MF)*

Doza inițială recomandată de Jakavi în MF este în funcție de numărul de trombocite (vezi Tabelul 1):

**Tabelul 1 Doze inițiale în mielofibroză**

| **Număr de tombocite** | **Doza inițială** |
| --- | --- |
| Peste 200 000/mm3 | 20 mg de două ori pe zi |
| 100 000 până la 200 000/mm3 | 15 mg de două ori pe zi |
| 75 000 până la sub 100 000/mm3 | 10 mg de două ori pe zi |
| 50 000 până la sub 75 000/mm3 | 5 mg de două ori pe zi |

*Policitemia vera (PV)*

Doza iniţială recomandată de Jakavi în tratamentul PV este de 10 mg, de două ori pe zi.

*Boala grefă-contra-gazdă (bGcG)*

Doza inițială recomandată de Jakavi în bGcG acută și cronică este în funcție de vârstă (vezi Tabelele 2 și 3):

**Tabelul 2** **Doze inițiale în boala grefă-contra-gazdă acută**

|  |  |
| --- | --- |
| **Grup de vârstă** | **Doza inițială** |
| 12 ani și peste | 10 mg de două ori pe zi |
| 6 ani și sub 12 ani | 5 mg de două ori pe zi |
| 28 zile și sub 6 ani | 8 mg/m2 de două ori pe zi |

**Tablelul 3** **Doze inițiale în boala grefă-contra-gazdă cronică**

|  |  |
| --- | --- |
| **Grup de vârstă** | **Doza inițială** |
| 12 ani și peste | 10 mg de două ori pe zi |
| 6 ani si sub 12 ani | 5 mg de două ori pe zi |
| 6 luni și sub 6 ani | 8 mg/m2 de două ori pe zi |

Aceste doze inițiale pentru tratarea bGcG pot fi administrate fie utilizând comprimatul pentru pacienții care pot înghiți comprimatele întregi, fie soluția orală.

Jakavi poate fi adăugat la administrarea de corticosteroizi și/sau inhibitori de calcineurină (ICN).

*Ajustările dozei*

Dozele trebuie crescute treptat pe baza profilului de eficacitate și siguranţă.

*Mielofibroză și policitemie vera*

Dacă eficacitatea este considerată insuficientă și valorile hemogramei sunt adecvate, dozele pot fi crescute cu maximum 5 mg de două ori pe zi, până la doza maximă de 25 mg de două ori pe zi.

Doza inițială nu trebuie crescută în primele patru săptămâni de tratament și, ulterior, nu mai frecvent decât la intervale de 2 săptămâni.

Tratamentul trebuie oprit în cazul unui număr de trombocite sub 50 000/mm3 sau al unui număr absolut de neutrofile sub 500/mm3. De asemenea, în tratarea PV, tratamentul trebuie oprit în cazul în care valoarea hemoglobinei este sub 8 g/dl. După revenirea parametrilor sanguini la valori situate peste aceste valori, se poate relua administrarea dozei la 5 mg de două ori pe zi şi, treptat, se poate creşte doza, cu monitorizarea atentă a hemogramei, inclusiv numărarea separată a leucocitelor.

Reducerea dozei trebuie avută în vedere dacă numărul de trombocite scade în timpul tratamentului conform Tabelului 4, cu scopul de a evita întreruperile dozei din cauza trombocitopeniei.

**Tabelul 4 Dozele recomandate la pacienții cu MF și cu trombocitopenie**

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Doză la momentul scăderii numărului de trombocite** |
|  | 25 mgde două ori pe zi | 20 mgde două ori pe zi | 15 mgde două ori pe zi | 10 mgde două ori pe zi | 5 mgde două ori pe zi |
| **Numărul de trombocite** | **Doză nouă** |
| 100 000 până la <125000/mm3 | 20 mgde două ori pe zi | 15 mgde două ori pe zi | Nu se modifică doza. | Nu se modifică doza. | Nu se modifică doza. |
| 75 000 până la <100000/mm3 | 10 mgde două ori pe zi | 10 mgde două ori pe zi | 10 mgde două ori pe zi | Nu se modifică doza. | Nu se modifică doza. |
| 50 000 până la <75 000/mm3 | 5 mgde două ori pe zi | 5 mgde două ori pe zi | 5 mgde două ori pe zi | 5 mgde două ori pe zi | Nu se modifică doza. |
| Sub 50 000/mm3 | Se oprește tratamentul. | Se oprește tratamentul. | Se oprește tratamentul. | Se oprește tratamentul. | Se oprește tratamentul. |

În tratamentul PV, scăderea dozei trebuie, de asemenea, avută în vedere dacă valoarea hemoglobinei scade sub valoarea de 12 g/dl şi este recomandată dacă aceasta scade sub valoarea de 10 g/dl.

*Boala grefă-contra-gazdă*

Pot fi necesare scăderi ale dozei și întreruperi temporare ale terapiei la pacienții cu bGcG ,si cu trombocitopenie, neutropenie sau hiperbilirubinemie totală, după administrarea terapiei standard de susținere, incluzând factori de creștere, terapii antiinfecțioase și transfuzii. Se recomandă o scădere treptată a dozei, cu câte un nivel (de la 10 mg de două ori pe zi până la 5 mg de două ori pe zi sau de la 5 mg de două ori pe zi până la 5 mg o dată pe zi). La pacienții care nu pot tolera Jakavi la o doză de 5 mg o dată pe zi, tratamentul trebuie întrerupt. Recomandări detaliate privind schemele terapeutice sunt furnizate în Tabelul 5.

**Tabelul 5 Recomandări privind schemele terapeutice în timpul tratamentului cu ruxolitinib la pacienții cu bGcG si cu trombocitopenie, neutropenie și hiperbilirubinemie totală**

|  |  |
| --- | --- |
| **Parametru de laborator** | **Recomandări privind dozarea** |
| Număr de trombocite <20 000/mm3 | Se reduce doza de Jakavi cu un nivel. Dacă numărul de trombocite este ≥20 000/mm3 în decurs de șapte zile, doza poate fi crescută la valoarea administrată inițial. În caz contrar, se menține doza redusă. |
| Număr de trombocite <15 000/mm3 | Se oprește temporar tratamentul cu Jakavi până când numărul de trombocite ≥20 000/mm3, apoi se reia administrarea cu doza mai mică. |
| Număr absolut de neutrofile (NAN) ≥500/mm3 până la <750/mm3 | Se reduce doza de Jakavi cu un nivel. Se reia administrarea cu doza inițială dacă NAN >1 000/mm3. |
| Număr absolut de neutrofile <500/mm3 | Se oprește temporar tratamentul cu Jakavi până când NAN >500/mm3, apoi se reia administrarea cu doza mai mică. Dacă NAN >1 000/mm3,se poate relua administrarea cu doza inițială. |
| Creștere totală a bilirubinemiei, care nu este cauzată de bGcG (fără afectare hepatică) | >3,0 la 5,0 x limită superioară a valorilor normale (LNS): Se continuă administrarea Jakavi cu doza mai mică, până când ≤3,0 x LNS. |
| >5,0 la 10,0 x LNS: Se oprește temporar tratamentul cu Jakavi timp de până la 14 zile, până când bilirubinemia totală ≤3,0 x LNS. Dacă bilirubinemia totală ≤3,0 x LNS, administrarea poate fi reluată cu doza curentă. Dacă valoarea nu este ≤3,0 x LNS după 14 zile, se reia administrarea cu doza mai mică. |
| >10,0 x LNS: Se oprește temporar tratamentul cu Jakavi până când bilirubinemia totală ≤3,0 x LNS, apoi se reia administrarea cu doza mai mică. |
| Creștere totală a bilirubinemiei, cauzată de bGcG (cu afectare hepatică) | >3,0 x LNS: Se continuă administrarea dozei de Jakavi cu doza mai mică, până când bilirubinemia totală este ≤3,0 x LNS. |

*Ajustarea dozei la administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A4 sau cu inhibitori care* determină *dubla blocadă, CYP2C9/3A4*

Atunci când ruxolitinib este administrat concomitent cu inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A4 sau cu inhibitori *care* determină *dubla blocadă* a enzimelor CYP2C9 şi CYP3A4 (de exemplu fluconazol), doza de ruxolitinib trebuie redusă cu aproximativ 50% şi se va administra de două ori pe zi (vezi pct. 4.4 și 4.5). Trebuie evitată utilizarea concomitentă a ruxolitinib în asociere cu doze de fluconazol mai mari de 200 mg pe zi.

*Grupe speciale de pacienţi*

*Insuficienţă renală*

Nu este necesară ajustarea specifică a dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată.

La pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/min), doza iniţială recomandată pe baza numărului de trombocite la pacienţii cu MF, PV și bGcG va fi redusă cu aproximativ 50% şi administrată de două ori pe zi. Pacienţii trebuie să fie atent monitorizaţi cu privire la siguranţă şi eficacitate în timpul tratamentului cu ruxolitinib (vezi pct. 4.4).

Există date limitate pentru a se determina opţiunile cele mai bune de dozare la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal (BRST), care efectuează hemodializă. Simulările farmacocinetice/farmacodinamice bazate pe datele disponibile la această populaţie sugerează faptul că doza iniţială la pacienţii cu MF şi BRST, care efectuează hemodializă, este de o doză unică de 15 până la 20 mg sau două doze a câte 10 mg administrate la interval de 12 ore, care vor fi administrate post-dializă şi numai în ziua efectuării acesteia. Doza unică de 15 mg este recomandată pentru pacienţii cu MF şi număr de trombocite între 100 000/mm3 şi 200 000/mm3. O doză unică de 20 mg sau două doze de 10 mg administrate la interval de 12 ore se recomandă pentru pacienţii cu MF şi număr de trombocite >200 000/mm3. Dozele următoare (doză unică sau două doze de 10 mg administrate la interval de 12 ore) trebuie să fie administrate numai în zilele în care se efectuează hemodializă, după fiecare şedinţă de dializă.

Doza iniţială recomandată pentru pacienţii cu PV şi BRST care efectuează hemodializă constă într-o doză unică de 10 mg sau două doze de 5 mg administrate la un interval de 12 ore, ce vor fi administrate după dializă şi numai în ziua în care se efectuează hemodializă. Aceste doze recomandate se bazează pe simulările efectuate şi orice ajustare a dozei la BRST trebuie urmată de monitorizarea atentă a siguranţei şi eficacităţii la fiecare pacient în parte. Nu sunt disponibile date privind dozarea la pacienţii care efectuează dializă peritoneală sau hemofiltrare veno-venoasă continuă (vezi pct. 5.2).

Nu există date privind pacienții cu bGcG și BRST.

*Insuficienţă hepatică*

La pacienţii cu MF cu orice grad de insuficienţă hepatică, doza iniţială recomandată în funcţie de numărul de trombocite trebuie redusă cu aproximativ 50% şi va fi administrată de două ori pe zi. Dozele următoare trebuie ajustate pe baza monitorizării atente a siguranţei şi eficacităţii. Doza inițială recomandată este de 5 mg, de două ori pe zi, pentru pacienții cu PV. Doza de ruxolitinib poate fi ajustată pentru a reduce riscul apariţiei citopeniei (vezi pct. 4.4).

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă, neasociată bGcG, doza inițială de ruxolitinib trebuie redusă cu 50% (vezi pct. 5.2).

La pacienții cu implicare hepatică și bGcG și hiperbilirubinemie totală până la >3 x LNS, hemoleucograma trebuie monitorizată mai frecvent, pentru a se identifica toxicitatea și se recomandă o scădere a dozei cu un nivel.

*Pacienți vârstnici (≥65 ani)*

Nu se recomandă ajustări suplimentare ale dozei la pacienții vârstnici.

*Copii şi adolescenţi*

Siguranţa şi eficacitatea Jakavi la copii și adolescenți cu vârsta de până la 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date (vezi pct. 5.1).

*Întreruperea tratamentului*

Tratamentul MF și PV trebuie continuat atâta timp cât evaluarea risc - beneficiu rămâne pozitiva. Cu toate acestea, tratamentul trebuie întrerupt după 6 luni dacă nu a existat o reducere a dimensiunii splinei sau o îmbunătăţire a simptomelor de la începerea tratamentului.

Se recomandă ca, la pacienţii care au demonstrat un anumit grad de ameliorare clinică, tratamentul cu ruxolitinib să fie întrerupt definitiv dacă aceştia menţin o creştere a lungimii splinei de 40% comparativ cu dimensiunea iniţială (echivalentul, în mare, al unei creşteri de 25% a volumului splinei) şi nu mai prezintă o ameliorare vizibilă a simptomelor aferente bolii.

În bGcG, poate fi avută în vedere scăderea treptată a dozei de Jakavi la pacienții care prezintă răspuns și după ce au întrerupt administrarea de corticosteroizi. Se recomandă o scădere a dozei de Jakavi cu 50%, la interval de două luni. Dacă reapar semnele sau simptomele bGcG în timpul sau după scăderea dozei de Jakavi, trebuie avută în vedere creșterea dozei de Jakavi.

Mod de administrare

Jakavi se administrează pe cale orală, cu sau fără alimente.

Dacă se omite o doză, pacientul nu trebuie să utilizeze o doză suplimentară, ci să-şi administreze doza următoare aşa cum este prescrisă.

**4.3 Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

Sarcina şi alăptarea.

**4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Mielosupresie

Tratamentul cu Jakavi poate determina reacţii adverse hematologice, inclusiv trombocitopenie, anemie şi neutropenie. Înainte de începerea tratamentului cu Jakavi trebuie să se efectueze o hemogramă completă, inclusiv numărarea separată a leucocitelor. Tratamentul trebuie întrerupt la pacienţi cu MF cu număr de trombocite sub 50 000/mm3 sau cu număr absolut de neutrofile mai mic 500/mm3 (vezi pct. 4.2).

S-a observat că pacienţii cu MF cu număr redus de trombocite (<200 000/mm3) la începutul tratamentului sunt mai predispuşi să dezvolte trombocitopenie pe parcursul tratamentului.

Trombocitopenia este, în general, reversibilă şi, de obicei, este rezolvată prin reducerea dozei sau prin întreruperea temporară a administrării Jakavi (vezi pct. 4.2 şi 4.8). Cu toate acestea, pot fi necesare transfuzii cu trombocite conform indicaţiilor clinice.

Pacienţii care dezvoltă anemie pot necesita transfuzii sanguine. De asemenea, pot fi avute în vedere ajustări ale dozei sau întreruperea tratamentului la pacienţii care dezvoltă anemie.

Pacienţii cu o valoare a hemoglobinei sub 10,0 g/dl la începutul tratamentului prezintă un risc mai ridicat de dezvoltare a unei valori a hemoglobinei sub 8,0 g/dl în timpul tratamentului comparativ cu pacienţii cu o valoare de bază mai mare a hemoglobinei (79,3% comparativ cu 30,1%). Se recomandă o monitorizare mai frecventă a parametrilor hematologici şi a semnelor şi simptomelor clinice ale reacţiilor adverse aferente Jakavi pentru pacienţii cu o valoare de bază a hemoglobinei sub 10,0 g/dl.

În general, neutropenia (număr absolut de neutrofile < 500) a fost reversibilă şi rezolvată prin întreruperea temporară a administrării Jakavi (vezi pct. 4.2 şi 4.8).

Hemograma completă trebuie monitorizată conform indicaţiilor clinice, iar doza trebuie ajustată conform cerinţelor (vezi pct. 4.2 şi 4.8).

Infecţii

La pacienții tratați cu Jakavi au apărut infecţii grave bacteriene, micobacteriene, fungice, virale și alte infecții oportuniste. Pacienţii trebuie evaluaţi pentru a se identifica riscul dezvoltării infecțiilor grave. Medicii trebuie să observe cu atenţie pacienţii cărora li se administrează Jakavi pentru a depista semne şi simptome de infecţii şi pentru a institui prompt tratamentul adecvat. Tratamentul cu Jakavi nu trebuie început înainte de rezolvarea infecțiilor active grave.

Tuberculoza a fost raportată la pacienţii cărora li s-a administrat Jakavi. Înainte de începerea tratamentului, pacienţii trebuie să fie evaluaţi dacă au sau nu tuberculoză activă sau inactivă („latentă”), conform recomandărilor locale. Aceasta poate include antecedente medicale, posibil contact anterior cu persoane cu tuberculoză şi/sau evaluare adecvată, cum sunt radiografie pulmonară, test cutanat la tuberculină şi/sau test interferon-gamma, după caz. Medicii prescriptori trebuie să aibă în vedere riscul obţinerii unor rezultate fals negative ale testului cutanat la tuberculină, mai ales la pacienţii care sunt grav bolnavi sau imunocompromişi.

Au fost raportate creşteri ale încărcăturii virale ale hepatitei B (titru HBV-DNA titre), cu şi fără creşteri asociate ale alanin aminotransferazei şi aspartat aminotransferazei, la pacienţii cu infecţii cronice cu HBV care iau Jakavi. Se recomandă efectuarea unui screening pentru HBV înainte de începerea tratamentului cu Jakavi. Pacienţii cu infectare cronică HBV trebuie trataţi şi monitorizaţi conform instrucţiunilor clinice.

Herpes zoster

Medicii trebuie să educe pacienţii cu privire la semnele şi simptomele premature ale herpes zoster, informându-i că tratamentul trebuie instituit cât mai curând posibil.

Leucoencefalopatie multifocală progresivă

A fost raportatată leucoencephalopatie multifocală progresivă (LMP) la administrarea tratamentului cu Jakavi. Medicii trebuie să cunoască în special simptomele care indică LMP care este posibil să nu fie observate de pacienţi (de exemplu, simptome sau semne cognitive, neurologice sau psihiatrice). Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru identificarea oricărora dintre aceste simptome sau semne noi sau agravate şi, dacă apar astfel de simptome/semne, trebuie avută în vedere trimiterea la un neurolog şi luarea unor măsuri adecvate de diagnosticare a LMP. Dacă este suspicionat diagnosticul de LMP, trebuie suspendată administrarea dozelor până la excluderea acestui diagnostic.

Anomalii/creșteri ale valorilor lipidelor

Tratamentul cu Jakavi a fost asociat cu creșteri ale valorilor lipidelor, inclusiv colesterol total, colesterol lipoproteină cu densitate înaltă (HDL), colesterol lipoproteină cu densitate mică (LDL) și trigliceride. Se recomandă monitorizarea lipidelor și tratarea dislipidemiei conform recomandărilor din ghidurile clinice.

Evenimente cardiace adverse majore (ECAM)

Într-un studiu randomizat, de amploare, controlat activ, efectuat cu tofacitinib (un alt inhibitor JAK) la pacienți cu poliartrită reumatoidă cu vârsta de 50 de ani și peste această vârstă, cu cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, s-a observat o rată mai mare de ECAM, definită ca deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic (IM) non-letal și accident vascular cerebral non-letal, în cazul administrării tofacitinib, comparativ cu inhibitorii factorului de necroză tumorală (TNF).

ECAM au fost raportate la pacienţii cărora li s-a administrat Jakavi. Înainte de inițierea sau continuarea tratamentului cu Jakavi, beneficiile și riscurile pentru fiecare pacient în parte trebuie luate în considerare, în special la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, pacienţi care sunt fumători în prezent sau au fost fumători în trecut şi pacienţi cu antecedente de boală cardiovasculară aterosclerotică sau alţi factori de risc cardiovascular.

Tromboză

Într-un studiu randomizat, de amploare, controlat activ, efectuat cu tofacitinib (un alt inhibitor JAK) la pacienți cu poliartrită reumatoidă cu vârsta de 50 de ani și peste această vârstă, cu cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, o rată mai mare, dependentă de doză, a evenimentelor tromboembolice venoase (ETV), inclusiv tromboză venoasă profundă (TVP) și embolie pulmonară (EP), a fost observată în cazul administrării tofacitinib, comparativ cu inhibitorii TNF.

Au fost raportate evenimente de tromboză venoasă profundă (TVP) şi embolie pulmonară (EP) la pacienţii cărora li s-a administrat Jakavi. La pacienţii cu MF şi PV trataţi cu Jakavi în studiile clinice, frecvenţa evenimentelor tromboembolice a fost similară la pacienţii trataţi cu Jakavi şi la pacienţii din grupul de control.

Înainte de inițierea sau continuarea tratamentului cu Jakavi, trebuie luate în considerare beneficiile și riscurile pentru fiecare pacient în parte, în special la pacienţii cu factori de risc cardiovascular (vezi şi pct. 4.4 „Evenimente cardiovasculare adverse majore (ECAM)”).

Pacienţii cu simptome de tromboză trebuie evaluaţi prompt şi trataţi corespunzător.

Alte malignități primare

Într-un studiu randomizat, de amploare, controlat activ, efectuat cu tofacitinib (un alt inhibitor JAK) la pacienți cu poliartrită reumatoidă cu vârsta de 50 de ani și peste această vârstă, cu cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, s-a observat o frecvență mai mare a malignităților, în special a cancerului pulmonar, limfomului și cancerului cutanat non‑melanom (CPNM) în cazul administrării tofacitinib, comparativ cu inhibitorii TNF.

Limfomul şi alte afecţiuni maligne au fost raportate la pacienţii cărora li s-au administrat inhibitori JAK, inclusiv Jakavi.

La pacienții tratați cu ruxolitinib au fost raportate cancere cutanate non-melanom (CCNM), inclusiv carcinom bazocelular, cu celule scuamoase și cu celule Merkel. Majoritatea pacienţilor cu MF şi PV au prezentat antecedente de tratament prelungit cu hidroxiuree şi leziuni cutanate pre-maligne sau CCNM anterioare. Examinarea periodică a pielii este recomandată la pacienții care prezintă un risc crescut de cancer de piele.

Grupe speciale de pacienţi

*Insuficienţă renală*

La pacienţii cu insuficienţă renală severă, doza iniţială de Jakavi trebuie să fie redusă. La pacienţii cu boală renală în stadiu terminal, care efectuează hemodializă, doza iniţială trebuie să fie în funcţie de numărul de trombocite la pacienții cu MF, în timp ce doza inițială recomandată la pacienții cu PV este o doză unică de 10 mg (vezi pct. 4.2). Dozele următoare (doză unică a 20 mg sau două doze a câte 10 mg administrate la interval de 12 ore la pacienţii cu MF; doză unică de 10 mg sau două doze a câte 5 mg administrate la intervale 12 ore la pacienţii cu PV) trebuie să fie administrate numai în zilele în care se efectuează hemodializă, după fiecare şedinţă de dializă. Ajustările suplimentare ale dozei trebuie efectuate cu monitorizarea atentă a siguranţei şi eficacităţii. La pacienții cu bGcG cu insuficiență renală severă, doza inițială de Jakavi trebuie redusă cu aproximativ 50% (vezi pct. 4.2 şi 5.2).

*Insuficienţă hepatică*

La pacienţii cu MF și PV și orice insuficienţă hepatică, doza iniţială de Jakavi trebuie redusă cu aproximativ 50%. Dozele următoare trebuie ajustate pe baza monitorizării atente a siguranţei şi eficacităţii medicamentului. La pacienții cu bGcG cu insuficiență hepatică, neasociată cu bGcG, doza inițială de Jakavi trebuie redusă cu aproximativ 50% (vezi pct. 4.2 şi 5.2).

Pacienţilor diagnosticaţi cu insuficienţă hepatică în timpul tratamentului cu ruxolitinib trebuie să fie monitorizați prin efectuarea unei hemoleucograme, inclusiv formula leucocitară, cel puţin o dată la două săptămâni în primele 6 săptămâni după iniţierea tratamentului cu ruxolitinib şi ulterior în funcție de starea clinică odată ce funcţia hepatică şi hemograma s-au stabilizat.

Interacţiuni

Dacă Jakavi va fi administrat concomitent cu inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A4 la pacienții cu MF și PV sau inhibitori care determină dubla blocadă a enzimelor CYP3A4 şi CYP2C9 (de exemplu fluconazol), doza de Jakavi trebuie redusă cu aproximativ 50% şi administrată de două ori pe zi (vezi pct. 4.2 and 4.5).

În timp ce se administrează un inhibitor puternic al izoenzimei CYP3A4 sau inhibitori duali ai enzimelor CYP2C9 şi CYP3A4, se recomandă o monitorizare mai frecventă (de două ori pe săptămână) a parametrilor hematologici şi a semnelor şi simptomelor reacţiilor adverse asociate cu administrarea ruxolitinib.

Utilizarea concomitentă a tratamentelor citoreductive cu Jakavi a fost asociată cu citopenii controlabile (vezi pct. 4.2 pentru modificări ale dozei în timpul citopeniilor).

Efecte în urma întreruperii tratamentului

Ca urmare a întreruperii temporare sau definitive a administrării Jakavi, simptomele MF pot reveni într-o perioadă de aproximativ o săptămână. Au existat cazuri de pacienţi care au întrerupt administrarea Jakavi şi care au prezentat reacţii adverse severe, mai ales în prezenţa afecţiunii intercurente acute. Nu s-a stabilit dacă întreruperea bruscă a administrării Jakavi a contribuit la apariţia acestor reacţii. Dacă nu este necesară întreruperea bruscă, poate fi avută în vedere reducerea treptată a dozei de Jakavi, deşi utilitatea reducerii treptate nu este demonstrată.

Excipienţi cu efect cunoscut

Jakavi conţine lactoză monohidrat. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conţine sodiu.

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Au fost efectuate studii privind interacţiunile numai la adulţi.

Ruxolitinib este eliminat prin metabolizare, catalizată de izoenzimele CYP3A4 şi CYP2C9. Astfel, medicamentele care inhibă aceste enzime pot duce la creştea expunerii la ruxolitinib.

Interacţiuni care duc la reducerea dozei de ruxolitinib

*Inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A4*

*Inhibitorii puternici ai* *izoenzimei CYP3A4 (cum sunt următorii şi nu numai boceprevir, claritromicină, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, ritonavir, mibefradil, nefazodon, nelfinavir, posaconazol, saquinavir, telaprevir, telitromicină, voriconazol)*

La subiecţii sănătoşi, administrarea concomitentă a ruxolitinib (10 mg în doză unică) în asociere cu un inhibitor puternic al izoenzimei CYP3A4, ketoconazol, a dus la valori ale Cmax şi ASC ale ruxolitinib mai mari cu 33%, respectiv 91% comparativ cu administrarea ruxolitinib în monoterapie. Timpul de înjumătăţire a fost prelungit de la 3,7 la 6,0 ore la administrarea concomitentă cu ketoconazol.

Atunci când ruxolitinib se administrează cu inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A4, doza de ruxolitinib trebuie redusă cu aproximativ 50% şi administrată de două ori pe zi.

Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie (de exemplu de două ori pe săptămână) pentru a se depista apariţia citopeniei, iar doza trebuie ajustată în funcţie de siguranţă şi eficacitate (vezi pct. 4.2).

*Inhibitori duali ai enzimelor CYP2C9 şi CYP3A4*

La subiecți sănătoși, administrarea concomitentă a ruxolitinib (doză unică de 10 mg) cu un inhibitor dual al enzimelor CYP2C9 și CYP3A4, fluconazol, a dus la Cmax și ASC ale ruxolitinib mai mari cu 47%, respectiv 232% decât în cazul administrării ruxolitinib în monoterapie.

Poate fi avută în vedere modificarea cu 50% a dozei când se administrează medicamente care sunt inhibitori duali ai enzimelor CYP2C9 şi CYP3A4 (de exemplu fluconazol). Se va evita utilizarea concomitentă a ruxolitinib în asociere cu doze de fluconazol mai mari de 200 mg pe zi.

Inductori enzimatici

*Inductori ai CYP3A4 (cum sunt următorii şi nu numai avasimib, carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, rifabutin, rifampină (rifampicină), sunătoare (Hypericum perforatum))*

Pacienţii trebuie monitorizaţi îndeaproape, iar doza trebuie ajustată în funcţie de eficacitate şi siguranţă (vezi pct. 4.2).

La subiecţii sănătoşi cărora li se administrează ruxolitinib (50 mg doză unică), în urma administrării inductorului puternic CYP3A4 rifampicină (600 mg doză zilnică, timp de 10 zile), valoarea ASC a ruxolitinib a fost mai mică cu 70% comparativ cu administrarea ruxolitinib în monoterapie. Expunerea metaboliţilor activi ai ruxolitinib a rămas neschimbată. Global, activitatea farmacodinamică a ruxolitinib a fost similară, sugerând că inducţia izoenzimei CYP3A4 a dus la un efect minim asupra farmacodinamicii. Cu toate acestea, acest lucru poate fi legat de doza mare de ruxolitinib care duce la efecte farmacodinamice în jurul valorilor Emax. Este posibil ca, de la un pacient la altul, să fie necesară o creştere a dozei ruxolitinib atunci când se începe tratamentul cu un inductor enzimatic puternic.

Alte interaţiuni de avut în vedere care afectează ruxolitinib

*Inhibitori slabi sau moderaţi ai izoenzimei CYP3A4 (cum sunt următorii şi nu numai ciprofloxacină, eritromicină, amprenavir, atazanavir, diltiazem, cimetidină)*

La subiecţii sănătoşi, administrarea concomitentă a ruxolitinib (10 mg în doză unică) în asociere cu eritromicină 500 mg de două ori pe zi, timp de patru zile, a dus la valori ale Cmax şi ASC ale ruxolitinib mai mari cu 8%, respectiv 27% comparativ cu administrarea ruxolitinib în monoterapie.

Nu se recomandă ajustarea dozei atunci când ruxolitinib este administrat în asociere cu inhibitori slabi sau moderaţi ai izoenzimei CYP3A4 (de exemplu eritromicină). Cu toate acestea, pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru a se depista apariţia citopeniei la iniţierea tratamentului cu un inhibitor moderat izoenzimei CYP3A4.

Efectele ruxolitinibului asupra altor medicamente

*Substanţe transportate de P-glicoproteina sau alţi transportori*

Ruxolitinib poate inhiba P‑glicoproteina şi proteina rezistenţei neoplasmului mamar (BCRP) la nivelul intestinului. Aceasta poate duce la expunerea sistemică crescută a substraturilor acestor transportori, cum sunt dabigatran etexilat, ciclosporină, rosuvastatină şi, posibil, digoxină. Se recomandă monitorizarea terapeutică a medicamentelor (MTM) sau monitorizarea clinică a substanţei afectate.

Există posibilitatea ca inhibarea P-gp şi BCRP la nivelul intestinului să poată fi redusă la minimum dacă intevalul dintre administrările concomitente este cât mai lung posibil.

Un studiu la subiecţi sănătoşi a evidenţiat faptul că ruxolitinib nu a inhibat metabolismul substratului izoenzimei CYP3A4 oral, midazolam. Prin urmare, nu este anticipată nicio creştere a expunerii la substraturile izoenzimei CYP3A4 când acestea sunt administrare concomitent cu ruxolitinib. Un alt studiu la subiecţi sănătoşi a evidenţiat faptul că ruxolitinib nu afectează farmacocinetica contraceptivelor orale care conţin etinilestradiol şi levonorgestrel. Prin urmare, nu se anticipează ca eficacitatea contraceptivelor în această combinaţie să fie compromisă de administrarea concomitentă a ruxolitinib.

**4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Sarcina

Datele provenite din utilizarea Jakavi la femeile gravide sunt inexistente.

Studiile la animale au evidenţiat faptul că ruxolitinib este embriotoxic şi fetotoxic. Nu s-a observat teratogenicitatea la şobolan sau iepure. Cu toate acestea, marjele de expunere comparate cu cea mai mare doză clinică sunt reduse şi, prin urmare, rezultatele au o relevanţă limitată la om (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaşte riscul potenţial la om. Ca măsură de precauţie, utilizarea Jakavi în timpul sarcinii este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepție

Femeile la vârstă fertilă trebuie să utilizeze metode eficiente de contracepţie în timpul tratamentului cu Jakavi. În cazul apariţiei sarcinii în timpul tratamentului cu Jakavi, trebuie efectuată o evaluare a raportului risc - beneficiu în funcţie de individ, cu o consiliere atentă privind posibilele riscuri asupra fătului (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Jakavi nu trebuie utilizat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3), prin urmare, alăptarea trebuie să fie întreruptă când se începe tratamentul. Nu se cunoaşte dacă ruxolitinib şi/sau metaboliţii acestuia se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru sugari. Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la animale au evidenţiat eliminarea ruxolitinib şi a metaboliţilor în lapte (vezi pct. 5.3).

Fertilitatea

Nu există date privind efectul ruxolitinib asupra fertilităţii la om. În studiile la animale, nu s-au observat efecte asupra fertilităţii.

**4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

Jakavi are un efect sedativ neglijabil sau nu are niciun efect sedativ. Cu toate acestea, pacienţii care prezintă ameţeli după administrarea Jakavi nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

**4.8 Reacţii adverse**

Rezumatul profilului de siguranţă

*Mielofibroză*

Cele mai frecvent raportate reacţii adverse au fost trombocitopenia şi anemia.

Reacţiile adverse hematologice (orice grad pe baza Criteriilor terminologiei comune pentru evenimente adverse [CTCAE]) au inclus anemia (83,8%), trombocitopenia (80,5%) şi neutropenia (20,8%).

Anemia, trombocitopenia şi neutropenia sunt efecte asociate dozei.

Cele mai frecvente trei reacţii adverse non-hematologice au fost învineţirea (33,3%), alte tipuri de hemoragie (inclusiv epistaxis, hemoragie postoperatorie și hematurie) (24,3%) și ameţelile.(21,9%).

Cele mai frecvente trei anomalii non-hematologice de laborator identificate ca reacții adverse au fost concentraţii plasmatice crescute ale alaninaminotransferazei (40,7%), aspartataminotransferazei (31,5%) şi hipertrigliceridemiei (25,2%). În studiile clinice de fază 3 privind MF, nu au fost observate hipertrigliceridemie sau concentraţii plasmatice crescute ale aspartataminotransferazei de grad 3 sau 4 CTCAE, nici concentraţii plasmatice crescute ale alaninaminotransferazei de grad 4 CTCAE sau hipercolesterolemie.

Întreruperea tratamentului din cauza reacțiilor adverse, indiferent de cauză, a fost observată la 30,0% dintre pacienți.

*Policitemia vera*

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost anemie și valori serice crescute ale alaninaminotransferazei.

Reacţiile adverse hematologice (orice grad CTCAE) au inclus anemie (61,8%), trombocitopenie (25,0%) și neutropenie (5,3%). Anemia și trombocitopenia de grad 3 sau 4 CTCAE au fost raportate la 2,9%, respectiv 2,6% dintre pacienţi.

Trei dintre cele mai frecvente reacţii adverse non-hematologice au fost creștere ponderală (20,3%), ameţeală (19,4%), și cefalee (17,9%).

Trei dintre cele mai frecvente anomalii non-hematologice de laborator (orice grad CTCAE) identificate ca fiind reacții adverse au fost concentraţii plasmatice crescute ale alaninaminotransferazei (45,3%), concentraţii plasmatice crescute ale aspartat aminotransferazei (42,6%) şi hipercolesterolemie (34,7%). Nu au fost observate concentrații plasmatice crescute ale alaninaminotransferazei sau hipercolesterolemie de grad 4 CTCAE și a fost observat un caz cu concentraţie plasmatică crescută a aspartat aminotransferazei grad 4 CTCAE .

Întreruperea tratamentului din cauza reacțiilor adverse, indiferent de cauză, a fost observată la 19,4% dintre pacienți.

*Boala GcG acută*

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în REACH2 (pacienți adulți și adolescenți) au fost trombocitopenia, anemia și neutropenia, valori crescute ale alanin aminotransferazei și valori crescute ale aspartat aminotransferazei. Cel mai frecvent raportate reacții adverse (>50%) la pacienții din populația de copii și adolescenți (adolescenți din REACH2 și pacienți copii și adolescenți din REACH4) au fost anemie, neutropenie, valori crescute ale alanin aminotransferazei, hipercolesterolemie și trombocitopenie.

Modificările hematologice de laborator identificate ca reacții adverse în REACH2 (pacienți adulți și adolescenți) și la populația de pacienți copii și adolescenți (REACH2 și REACH4) au inclus trombocitopenia (85,2% și 55,1%), anemia (75,0% și 70,8%) și neutropenia (65,1% și 70,0%). Anemia grad 3 a fost raportată la 47,7% dintre pacienți în REACH2 și la 45,8% dintre pacienții copii și adolescenți din grupul general de copii și adolescenți. Trombocitopenia grad 3 și 4 a fost raportată la 31,3%, respectiv la 47,7% dintre pacienți în REACH2 și la 14,6%, respectiv 22,4% dintre pacienții din populația de pacienți copii și adolescenți. Neutropenia grad 3 și 4 a fost raportată la 17,9%, respectiv 20,6% dintre pacienții din REACH2 și la 32,0%, respectiv 22,0% dintre pacienții din populația de pacienți copii și adolescenți.

Cele mai frecvente reacții adverse non‑hematologice în REACH2 (pacienți adulți și adolescenți) și la populația de pacienți copii și adolescenți (REACH2 și REACH4) au fost infecția cu citomegalovirus (CMV) (32,3% și 31,4%), sepsisul (25,4% și 9,8%), infecțiile căilor urinare (17,9% și 9,8%), hipertensiune arterială (13,4% și 17,6%), respectiv greață (16,4% și 3,9%).

Cele mai frecvente anomalii non‑hematologice de laborator, identificate ca reacții adverse în REACH2 (pacienți adulți și adolescenți) și la populația de pacienți copii și adolescenți (REACH2 și REACH4), au fost valorile serice crescute ale alaninaminotransferazei (54,9% și 63,3%), valorile serice crescute ale aspartataminotransferazei (52,3% și 50,0%) și hipercolesterolemia (49,2% și 61,2%). Cele mai multe au fost de grad 1 și 2, totuși, a fost raportată creștere de grad 3 a alanin aminotransferazei la 17,6% dintre pacienții din REACH2 și 27,3% dintre pacienții din populația de copii și adolescenți.

Întreruperea administrării din cauza reacțiilor adverse, indiferent de etiologie, s‑a observat la 29,4% dintre pacienți în REACH2 și la 21,6% dintre pacienții din populația de pacienți copii și adolescenți.

*Boala GcG cronică*

Cel mai frecvent raportate reacții adverse în REACH3 (pacienți adulți și adolescenți) au fost anemia, hipercolesterolemia și valorile serice crescute ale aspartataminotransferazei. Cel mai frecvent raportate reacții adverse la pacienții din populația de copii și adolescenți (adolescenți din REACH3 și pacienți copii și adolescenți din REACH5) au fost neutropenie, hipercolesterolemie și valori crescute ale alanin aminotransferazei.

Modificările non‑hematologice de laborator, identificate ca reacții adverse în REACH3 (pacienți adulți și adolescenți) și la populația de pacienți copii și adolescenți (REACH3 și REACH5) au inclus anemia (68,6% și 49,1%), neutropenia (36,2% și 59,3%) și trombocitopenia (34,4% și 35,2%). Anemia grad 3 a fost raportată la 14,8% dintre pacienți în REACH3 și la 17,0% dintre pacienții din populația de pacienți copii și adolescenți. A fost raportată neutropenie grad 3 și 4 la 9,5%, respectiv la 6,7% dintre pacienți din REACH3 și la 17,3%, respectiv 11,1% dintre pacienții din populația de pacienți copii și adolescenți. Trombocitopenia de grad 3 și 4 a fost raportată la 5,9%, respectiv 10,7% dintre pacienții copii și adolescenți din REACH3 și la 7,7%, respectiv 11,1% dintre pacienții din populația de pacienți copii și adolescenți.

Cele mai frecvente reacții adverse non‑hematologice în REACH3 (pacienți adulți și adolescenți) și la populația de pacienți copii și adolescenți (REACH3 și REACH5) au fost hipertensiunea arterială (15,0% și 14,5%) și cefaleea (10,2% și 18,2%).

Cele mai frecvente modificări non‑hematologice de laborator, identificate ca reacții adverse în REACH3 (pacienți adulți și adolescenți) și la populația de pacienți copii și adolescenți (REACH3 și REACH5) au fost hipercolesterolemia (52,3% și 54,9%), valorile serice crescute ale aspartataminotransferazei (52,2% și 45,5%) și valorile serice crescute ale alaninaminotransferazei (43,1% și 50,9%). Cele mai multe au fost de grad 1 și 2, totuși, anomalii ale rezultatelor de laborator de grad 3, raportate la pacienții din populația de copii și adolescenți, au inclus valori crescute ale alanin aminotransferazei (14,9%) și valori crescute ale aspartat aminotransferazei (11,5%).

Întreruperea administrării din cauza reacțiilor adverse, indiferent de etiologie, s‑a observat la 18,1% dintre pacienți din REACH3 și la 14,5% dintre pacienții din populația de pacienți copii și adolescenți.

Listă sub formă a tabel a reacţiilor adverse

Siguranța administrării Jakavi la pacienții cu MF a fost evaluată utilizând datele de urmărire pe termen lung din două studii de fază 3 (COMFORT‑I și COMFORT‑II), inclusiv date de la pacienții randomizați inițial pentru a li se administra ruxolitinib (n=301) și pacienții cărora li s-a administrat ruxolitinib după trecerea de la tratamentele de control (n=156). Expunerea mediană pe care se bazează categoriile de frecvență ale reacțiilor adverse pentru pacienții cu MF a fost de 30,5 luni (interval 0,3 până la 68,1 luni).

Siguranța administrării Jakavi la pacienții cu PV a fost evaluată utilizând datele de urmărire pe termen lung din două studii de fază 3 (RESPONSE, RESPONSE 2), inclusiv date de la pacienții randomizați inițial pentru a li se administra ruxolitinib (n=184) și pacienții cărora li s-a administrat ruxolitinib după trecerea de la tratamentele de control (n=156). Expunerea mediană pe care se bazează categoriile de frecvență ale reacțiilor adverse pentru pacienții cu PV a fost de 41,7 luni (interval 0,03 până la 59,7 luni).

Siguranța Jakavi la pacienții cu bGcG acută a fost evaluată în studiul de fază 3, REACH2 și în studiul REACH4 de fază 2. REACH2 a inclus date de la 201 pacienți, cu vârsta de 12 ani și peste această vârstă, randomizați inițial pentru a li se administra Jakavi (n=152) și de la pacienți carora li s-a administrat Jakavi după trecerea acestora din brațul în care s‑a administrat cel mai bun tratament disponibil (n=49). Expunerea mediană pe care s‑au bazat categoriile de frecvență a reacțiilor la medicament a fost de 8,9 săptămâni (intervalul 0,3 până la 66,1 săptămâni). Dintre pacienții din populația de copii și adolescenți cu vârsta de 2 ani și peste această vârstă (6 pacienți din REACH2 și 45 pacienți din REACH4), expunerea mediană a fost de 16,7 săptămâni (interval de la 1,1 până la 48,9 săptămâni).

Siguranța Jakavi la pacienții cu bGcG cronică pacienți a fost evaluată în studiul de fază 3, REACH3, și în studiul REACH5, de fază 2. REACH3 a inclus date de la 226 pacienți, cu vârsta de 12 ani și peste această vârstă, randomizați inițial pentru a li se administra Jakavi (n=165) și de la pacienți tratati cu cel mai bun tratament disponibil si care cu schimbat tratamentul apoi cu Jakavi (n=61). Expunerea mediană pe care s‑au bazat categoriile de frecvență a reacțiilor la medicament a fost de 41,4 săptămâni (intervalul 0,7 până la 127,3 săptămâni). Dintre pacienții din populația de copii și adolescenți cu vârsta de 2 ani și peste această vârstă (10 pacienți din REACH3 și 45 pacienți din REACH5), expunerea mediană a fost de 57,1 săptămâni (interval de la 2,1 la 155,4 săptămâni).

În cadrul programului de studii clinice, gravitatea reacţiilor adverse a fost evaluată pe baza CTCAE, definindu-se grad 1 = uşoare, grad 2 = moderate, grad 3 = severe, grad 4= cu potenţial letal sau incapacitante, grad 5 = exitus.

Reacţiile adverse provenite din studiile clinice în MF și PV (Tabelul 6) și în bGcG acută și cronică (Tabelul 7) sunt enumerate în conformitate cu baza de date MedDRA pe aparate, sisteme şi organe. În cadrul fiecărei clase de aparate, sisteme şi organe, reacţiile adverse sunt enumerate în funcţie de frecvenţă, cu cele mai frecvente primele. Suplimentar, categoria de frecvenţă corespunzătoare pentru fiecare reacţie adversă se bazează pe următoarea convenţie: foarte frecvente (≥1/10); frecvente (≥1/100 şi <1/10); mai puţin frecvente (≥1/1 000 şi <1/100); rare (≥1/10 000 şi <1/1 000); foarte rare (<1/10 000); cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

**Tabelul 6 Categoria de frecvenţă a reacţiilor adverse raportate în studii de fază 3 în MF și PV**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Reacţie adversă** | **Categoria de frecvenţă pentru pacienţii cu MF** | **Categoria de frecvenţă pentru pacienţii cu PV** |
| **Infecţii şi infestări** |
| Infecţii ale căilor urinared | Foarte frecvente | Foarte frecvente |
| Herpes zosterd | Foarte frecvente | Foarte frecvente |
| Pneumonie | Foarte frecvente | Frecvente |
| Sepsis | Frecvente | Mai puțin frecvente |
| Tuberculoză | Mai puţin frecvente | Cu frecvență necunoscutăe |
| Reactivarea HBV | Cu frecvență necunoscutăe | Mai puțin frecvente |
| **Tulburări hematologice şi limfaticea,d** |
| Anemiea |  |  |
| Grad 4 CTCAEc(<6,5g/dl) | Foarte frecvente | Mai puţin frecvente |
| Grad 3 CTCAEc(<8,0 – 6,5g/dl) | Foarte frecvente | Frecvente |
| Orice grad CTCAEc | Foarte frecvente | Foarte frecvente |
| Trombocitopeniea |  |  |
| Grad 4 CTCAEc(<25 000/mm3) | Frecvente | Mai puţin frecvente |
| Grad 3 CTCAEc(50 000 – 25 000/mm3) | Foarte frecvente | Frecvente |
| Orice grad CTCAEc | Foarte frecvente | Foarte frecvente |
| Neutropeniea |  |  |
| Grad 4 CTCAEc(<500/mm3) | Frecvente | Mai puțin frecvente |
| Grad 3 CTCAEc(<1 000 – 500/mm3) | Frecvente | Mai puțin frecvente |
| Orice grad CTCAEc | Foarte frecvente | Frecvente |
| Pancitopeniea, b | Frecvente | Frecvente |
| Hemoragie (orice hemoragie, inclusiv hemoragie intracraniană şi gastro-intestinală, echimoze şi alte tipuri de hemoragie) | Foarte frecvente | Foarte frecvente |
| Echimoze | Foarte frecvente | Foarte frecvente |
| Hemoragie gastro-intestinală | Foarte frecvente | Frecvente |
| Hemoragie intracraniană | Frecvente | Mai puțin frecvente |
| Alte tipuri de hemoragie (inclusiv epistaxis, hemoragie post‑procedurală şi hematurie) | Foarte frecvente | Foarte frecvente |
| **Tulburări metabolice şi de nutriţie** |
| HipercolesterolemieaOrice grad CTCAEc | Foarte frecvente | Foarte frecvente |
| HipertrigliceridemieaOrice grad CTCAEc | Foarte frecvente | Foarte frecvente |
| Creștere ponderalăa | Foarte frecvente | Foarte frecvente |
| **Tulburări ale sistemului nervos** |
| Vertij | Foarte frecvente | Foarte frecvente |
| Cefalee | Foarte frecvente | Foarte frecvente  |
| **Tulburări gastro-intestinale** |
| Concentrații crescute ale lipazei, orice grad CTCAEc | Foarte frecvente | Foarte frecvente  |
| Constipație | Foarte frecvente | Foarte frecvente  |
| Flatulenţă | Frecvente | Frecvente |
| **Tulburări hepatobiliare** |
| Concentraţii plasmatice crescute ale alaninaminotransferazeib |  |  |
| Grad 3 CTCAEc(> 5x – 20 x LNS) | Frecvente | Mai puţin frecvente |
| Orice grad CTCAEc | Foarte frecvente | Foarte frecvente |
| Concentraţii plasmatice crescute ale aspartataminotransferazeia |  |  |
| Orice grad CTCAEc | Foarte frecvente | Foarte frecvente |
| **Tulburări vasculare** |
| Hipertensiune arterială | Foarte frecvente | Foarte frecvente |
| a Frecvenţa se bazează pe modificările parametrilor de laborator, nou apărute sau agravate, comparativ cu situația inițială. |
| b Pancitopenia este definită ca valoare a hemoglobinei de <100 g/l, numărul trombocitelor <100x109/l și numărul neutrofilelor de <1,5x109/l (sau număr scăzut al leucocitelor de grad 2 dacă numărul neutrofilelor lipsește), simultan în aceeași analiză de laborator |
| c Criteriile terminologiei comune pentru reacţii adverse (CTCAE) versiunea 3.0; grad 1 = uşoare, grad 2 = moderate, grad 3 = severe, grad 4 = cu potenţial letal |
| d Aceste reacţii adverse sunt discutate în text. |
| e Reacții adversederivate din experiența de după punerea pe piață |

La întreruperea tratamentului, pacienţii cu MF pot prezenta recidiva simptomelor MF, cum sunt oboseală, durere osoasă, febră, prurit, sudoraţie nocturnă, splenomegalie simptomatică şi scădere ponderală. În studiile clinice privind MF, scorul total al simptomelor pentru simptomele MF au revenit treptat la valoarea iniţială într-o perioadă de 7 zile de la întreruperea administrării dozei (vezi pct. 4.4).

**Tabelul 7 Categoria de frecvență a reacțiilor adverse raportate în studiile clinice de fază III în bGcG**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **bGcG acută (REACH2)** | **bGcG acută (populație copii și adolescenți)** | **bGcG cronică (REACH3)** | **bGcG cronică (populație copii și adolescenți)** |
| **Reacție adversă** | **Categoria de frecvență** | **Categoria de frecvență** | **Categoria de frecvență** | **Categoria de frecvență** |
| **Infecţii şi infestări** |
| Infecții asociate cu CMV | Foarte frecvente | Foarte frecvente | Frecvente | Frecvente |
|  Grad ≥3 CTCAE3 | Foarte frecvente | Frecvente | Frevente | N/A5 |
| Sepsis | Foarte frecvente | Frecvente | - | -6 |
|  Grad ≥3 CTCAE4 | Foarte frecvente | Frecvente | - | -6 |
| Infecţii ale căilor urinare | Foarte frecvente | Frecvente | Frecvente | Frecvente |
|  Grad ≥3 CTCAE | Frecvente | Frecvente | Frecvente | Frecvente |
| Infecții cu virusul BK | -6 | -6 | Frecvente | Frecvente |
|  Grad ≥3 CTCAE | -6 | -6 | Mai puțin frecvente | N/A5 |
| **Tulburări hematologice şi limfatice** |
| Trombocitopenie1 | Foarte frecvente | Foarte frecvente | Foarte frecvente | Foarte frecvente |
|  Grad 3CTCAE | Foarte frecvente | Foarte frecvente | Frecvente | Frecvente |
|  Grad 4 CTCAE | Foarte frecvente | Foarte frecvente | Foarte frecvente | Foarte frecvente |
| Anemie1 | Foarte frecvente | Foarte frecvente | Foarte frecvente | Foarte frecvente |
|  Grad 3 CTCAE | Foarte frecvente | Foarte frecvente | Foarte frecvente | Foarte frecvente |
| Neutropenie1 | Foarte frecvente | Foarte frecvente | Foarte frecvente | Foarte frecvente |
|  Grad 3 CTCAE | Foarte frecvente | Foarte frecvente | Frecvente | Foarte frecvente |
|  Grad 4 CTCAE | Foarte frecvente | Foarte frecvente | Frecvente | Foarte frecvente |
| Pancitopenie1,2 | Foarte frecvente | Foarte frecvente | -6 | -6 |
| **Tulburări metabolice şi de nutriţie** |
| Hipercolesterolemie1 | Foarte frecvente | Foarte frecvente | Foarte frecvente | Foarte frecvente |
|  Grad 3 CTCAE | Frecvente | N/A5 | Frecvente | Frecvente |
|  Grad 4 CTCAE | Frecvente | N/A5 | Mai puțin frecvente | Frecvente |
| Creștere ponderală | -6 | -6 | Frecvente | Frecvente |
|  Grad ≥3 CTCAE | -6 | -6 | N/A5 | Frecvente |
| **Tulburări ale sistemului nervos** |
| Cefalee | Frecvente | Frecvente | Foarte frecvente | Foarte frecvente |
|  Grad ≥3 CTCAE | Mai puțin frecvente | N/A5 | Frecvente | Frecvente |
| **Tulburări vasculare** |
| Hipertensiune arterială | Foarte frecvente | Foarte frecvente | Foarte frecvente | Foarte frecvente |
|  Grad ≥3 CTCAE | Frecvente | Foarte frecvente | Frecvente | Frecvente |
| **Tulburări gastro-intestinale** |
| Concentrații plasmatice crescute ale lipazei1 | -6 | -6 | Foarte frecvente | Foarte frecvente |
|  Grad 3 CTCAE | -6 | -6 | Frecvente | Frecvente |
|  Grad 4 CTCAE | -6 | -6 | Mai puțin frecvente | Frecvente |
| Concentrații plasmatice crescute ale amilazei1 | -6 | -6 | Foarte frecvente | Foarte frecvente |
|  Grad 3 CTCAE | -6 | -6 | Frecvente | Frecvente |
|  Grad 4 CTCAE | -6 | -6 | Frecvente | N/A5 |
| Greață | Foarte frecvente | Frecvente | - | -6 |
|  Grad ≥3 CTCAE | Mai puțin frecvente | N/A5 | - | -6 |
| Constipație | - | -6 | Frecvente | Frecvente |
|  Grad ≥3 CTCAE | - | -6 | N/A5 | N/A5 |
| **Tulburări hepatobiliare** |
| Concentraţii plasmatice crescute ale alaninaminotransferazei1 | Foarte frecvente | Foarte frecvente | Foarte frecvente | Foarte frecvente |
|  Grad 3 CTCAE | Foarte frecvente | Foarte frecvente | Frecvente | Foarte frecvente |
|  Grad 4 CTCAE | Frecvente | N/A5 | Mai puțin frecvente | Frecvente |
| Concentraţii plasmatice crescute ale aspartataminotransferazei1 | Foarte frecvente | Foarte frecvente | Foarte frecvente | Foarte frecvente |
|  Grad 3 CTCAE | Frecvente | Frecvente | Frecvente | Foarte frecvente |
|  Grad 4 CTCAE | N/A5 | N/A5 | Mai puțin frecvente | N/A5 |
| **Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv** |
| Concentraţii plasmatice crescute ale fosfokinazei1 | -6 | -6 | Foarte frecvente | Foarte frecvente |
|  Grad 3 CTCAE | -6 | -6 | Frecvente | N/A5 |
|  Grad 4 CTCAE | -6 | -6 | Frecvente | N/A5 |
| **Tulburări renale şi ale căilor urinare** |
| Concentraţii plasmatice crescute ale creatininei1 | -6 | -6 | Foarte frecvente | Frecvente |
|  Grad 3 CTCAE | -6 | -6 | Frecvente | N/A5 |
|  Grad 4 CTCAE | -6 | -6 | N/A5 | N/A5 |
| 1 Frecvenţa se bazează pe modificările parametrilor de laborator, nou apărute sau agravate, comparativ cu situația inițială.2 Pancitopenia este definită ca valoare a hemoglobinei de <100 g/l, numărul trombocitelor <100x109/l și numărul neutrofilelor de <1,5x109/l (sau număr scăzut al leucocitelor grad 2 dacă numărul neutrofilelor lipsește), simultan în aceeași analiză de laborator.3 Criteriile terminologiei comune pentru reacţii adverse (CTCAE) versiunea 4.03.4 Grad ≥3 sepsis include 20 (10%) evenimente de grad 5 în REACH2. Nu au existat evenimente de grad 5 la copii și adolescenți.5 Nu este cazul: nu sunt raportate cazuri6 “-”: reacție adversă neidentificată în această indicație |

Descrierea reacţiilor adverse selectate

*Anemie*

În studiile clinice de fază 3 privind MF, perioada mediană până la apariţia primei reacţii adverse de anemie stadializat grad 2 sau mai mare conform CTCAE a fost de 1,5 luni. Un pacient (0,3%) a întrerupt tratamentul din cauza anemiei.

La pacienţii cărora li s-a administrat ruxolitinib scăderea medie a concentraţiei plasmatice a hemoglobinei a atins limita inferioară de aproximativ 10 g/litru sub valoarea iniţială, după 8 până la 12 săptămâni de tratament şi apoi treptat a atins o nouă stare de echilibru de aproximativ 5 g/litru sub valoarea iniţială. Acest model a fost observat la pacienţi indiferent dacă li s-au administrat transfuzii în timpul tratamentului.

În cadrul studiului randomizat, placebo-controlat, COMFORT-I, la 60,6% dintre pacienţii cu MF trataţi cu Jakavi şi la 37,7% dintre pacienţii cu MF trataţi cu placebo s-au administrat transfuzii sanguine cu masă eritrocitară în timpul tratamentului randomizat. În cadrul studiului COMFORT-II, rata transfuziilor sanguine masă eritrocitară a fost de 53,4% în braţul de tratament cu Jakavi şi 41,1% în braţul de tratament cu administrarea celui mai bun tratament disponibil.

În perioada de randomizare din studiile pivot, anemia a fost mai puţin frecventă la pacienţii cu PV decât la pacienţii cu MF (40,8% comparativ cu 82,4%). La categoria de pacienţi cu PV, au fost raportate evenimente de grad 3 şi 4 CTCAE la 2,7%, în timp ce la pacienţii cu MF, frecvenţa a fost de 42,56%.

În studiile de fază III privind bGcG acută (REACH2) și cronică (REACH3), anemia (toate gradele) a fost raportată la 75,0% și 68,6% dintre pacienți. Anemia de grad 3 CTCAE a fost raportată la 47,7%, respectiv 14,8% dintre pacienți. La pacienţii copii şi adolescenţi cu bGcG acută şi cronică, anemia (toate gradele) a fost raportată la 70,8% şi la 49,1% dintre pacienţi, gradul 3 CTCAE a fost raportat la 45,8%, respectiv 17,0% dintre pacienţi.

*Trombocitopenie*

În cadrul studiilor clinice de fază III privind MF, la pacienţii care au dezvoltat trombocitopenie de grad 3 sau 4, timpul median până la apariţia acesteia a fost de aproximativ 8 săptămâni. În general, trombocitopenia a fost reversibilă la reducerea dozei sau întreruperea administrării acesteia. Timpul median de recuperare a numărului de trombocite de peste 50 000/mm3 a fost de 14 zile. În perioada de randomizare, au fost administrate transfuzii cu trombocite la 4,7% dintre pacienţii cărora li s-a administrat ruxolitinib şi la 4,0% dintre pacienţii cărora li s-au administrat scheme de control. Întreruperea tratamentului din cauza trombocitopeniei a avut loc la 0,7% dintre pacienţii cărora li s-a administrat ruxolitinib şi 0,9% dintre pacienţii cărora li s-au administrat scheme de control. Pacienţii cu un număr de trombocite între 100 000/mm3 şi 200 000/mm3 înainte de începerea administrării ruxolitinib au prezentat o frecvenţă mai ridicată a apariţiei trombocitopeniei de grad 3 sau 4 comparativ cu pacienţii cu număr de trombocite > 200 000/mm3 (64,2% comparativ cu 38,5%).

În perioada de randomizare din studiile pivot, rata pacienţilor care au prezentat trombocitopenie a fost mai mică la pacienţii cu PV (16,8%) decât la pacienţii cu MF (69,8%). Frecvenţa trombocitopeniei severe (şi anume grad 3 şi 4 CTCAE) a fost mai mică la pacienţii cu PV (2,7%) decât la pacienţii cu MF (11,6%).

În studiul de fază III privind bGcG acută (REACH2), trombocitopenia grad 3 și 4 a fost observată la 31,3%, respectiv 47,7% dintre pacienți. În studiul de fază 3 privind bGcG cronică (REACH3), trombocitopenia grad 3 și 4 a fost inferioară (5,9% și 10,7%) celei din bGcG acută. Frecvenţa trombocitopeniei de grad 3 (14,6%) şi 4 (22,4%) la pacienţii copii şi adolescenţi cu bGcG acută a fost mai mică decât în studiul REACH2. La pacienții copii și adolescenți cu bGcG cronică, trombocitopenia de grad 3 și 4 a fost mai mică (7,7% și 11,1%) decât la pacienții copii și adolescenți cu bGcG acută.

*Neutropenie*

În cadrul studiilor clinice de fază III privind MF, la pacienţii care au dezvoltat neutropenie de grad 3 sau 4, timpul median până la apariţia acesteia a fost de aproximativ 12 săptămâni. În perioada de randomizare, menţinerea sau reducerea dozei din cauza neutropeniei au fost raportate la 1,0% dintre pacienţi, iar 0,3% dintre pacienţi au întrerupt tratamentul din cauza neutropeniei.

În perioada de randomizare din studiile de fază 3 la pacienţii cu PV, neutropenia a fost raportată la 1,6% dintre pacienții expuși la ruxolitinib comparativ cu 7% din tratamentele de referință. În brațul în care s‑a administrat ruxolitinib, un pacient a prezentat neutropenie de grad 4 CTCAE. O urmărire extinsă a pacienților tratați cu ruxolitinib a evidențiat 2 pacienți care au raportat neutropenie de grad 4 CTCAE.

În studiul de fază III privind bGcG acută (REACH2), neutropenia grad 3 și 4 a fost observată la 17,9%, respectiv 20,6% dintre pacienți. În studiul de fază III privind bGcG cronică (REACH3), neutropenia grad 3 și 4 a fost inferioară (9,5% și 6,7%) celei în bGcG acută. La copii şi adolescenţi, frecvenţa neutropeniei de grad 3 şi 4 a fost de 32,0%, respectiv 22,0% la pacienţii cu bGcG acută şi de 17,3%, respectiv 11,1% la pacienţii cu bGcG cronică.

*Hemoragie*

În cadrul studiilor clinice de fază III privind MF, evenimentele referitoare la hemoragie (inclusiv intracraniană şi gastro-intestinală, echimoze şi alte tipuri de hemoragie) au fost raportate la 32,6% dintre pacienţii expuşi la ruxolitinib şi la 23,2% dintre pacienţii expuşi la tratamentele de referinţă (placebo sau cel mai bun tratament disponibil). Frecvenţa evenimentelor de grad 3 până la 4 a fost similară la pacienţii cărora li s-au administrat ruxolitinib sau tratamentele de referinţă (4,7% comparativ cu 3,1%). Cei mai mulţi pacienţi cu reacţii adverse hemoragice în timpul tratamentului au raportat echimoze (65,3%). Echimozele au fost cel mai frecvent eveniment raportat la pacienţi cărora li s-a administrat ruxolitinib comparativ cu pacienţii cărora li s-au administrat tratamentele de referinţă (21,3% comparativ cu 11,6%). Hemoragia intracraniană a fost raportată la 1% dintre pacienţii expuşi la ruxolitinib şi la 0,9% dintre pacienţii expuşi la tratamentele de referinţă. Hemoragia gastro-intestinală a fost raportată la 5,0% dintre pacienţii expuşi la ruxolitinib comparativ cu 3,1% dintre pacienţii expuşi la tratamentele de referinţă. Alte evenimente care au constat în hemoragie (inclusiv evenimente cum sunt epistaxis, hemoragie post‑procedurală şi hematurie) au fost raportate la 13,3% dintre pacienţii trataţi cu ruxolitinib şi la 10,3% dintre pacienţii trataţi cu tratamentele de referinţă.

În timpul studiilor clinice de urmărire pe termen lung de fază 3 în MF, frecvența cumulată a evenimentelor hemoragice a crescut proporțional cu creșterea timpului de urmărire. Evenimentele care au constat în echimoze au fost cel mai frecvent raportate evenimente hemoragice (33,3%). Evenimentele care au constat în hemoragie intracraniană și gastro-intestinală au fost raportate la 1,3%, respectiv 10,1% dintre pacienți.

În perioada comparativă din studiile de fază 3 la pacienţii cu PV, au fost raportate evenimente care au constat în hemoragie (inclusiv hemoragie intracraniană şi gastro-intestinală, echimoze şi alte tipuri de hemoragie) la 16,8% dintre pacienţii trataţi cu ruxolitinib, la 15,3% dintre pacienţii cărora li s-a administrat cel mai bun tratament disponibil în studiul RESPONSE și la 12,0% dintre pacienţii cărora li s-a administrat cel mai bun tratament disponibil în studiul RESPONSE 2. Echimozele au fost raportate la 10,3% dintre pacienții tratați cu ruxolitinib, la 8,1% dintre pacienții cărora li s-a administrat cel mai bun tratament disponibil în studiul RESPONSE și la 2,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat cel mai bun tratament disponibil în studiul RESPONSE 2. Nu au fost raportate evenimente de hemoragie intracraniană sau hemoragie gastro-intestinală la pacienţii cărora li s-a administrat ruxolitinib. Un pacient tratat cu ruxolitinib a prezentat un eveniment care a constat în hemoragie de gradul 3 (hemoragie post‑procedurală); nu a fost raportată hemoragie de grad 4. Alte evenimente care au constat în hemoragie (inclusiv evenimente cum sunt epistaxis, hemoragie post‑procedurală, hemoragie gingivală) au fost raportate la 8,7% dintre pacienţii trataţi cu ruxolitinib, la 6,3% dintre pacienţii trataţi cu cel mai bun tratament disponibil în studiul RESPONSE și la 6,7% dintre pacienţii trataţi cu cel mai bun tratament disponibil în studiul RESPONSE 2.

În timpul studiilor clinice de urmărire pe termen lung de fază 3 în PV, frecvența cumulată a evenimentelor hemoragice a crescut proporțional cu creșterea timpului de urmărire. Evenimentele care au constat în echimoze au fost cel mai frecvent raportate evenimente hemoragice (17,4%). Evenimentele care au constat în hemoragie intracraniană și gastro-intestinală au fost raportate la 0,3%, respectiv 3,5% dintre pacienți.

În perioada comparativă a studiului de fază III, privind indicația de bGcG acută (REACH2), au fost raportate evenimente hemoragice la 25,0%, respectiv 22,0% dintre pacienții din brațul în care s‑a administrat ruxolitinib, respectiv din brațul în care s‑a administrat cel mai bun tratament disponibil. Subgrupele de evenimente hemoragice au fost, în general, similare între brațele de tratament: echimoze (5,9% în brațul în care s‑a administrat ruxolitinib, față de 6,7% în brațul în care s‑a administrat cel mai bun tratament disponibil), evenimente gastrointestinale (9,2% față de 6,7%) și alte evenimente hemoragice (13,2% față de 10,7%). Evenimente de hemoragie intracraniană au fost raportate la 0,7% dintre pacienții din brațul în care s‑a administrat cel mai bun tratament disponibil și la niciun pacient din brațul în care s‑a administrat ruxolitinib. La pacienţii copii şi adolescenţi, frecvenţa evenimentelor hemoragice a fost de 23,5%. Evenimentele raportate la ≥5% dintre pacienţi au fost cistită hemoragică şi epistaxis (5,9% fiecare). Nu au fost raportate evenimente hemoragice intracraniene la copii şi adolescenţi.

În perioada comparativă a studiului de fază III, privind indicația de bGcG cronică (REACH3), au fost raportate evenimente hemoragice la 11,5%, respectiv la 14,6% dintre pacienții din brațul în care s‑a administrat ruxolitinib, respectiv din brațul în care s‑a administrat cel mai bun tratament disponibil. Subgrupele de evenimente care au constat în hemoragie au fost, în general, similare între brațele de tratament: echimoze (4,2% în brațul în care s‑a administrat ruxolitinib față de 2,5% în brațul în care s‑a administrat cel mai bun tratament disponibil), evenimente gastrointestinale (1,2% față de 3,2%) și alte evenimente hemoragice (6,7% față de 10,1%). La pacienţii copii şi adolescenţi, frecvenţa evenimentelor hemoragice a fost de 9,1%. Evenimentele raportate au fost epistaxis, hematochezie, hematom, hemoragie post-procedurală şi hemoragie cutanată (1,8% fiecare). Nu au fost raportate evenimente constând în hemoragie intracraniană la pacienții cu bGcG cronică.

*Infecţii*

În cadrul studiilor clinice pivot, de fază III privind MF, a fost raportată infecţia tractului urinar de grad 3 sau 4 la 1,0% dintre pacienţi, herpes zoster la 4,3% dintre pacienţi şi tuberculoză la 1,0% dintre pacienţi. În studiile clinice de fază 3, sepsisul a fost raportat la 3,0% dintre pacienţi. O monitorizare extinsă a pacienţilor trataţi cu ruxolitinib nu a evidenţiat tendinţe de creştere a ratei de apariţie a sepsisului în timp.

În perioada de randomizare din studiile de fază 3 la pacienţii cu PV, a fost raportat un caz (0,5%) de infecţie de grad 3 CTCAE la nivelul căilor urinare şi niciun caz de infecţie a căilor urinare de grad 4. Rata apariţiei herpes zoster a fost similară la pacienţii cu PV (4,3%) și la pacienţii cu MF (4,0%). A fost raportat un caz de nevralgie post-herpetică de grad 3 CTCAE la pacienţii cu PV. Pneumonia a fost raportată la 0,5% dintre pacienții tratați cu ruxolitinib comparativ cu 1,6% dintre pacienții din tratamentele de referință. Niciun pacient din brațul de tratament în care s‑a administrat ruxolitinib nu a raportat sepsis sau tuberculoză.

În timpul studiilor de urmărire pe termen de fază 3 în PV, infecții frecvent raportate au fost infecții ale căilor urinare (11,8%), herpes zoster (14,7%) și pneumonie (7,1%). Sepsisul a fost raportat la 0,6% dintre pacienți. Niciun pacient nu a raportat tuberculoză în urmărirea pe termen lung.

În *perioada comparativă* a studiului de fază III pentru indicația de bGcG acută (REACH2), au fost raportate infecții ale tractului urinar la 9,9% (grad ≥3, 3,3%) dintre pacienții din brațul de tratament cu ruxolitinib, comparativ cu 10,7% (grad ≥3, 6,0%) dintre pacienții din brațul de tratament cu cel mai bun tratament disponibil. Au fost raportate infecții CMV la 28,3% (grad ≥3, 9,3%) dintre pacienții din brațul de tratament cu ruxolitinib, comparativ cu 24,0% (grad ≥3, 10,0%) dintre pacienții din brațul de tratament cu cel mai bun tratament disponibil. A fost raportat sepsis la 12,5% (grad ≥3, 11,1%) dintre pacienții din brațul de tratament cu ruxolitinib, comparativ cu 8,7% (grad ≥3, 6,0%) dintre pacienții în brațul de tratament cu cel mai bun tratament disponibil. A fost raportată infecție cu virusul BK numai în brațul de tratament în care s‑a administrat ruxolitinib, la 3 pacienți, un eveniment fiind de grad 3. În *perioada extinsă de urmărire* a pacienților tratați cu ruxolitinib, au fost raportate infecții ale tractului urinar la 17,9% (grad ≥3, 6,5%) și infecții CMV la 32,3% (grad ≥3, 11,4%) dintre pacienți. Infecția cu CMV, cu afectarea altor organe, a fost observată la foarte puțini pacienți; au fost raportate colită, enterită și infecție gastrointestinală asociate cu CMV de orice grad, la patru, doi, respectiv un pacient. Au fost raportate evenimente asociate cu sepsis, inclusiv șoc septic, de orice grad la 25,4% (grad ≥3, 21,9%) dintre pacienți. Infecțiile tractului urinar și evenimentele de sepsis au fost raportate cu o frecvență mai scăzută la pacienții copii și adolescenți cu bGcG acută (9,8% fiecare) comparativ cu pacienții adulți şi adolescenţi. Infecţiile cu CMV au fost raportate la 31,4% dintre pacienţii copii şi adolescenţi (grad 3, 5,9%).

În *perioada comparativă a* studiului de fază III pentru bGcG cronică (REACH3), au fost raportate infecții ale tractului urinar la 8,5% (grad ≥3, 1,2%) dintre pacienții din brațul de tratament cu ruxolitinib, comparativ cu 6,3% (grad ≥3, 1,3%) dintre pacienții din brațul de tratament cu cel mai bun tratament disponibil. A fost raportată infecție cu virusul BK la 5,5% (grad ≥3, 0,6%) dintre pacienții din brațul de tratament cu ruxolitinib, comparativ cu 1,3% dintre pacienții din brațul de tratament cu cel mai bun tratament disponibil. Au fost raportate infecții cu CMV la 9,1% (grad ≥3, 1,8%) dintre pacienții din brațul de tratament cu ruxolitinib, comparativ cu 10,8% (grad ≥3, 1,9%) dintre pacienții din brațul de tratament cu cel mai bun tratament disponibil. A fost raportat sepsis la 2,4% (grad ≥3, 2,4%) dintre pacienții din brațul de tratament cu ruxolitinib, comparativ cu 6,3% (grad ≥3, 5,7%) în brațul de tratament cu cel mai bun tratament disponibil . În *perioada extinsă de urmărire* a pacienților tratați cu ruxolitinib, au fost raportate infecții ale tractului urinar și infecții cu virusul BK la 9,3% (grad ≥3, 1,3%), respectiv 4,9% (grad ≥3, 0,4%) dintre pacienți. Au fost raportate infecții CMV și sepsis la 8,8% (grad ≥3, 1,3%) și 3,5% (grad ≥3, 3,5%) dintre pacienți. La pacienţii copii şi adolescenţi cu bGcG cronică, infecţiile tractului urinar au fost raportate la 5,5% (gradul 3, 1,8%) dintre pacienţi, iar infecţia cu virusul BK a fost raportată la 1,8% (fără grad ≥3) dintre pacienți. Infecțiile cu CMV au apărut la 7,3% (fără grad ≥3) dintre pacienți.

*Concentrații crescute ale lipazei*

În perioada de randomizare din studiul RESPONSE, agravarea lipazemiei a fost mai accentuată în brațul de tratament în care s‑a administrat ruxolitinib comparativ cu brațul de control, în principal, din cauza diferențelor dintre creșterile de grad 1 (18,2% față de 8,1%). Creșterile de grad ≥2 au fost similar între brațele de tratament. În RESPONSE 2, frecvențele au fost comparabile între brațul de tratament în care s‑a administrat ruxolitinib comparativ cu brațul de control (10,8% față de 8%). În timpul urmăririi pe termen lung din studiile de fază 3 în PV, 7,4%, respectiv 0,9% dintre pacienți au raportat o creștere de grad 3 și grad 4 a valorilor lipazemiei. La acești pacienți nu au fost raportate semne și simptome ale pancreatitei concomitent cu concentrații plasmatice crescute ale lipazemiei.

În studiile de fază 3 în MF, au fost raportate concentrații mari ale lipazemiei la 18,7%, respectiv 19,3% dintre pacienții din brațele de tratament în care s‑a administrat ruxolitinib comparativ cu 16,6% și 14,0% din brațele de control din studiile COMFORT‑I, respectiv COMFORT‑II. La pacienții cu concentrații crescute ale lipazemiei, nu au fost raportate semne și simptome ale pancreatitei.

În *perioada comparativă* a studiului fază III, pentru indicația de bGcG acută (REACH2), au fost raportate valori crescute nou apărute sau agravate ale lipazei la 19,7% dintre pacienții din brațul de tratament cu ruxolitinib, comparativ cu 12,5% dintre pacienții din brațul de tratament cu cel mai bun tratament disponibil; au fost observate creșteri similare de grad 3 (3,1% față de 5,1%) și grad 4 (0% față de 0,8%). Pe durata urmăririi extinse a pacienților tratați cu ruxolitinib, au fost raportate valori crescute ale lipazei la 32,2% dintre pacienți; valori de grad 3 și 4 au fost raportate la 8,7%, respectiv 2,2% dintre pacienți. Au fost raportate valori crescute ale lipazei la 20,4% dintre pacienţii copii şi adolescenţi (gradele 3 şi 4: 8,5% şi, respectiv, 4,1%).

În *perioada comparativă* a studiului fază III, pentru indicația de bGcG cronică (REACH3), au fost raportate valori crescute nou apărute sau agravate ale lipazei la 32,1% dintre pacienții din brațul de tratament cu ruxolitinib, comparativ cu 23,5% dintre pacienții din brațul de tratament cu cel mai bun tratament disponibil; au fost observate creșteri similare de grad 3 (10,6% față de 6,2%) și grad 4 (0,6% față de 0%). Pe durata extinsă a urmăririi pacienților tratați cu ruxolitinib, au fost raportate valori crescute ale lipazei la 35,9% dintre pacienți; au fost observate valori de grad 3 și 4 la 9,5%, respectiv 0,4% dintre pacienți. Au fost raportate valori crescute ale lipazei cu o frecvenţă mai mică (20,4%, grad 3 şi 4:3,8% şi, respectiv, 1,9%) la pacienţii copii şi adolescenţi.

*Tensiune arterială sistolică crescută*

În cadrul studiilor clinice pivot de fază III la pacienţii cu MF, s-a înregistrat o creştere a tensiunii arteriale sistolice de 20 mmHg sau mai mult faţă de valoare de bază la 31,5% dintre pacienţii care au efectuat minimum o vizită comparativ cu 19,5% dintre pacienţii din brațul de control. În studiul COMFORT-I (pacienţi cu MF), creşterea medie faţă de valoare de bază a TA (tensiunii arteriale) sistolice a fost de 0 până la 2 mmHg la administrarea ruxolitinib comparativ cu o scădere de 2 până la 5 mmHg în braţul în care s-a administrat placebo. În studiul COMFORT-II, valorile medii au evidenţiat o mică diferenţă între pacienţii trataţi cu ruxolitinib şi pacienţii cu MF din brațul de control.

În perioada de randomizare din studiul pivot la pacienţii cu PV, tensiunea arterială sistolică medie a crescut cu 0,65 mmHg în braţul în care s-a administrat ruxolitinib comparativ cu o scăderea cu 2 mmHg a acesteia în braţul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil.

Grupe speciale de pacienți

*Copii și adolescenți*

A fost analizat din punct de vedere al siguranței un total de 106 pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și sub 18 ani, cu bGcG: 51 pacienți (45 pacienți în REACH4 și 6 pacienți în REACH2) în studiile privind bGcG acută și 55 pacienți (45 pacienți în REACH5 și 10 pacienți în REACH3) în studiile privind bGcG cronică. Profilul de siguranță observat la pacienții copii și adolescenți cărora li s-a administrat tratament cu ruxolitinib a fost similar celui observat la pacienții adulți.

*Vârstnici*

A fost analizat din punct de vedere al siguranței un total de 29 pacienți în studiul REACH2 și 25 pacienți în studiul in REACH3, cu vârsta peste 65 ani și tratați cu ruxolitinib. Per total, nu au fost identificate probleme noi de siguranță și profilul de siguranță la pacienții cu vârsta peste 65 ani corespunde, în general, cu cel la pacienților cu vârsta cuprinsă între 18 până la 65 ani.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](file:///C%3A/Users/lupuca1/AppData/Local/Microsoft/Windows/INetCache/Content.Outlook/KU1971FF/httpswww.ema.europa.eudocumentstemplate-formqrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Supradozaj**

Nu se cunoaşte antidotul pentru supradoza cu Jakavi. Au fost administrate doze unice de până la 200 mg cu un nivel acceptabil de tolerabilitate acută. Dozele repetate, mai mari decât doza recomandată, sunt asociate cu mielosupresie crescută, inclusiv leucopenie, anemie şi trombocitopenie. Trebuie administrat tratamentul adecvat de susţinere a funcţiilor vitale.

Nu se aşteaptă ca hemodializa să crească eliminarea ruxolitinib.

**5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

**5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antineoplazice, inhibitori ai protein kinazelor, codul ATC: L01EJ01

Mecanism de acţiune

Ruxolitinib este un inhibitor selectiv al JAK kinazelor (JAK), JAK1 şi JAK2 (valori IC50 de 3,3 nM şi 2,8 nM pentru enzimele JAK1, respectiv JAK2). Acestea mediază semnalizarea unui număr de citokine şi factori de creştere care sunt importanţi în hematopoieză şi funcţia sistemului imun.

MF şi PV sunt neoplazii mieloproliferative, cunoscute a fi asociate cu dereglarea semnalizării JAK1 şi JAK2. Se consideră că la baza dereglării sunt incluse niveluri ridicate de citokine circulante care activează calea JAK-STAT, mutaţiile tip „gain-of-function”, cum este JAK2V617F, şi anularea mecanismelor de reglare negativă. Pacieţii cu MF prezintă o semnalizare JAK dereglată indiferent de prezenţa mutaţiei JAK2V617F. Mutaţii activate ale JAK2 (V617F sau exon 12) sunt identificate la >95% dintre pacienţii cu PV.

Ruxolitinib inhibă semnalizarea JAK-STAT şi proliferarea celulară în cazul modelelor celulare dependente de citokine ale neoplaziilor hematologice, ca şi proliferarea celulelor Ba/F3 devenite independente de citokine prin expresia proteinei mutante JAK2V617F, cu valori IC50 variind între 80 până la 320 nM.

Calea de semnalizare JAK-STAT joacă un rol în reglarea dezvoltării, proliferării și activării câtorva tipuri de celule ale sistemului imunitar, importante pentru patogeneza bGcG.

Efecte farmacodinamice

Ruxolitinib inhibă fosforilarea STAT3 indusă de citokine în sângele integral la subiecţii sănătoşi, pacienţii cu MF şi pacienţii cu PV. Ruxolitinib a dus la inhibarea maximă a fosforilării STAT3 la 2 ore de la administrarea dozei, aceasta revenind aproape la valoarea iniţială într-un interval de timp de până la 8 ore atât la pacieţii sănătoşi, cât şi la pacienţii cu MF, fără a indica nicio acumulare de metaboliţi primari sau activi.

Creşterile nivelurilor bazale ale markerilor inflamatori asociaţi cu simptome constituţionale, cum sunt TNFα, IL-6 şi CRP la subiecţi cu MF, au scăzut în urma tratamentului cu ruxolitinib. Pacienţii cu MF nu au devenit refractari, în timp, la efectele farmacodinamice ale tratamentului cu ruxolitinib.

În mod similar, pacienţii cu PV au prezentat, de asemenea, creşteri faţă de valoarea iniţială a markerilor inflamatorii. Valorile acestor markeri au scăzut după tratamentul cu ruxolitinib.

În cadrul unui studiu minuţios privind intervalul QT la subiecţii sănătoşi, nu a existat nicio indicaţie a existenţei vreunui efect de prelungire QT/QTc a ruxolitinib administrat în doze unice de până la doza supraterapeutică de 200 mg, evidenţiind faptul că ruxolitinib nu are niciun efect asupra repolarizării cardiace.

Eficacitate şi siguranţă clinică

*Mielofibroză*

Au fost efectuate două studii randomizate, de fază III (COMFORT-I şi COMFORT-II), la pacienţii cu MF (MF primară, MF post-policitemie vera sau MF post-trombocitemie esenţială). În ambele studii, pacienţii au prezentat splenomegalie palpabilă de minimum 5 cm sub rebordul costal şi o categorie de risc intermediar-2 sau risc ridicat în funcţie de Criteriile Convenite de Grupul de Lucru Internaţioal (IWG). Doza iniţială de Jakavi a fost stabilită în funcţie de numărul de trombocite. Pacienții cu număr de trombocite ≤100 000/mm3 nu au fost eligibili pentru înrolarea în studiile COMFORT, dar 69 pacienți au fost înrolați în studiul EXPAND, un studiu deschis, de fază Ib, pentru stabilirea dozei, la pacienții cu MF (MF primară, MF post‑policitemia vera sau MF post‑trombocitemie esențială) și număr initial de trombocite ≥50 000 și <100 000/mm3.

COMFORT-I a fost un studiu dublu-orb, randomizat, placebo-controlat, efectuat pe 309 pacienţi care au fost refractari sau care nu au fost candidaţi pentru tratamentul disponibil. Criteriul principal de eficacitate a fost procentul de subiecţi care au atins o reducere mai mare sau egală cu 35% din valoarea iniţială a volumului splenic, în săptămâna 24, conform măsurătorilor efectuate prin rezonanţă magnetică nucleară (RMN) sau computer tomograf (CT).

Criteriile finale secundare au inclus durata de menţinere a unei reduceri mai mari sau egale cu 35% din valoarea iniţială a volumului splenic, procentul de pacienţi care au prezentat o reducere mai mare sau egală cu 50% din scorul total al simptomelor, modificările scorurilor totale ale simptomelor, comparativ cu valoarea iniţială, în săptămâna 24, conform măsurătorilor înscrise în jurnalul v2.0 din Formularul de Evaluare a Simptomelor MF (MFSAF), precum şi supravieţuirea totală.

COMFORT-II a fost un studiu deschis, randomizat, efectuat pe 219 pacienţi. Pacienţii au fost randomizaţi 2:1 pentru a li se administra ruxolitinib comparativ cu cel mai bun tratament disponibil. În cadrul braţului de administrare a celui mai bun tratament disponibil, la 47% dintre pacienţi s-a administrat hidroxiuree, iar 16% dintre pacienţi au utilizat glucocorticoizi. Criteriul principal final de eficacitate a fost procentul de pacienţi care au atins o reducere mai mare sau egală cu 35% din valoarea iniţială a volumului splenic, în săptămâna 48, conform măsurătorilor efectuate prin RMN sau CT.

Criteriile secundare finale de evaluare au inclus procentul de subiecţi care au atins o reducere mai mare sau egală cu 35% din valoarea iniţială a volumului splenic, în săptămâna 24, şi durata menţinerii unei reduceri mai mari sau egale cu 35% din valoarea iniţială a volumului splenic.

În cadrul COMFORT-I şi COMFORT-II, datele demografice iniţiale privind pacienţii şi caracteristicile bolii au fost comparabile între braţele de tratament.

**Tabelul 8 Procentul de pacienţi care au atins o reducere mai mare sau egală cu 35% din valoarea iniţială a volumului splenic, în săptămâna 24, în cadrul COMFORT-I, şi în săptămâna 48 în cadrul COMFORT-II (ITT)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | COMFORT-I | COMFORT-II |
|  | Jakavi(N=155) | Placebo(N=153) | Jakavi(N=144) | Cel mai bun tratament disponibil(N=72) |
| Momente | Săptămâna 24 | Săptămâna 48 |
| Număr (%) de subiecţi cu volumul splenic redus cu ≥35% | 65 (41,9) | 1 (0,7) | 41 (28,5) | 0 |
| Intervale de încredere 95% | 34,1, 50,1 | 0, 3,6 | 21,3, 36,6 | 0,0, 5,0 |
| Valoarea p | <0,0001 | <0,0001 |

Un procent semnificativ mai mare de pacienţi din cadrul braţului de tratament în care s-a administrat Jakavi a atins o reducere mai mare sau egală cu 35% din valoarea iniţială a volumului splenic (Tabelul 8), indiferent de prezenţa sau absenţa mutaţiei JAK2V617F (Tabelul 9) sau de subtipul bolii (MF primară, MF post-policitemie vera sau MF post-trombocitemie esenţială).

**Tabelul 9** **Procentul de pacienţi care au atins o reducere mai mare sau egală cu 35% din valoarea iniţială a volumului splenic după prezenţa mutaţiei JAK (set de siguranţă)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | COMFORT-I | COMFORT-II |
|  | Jakavi | Placebo | Jakavi | Cel mai bun tratament disponibil |
| Prezenţa mutaţiei JAK | Pozitiv(N=113)n (%) | Negativ(N=40)n (%) | Pozitiv(N=121)n (%) | Negativ(N=27)n (%) | Pozitiv(N=110)n (%) | Negativ(N=35)n (%) | Pozitiv(N=49)n (%) | Negativ(N=20)n (%) |
| Număr (%) de subiecţi cu volum splenic redus cu ≥35% | 54 (47,8) | 11 (27,5) | 1(0,8) | 0 | 36 (32,7) | 5(14,3) | 0 | 0 |
| Moment | După 24 săptămâni | După 48 săptămâni |

Probabilitatea menţinerii răspunsului splenic (scădere ≥35%) la administrarea Jakavi timp de minimum 24 săptămâni a fost de 89% în COMFORT‑I şi 87% în COMFORT‑II; 52% dintre pacienţi au menţinut răspunsurile splenice timp de minimum 48 săptămâni în COMFORT‑II.

În COMFORT‑I, 45,9% subiecţi din grupul Jakavi a obţinut o îmbunătăţire de ≥50% comparativ cu valoarea iniţială a scorului total al simptomelor în săptămâna 24 (măsurat utilizând jurnalul MFSAF v2.0), comparativ cu 5,3% în grupul în care s-a administrat placebo (p<0,0001 utilizând testul chi pătrat). Modificarea medie a statusului global al stării de sănătate în săptămâna 24, conform măsurătorilor cu EORTC QLQ C30, a fost +12,3 pentru Jakavi şi ‑3,4 pentru placebo (p<0,0001).

În COMFORT-I, după o urmărire mediană de 34,3 luni, rata deceselor la pacienţii randomizaţi în braţul în care s-a administrat ruxolitinib a fost de 27,1% comparativ cu 35,1% la pacienţii randomizaţi pentru a li se administra placebo; RR 0,687; IÎ 95% 0,459, 1,029; p=0,0668.

În COMFORT-I, după o perioadă mediană de urmărire de 61,7 luni, rata deceselor la pacienții randomizați în brațul de tratament în care s-a administrat ruxolitinib a fost de 44,5% (69 dintre 155 pacienți) comparativ cu 53,2% (82 din 154) dintre pacienții randomizați pentru a li se administra placebo. A existat o scădere cu 31% a riscului de deces în brațul de tratament cu ruxolitinib comparativ cu placebo (RR 0,69; IÎ 95% 0,50, 0,96; p=0,025).

În COMFORT-II, după o urmărire mediană de 34,7 luni, rata deceselor la pacienţii randomizaţi în braţul în care s-a administrat ruxolitinib a fost de 19,9% comparativ cu 30,1% la pacienţii randomizaţi pentru a li se administra cel mai bun tratament disponibil; RR 0,48; IÎ 95% 0,28, 0,85; p=0,009. În ambele studii, ratele mai mici ale deceselor observate în braţul în care s-a administrat ruxolitinib au fost, cu precădere, influenţate de rezultatele obţinute în subgrupele post policitemia vera şi post trombocitopenie esenţială.

În COMFORT-II, după o perioadă mediană de urmărire de 55,9 luni, rata deceselor la pacienții randomizați în brațul de tratament în care s-a administrat ruxolitinib a fost de 40,4% (59 din 146 pacienți) comparativ cu 47,9% (35 din 73 pacienți) dintre pacienții randomizați pentru a li se administra cel mai bun tratament disponibil. A existat o scădere cu 33% a riscului de deces în brațul de tratament cu ruxolitinib comparativ cu brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil (RR 0,67; IÎ 95% 0,44, 1,02; p=0,062).

*Policitemia vera*

Un studiu randomizat, deschis, activ controlat, de fază 3 (RESPONSE), a fost efectuat la 222 pacienţi cu PV, care au prezentat rezistenţă sau intoleranţă la hidroxiuree, conform definiţiei bazate pe criteriile publicate de grupul internaţional de lucru European LeukemiaNet (ELN). 110 pacienţi au fost randomizaţi în braţul în care s-a administrat ruxolitinib şi 112 pacienţi în braţul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil. Doza iniţială de Jakavi a fost de 10 mg de două ori pe zi. Dozele au fost ulterior ajustate la pacienţi individuali în funcţie de tolerabilitate şi eficacitate, la o doză maximă de 25 mg de două ori pe zi. Cel mai bun tratament disponibil a fost selectat de investigator la fiecare pacient în parte şi a inclus hidroxiuree (59,5%), interferon/ interferon pegilat (11,7%), anagrelide (7,2%), pipobroman (1,8%) şi monitorizare (15,3%).

Datele demongrafice de la momentul iniţial şi carateristicile bolii au fost comparabile între cele două braţe de tratament. Vârsta mediană a fost de 60 ani (în intervalul 33 - 90 ani). Pacienţii din braţul în care s-a administrat ruxolitinib au fost diagnosticaţi cu PV pe o perioadă mediană de 8,2 ani. Acestora li se administrase anterior hidroxiuree pentru o perioadă mediană de aproximativ 3 ani. La cei mai mulţi dintre pacienţi (>80%) se efectuaseră minimum două flebotomii în cele 24 săptămâni de dinaintea screening-ului. Nu există date comparative privind supravieţuirea pe termen lung şi incidenţa complicaţiilor bolii.

Criteriul principal final compus a fost procentul de pacienţi care au fost eligibili atât prin absenţa flebotomiei (control HCT), cât şi prin reducerea cu ≥35% a volumului splenic comparativ cu valoarea iniţială în săptămâna 32. Eligibilitatea pentru flebotomie a fost definită ca fiind un HCT confirmat de >45%, şi anume minimum 3 puncte procentuale peste valoarea HCT obţinută iniţial sau un HCT confirmat de >48%, oricare dintre acesta a avut valoarea mai mică. Criteriile secundare finale importante au inclus procentul de pacienţi care au îndeplinit criteriul principal final şi nu au prezentat progresia bolii în săptămâna 48, ca şi procentul de pacienţi care au obţinut o remisie hematologică completă în săptămâna 32.

Studiul şi-a atins obiectivul principal şi un procent mai mare dintre pacienţii din grupul Jakavi a îndeplinit criteriul principal final compus şi fiecare dintre componentele sale individuale. Mult mai mulţi pacienţi trataţi cu Jakavi (23%) au obţinut un răspuns primar (p<0,0001) comparativ cu cel mai bun tratament disponibil (0,9%). A fost realizat controlul hematocritului la 60% dintre pacienţii din braţul în care s-a adminstrat Jakavi comparativ cu 18,8% în braţul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil şi a fost înregistrată o reducere de ≥35% a volumului splenic la 40% dintre pacienţii din braţul în care s-a administrat Jakavi comparativ cu 0,9% din braţul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil (Figura 1).

De asemenea, au fost îndeplinite ambele criterii secundare. Procentul de pacienţi care au atins remisia hematologică completă a fost de 23,6% dintre pacienţii cărora li s-a administrat Jakavi comparativ cu 8,0% dintre pacienţii cărora li s-a administrat cel mai bun tratament disponibil (p=0,0013), iar procentul de pacienţi care au obţinut un răspuns primar durabil în săptămâna 48 a fost de 20% dintre pacienţii cărora li s-a administrat Jakavi şi 0,9% dintre pacienţii cărora li s-a administrat cel mai bun tratament disponibil (p<0,0001).

**Figura 1 Pacienţi care au îndeplinit criteriul final principal şi componentele criteriului final principal în săptămâna 32**

Simptomele au fost evaluate utilizând jurnalul electronic al pacientului privind scorul simptomelor totale (SST) MPN-SAF, care a cuprins 14 întrebări. În săptămâna 32, 49% şi 64% dintre pacienţii trataţi cu ruxolitinib au prezentat o reducere de ≥50% a TSS-14, respectiv TSS-5, comparativ cu numai 5% şi 11% dintre pacienţii trataţi cu cel mai bun tratament disponibil.

Percepţia beneficiilor tratamentului a fost măsurată cu ajutorul Chestionarului referitor la impresia globală a pacientului privind modificările (PGIC). 66% dintre pacienţii trataţi cu ruxolitinib comparativ cu 19% dintre pacienţii trataţi cu cel mai bun tratament disponibil au raportat o ameliorare la numai patru săptămâni de la începerea tratamentului. Îmbunătăţirea percepţiei beneficiilor tratamentului a fost, de asemenea, mai mare la pacienţii trataţi cu ruxolitinib în săptămâna 32 (78% comparativ cu 33%).

În săptămâna 80 și săptămâna 256 după randomizare, au fost efectuate analize suplimentare din studiul RESPONSE pentru a evalua durabilitatea răspunsului. Dintre 25 pacienți care au obținut un răspuns primar în săptămâna 32, 3 pacienți înregistraseră progrese până în săptămâna 80 și 6 pacienți până în săptămâna 256. Probabilitatea menținerii unui răspuns de la săptămâna 32 până la săptămâna 80 și 256 a fost de 92%, respectiv 74% (vezi Tabelul 10).

**Tabelul 10 Durabilitatea răspunsului primar în studiul RESPONSE**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Săptămâna 32 | Săptămâna 80 | Săptămâna 256 |
| Răspuns primar obținut la săptămâna 32\*n/N (%) | 25/110 (23%) | n/a | n/a |
| Pacienți care au menținut răspunsul primar | n/a | 22/25 | 19/25 |
| Probabilitatea menținerii răspunsului primar | n/a | 92% | 74% |
| \* Conform criteriilor compuse privind obiectivele finale referitoare la răspunsul primar: absența eligibilității pentru flebotomie (HCT control) și o scădere cu ≥35% a volumului splinei față de momentul inițial.n/a: nu se aplică |

Un al doilea studiu deschis, randomizat, controlat activ, de fază 3b (RESPONSE 2) a fost efectuat la 149 pacienți PV care au prezentat rezistență sau intoleranță la hidroxiuree, dar fără splenomegalie palpabilă. Obiectivul primar, definit ca procentul de pacienți care au obținut controlul HCT (absența eligibilității pentru flebotomie) în săptămâna 28 a fost îndeplinit (62,2% în brațul de tratament în care s-a administrat Jakavi comparativ cu 18,7% în brațul de tratament în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil). De asemenea, obiectivul secundar cheie, definit ca procentul de pacienți care au atins remisie hematologică completă în săptămâna 28 a fost îndeplinit (23,0% în brațul de tratament în care s-a administrat Jakavi comparativ cu 5,3% în brațul de tratament în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil).

*Boala grefă-contra-gazdă*

Două studii randomizate, multicentrice, deschise, de fază III, au investigat Jakavi la pacienți cu vârsta de 12 ani și peste această vârstă, cu bGcG acută (REACH2) și bGcG cronică (REACH3), după transplant hematopoietic alogen cu celule stem (alloSCT) și răspuns insuficient la terapii cu corticosteroizi și/sau alte terapii sistemice. Doza inițială de Jakavi a fost de 10 mg, de două ori pe zi.

*Boala acută grefă-contra-gazdă*

În REACH2, 309 pacienți cu bGcG acută, de grad II până la IV, refractară la corticosteroizi, au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a administra Jakavi sau cel mai bun tratament disponibil. Pacienții au fost stratificați în funcție de severitatea bGcG acute la momentul randomizării. Lipsa de răspuns la tratamentul cu corticosteroizi a fost definită ca prezența progresiei după minimum 3 zile, nu a fost obținut niciun răspuns după 7 zile sau eșec la scăderea graduală a dozei de corticosteroizi.

Cel mai bun tratament disponibil a fost selectat de investigator în funcție de fiecare pacient și a inclus globulină antitimocite (ATG), fotofereză extracorporeală (FE), celule stromale mezenchimale (MSC), metotrexat în doză mică (MTX), micofenolat mofetil (MMF), inhibitori mTOR (everolimus sau sirolimus), etanercept sau infliximab.

Pe lângă Jakavi sau cel mai bun tratament disponibil, s-a permis ca pacienții să beneficieze de asistență standard de susținere post-transplant alogen cu celule stem, inclusiv antiinfecțioase și transfuzii. Ruxolitinib a fost adăugat la utilizarea continuă de corticosteroizi și/sau inhibitori de calcineurină (ICN), cum sunt ciclosporină sau tacrolimus și/sau terapii cu corticosteroizi cu administrare topică sau inhalatorie, conform protocoalelor locale.

Pacienții cărora li s‑a administrat tratament sistemic anterior, altul decât corticosteroizi și ICN pentru bGcG acută, au fost eligibili pentru a fi incluși în studiu. Pe lângă corticosteroizi și ICN, s‑a permis continuarea administrării sistemice a medicamentului utilizat prealabil pentru bGcG numai dacă a fost utilizat pentru profilaxia bGcG acută (și anume, a fost început înainte de diagnosticarea bGcG acută), conform practicii medicale comune.

Pacienții cărora li s‑a administrat cel mai bun tratament disponibil au putut trece la tratamentul cu ruxolitinib după ziua 28 dacă au îndeplinit criteriile următoare:

* nu au obținut răspuns conform definiției din criteriul principal de evaluare (răspuns complet [RC] sau răspuns parțial [RP]) în ziua 28; RG
* au pierdut ulterior răspunsul și au îndeplinit criteriile pentru progresie, răspuns mixt sau absența răspunsului, necesitând tratament sistemic de imunosupresie pentru bGcG acută și
* nu au prezentat semne/simptome ale bGcG cronice.

Scăderea dozei de Jakavi a fost permisă după vizita din ziua 56 la pacienții care au prezentat răspuns la tratament.

Caracteristicile inițiale demografice și ale bolii au fost echilibrate între cele două brațe de tratament. Vârsta mediană a fost 54 ani (interval între 12 și 73 ani). Studiul a inclus 2,9% pacienți adolescenți, 59,2% pacienți de sex masculin și 68,9% pacienți de rasă caucaziană. Majoritatea pacienților înrolați în studiu au prezentat boală malignă secundară.

Severitatea bGcG acută a fost de grad II la 34% și 34%, grad III la 46% și 47% și grad IV la 20% și 19% dintre pacienții din brațele de tratament în care s‑a administrat Jakavi, respectiv cel mai bun tratament disponibil.

Motivele pentru răspunsul insuficient al pacienților la corticosteroizi în brațele de tratament Jakavi și cel mai bun tratament disponibil au fost: i) neobținerea unui răspuns după 7 zile de tratament cu corticosteroizi (46,8%, respectiv 40,6%), ii) lipsa scăderii graduale a dozei de corticosteroizi (30,5%, respectiv 31,6%) sau iii) progresia bolii după 3 zile de tratament (22,7%, respectiv 27,7%).

Dintre toți pacienții, organele cel mai frecvent implicate în bGcG acută au fost pielea (54,0%) și tractul gastrointestinal inferior (68,3%). Un număr mai mare de pacienți din brațul de tratament în care s‑a administrat Jakavi a prezentat bGcG acută care a implicat pielea (60,4%) și ficatul (23,4%), comparativ cu brațul în care s‑a administrat cel mai bun tratament disponibil (piele: 47,7% și ficat: 16,1%).

Terapiile sistemice prealabile utilizate cel mai frecventpentru bGcG acută au fost corticosteroizii+ICN (49,4% în brațul Jakavi și 49,0% în brațul în care s‑a administrat cel mai bun tratament disponibil ).

Criteriul principal de evaluare a fost rata de răspuns generală (RRG) în ziua 28, definită ca proporția de pacienți din fiecare braț de tratament cu răspuns complet (RC) sau răspuns parțial (RP), fără necesitatea administrării de terapii sistemice suplimentare pentru o progresie anterioară, răspuns mixt sau absența răspunsului, pe baza evaluării investigatorului, după criteriile stabilite de Harris et al. (2016).

Criteriul secundar cheie de evaluare a fost procentajul de pacienți care au obținut RC sau RP în ziua 28 și au menținut un RC sau RP până în ziua 56.

În REACH2 s-a atins criteriul principal de evaluare. RRG în ziua 28 de tratament a fost mai mare în brațul de tratament cu Jakavi (62,3%), comparativ cu brațul în care s‑a administrat cel mai bun tratament disponibil (39,4%). A existat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic între brațele de tratament (test stratificat Cochrane-Mantel-Haenszel p<0,0001, bilateral, RG: 2,64; IÎ 95%: 1,65, 4,22).

De asemenea, a existat un procentaj mai mare de pacienți cu răspuns complet în brațul de tratament cu Jakavi (34,4%), comparativ cu brațul în care s‑a administrat cel mai bun tratament disponibil (19,4%).

RRG în ziua 28 a fost de 76% pentru boala GcG grad II, 56% pentru bGcG grad III și 53% pentru bGcG grad IV în brațul Jakavi și 51% pentru bGcG grad II, 38% pentru bGcG grad III și 23% pentru bGcG grad IV în brațul în care s‑a administrat cel mai bun tratament disponibil.

În rândul pacienților care nu au prezentat răspuns în ziua 28, în brațele de tratament cu Jakavi și brațul în care s‑a administrat cel mai bun tratament disponibil, 2,6%, respectiv 8,4%, au prezentat progresia bolii.

Rezultatele generale sunt prezentate în Tabelul 11.

**Tabelul 11 Rata generală de răspuns în ziua 28 în studiul REACH2**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Jakavi****N=154** | **Cel mai bun tratament disponibil****N=155** |
|  | **n (%)** | **IÎ 95%** | **n (%)** | **IÎ 95%** |
| Răspuns general | 96 (62,3) | 54,2, 70,0 | 61 (39,4) | 31,6, 47,5 |
| RG (IÎ 95%) | 2,64 (1,65, 4,22) |
| valoare p (bilateral) | p <0,0001 |
| Răspuns complet | 53 (34,4) | 30 (19,4) |
| Răspuns parțial | 43 (27,9) | 31 (20,0) |

În studiul s-a atins criteriul secundar cheie stabilit în protocol, pe baza analizei primare a datelor. RRG durabilă în ziua 56 a fost 39,6% (IÎ 95%: 31,8, 47,8) în brațul de tratament cu Jakavi și de 21,9% (IÎ 95%: 15,7, 29,3) în brațul în care s‑a administrat cel mai bun tratament disponibil. A existat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic între cele două brațe de tratament (RG: 2,38; IÎ 95%: 1,43, 3,94; p=0,0007). Procentajul de pacienți cu un RC a fost de 26,6% în brațul de tratament cu Jakavi, comparativ cu 16,1% în brațul de tratament în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil. Per total, 49 pacienți (31,6%) care au fost initial randomizați în brațul de tratament în care s‑a administrat cel mai bun tratament disponibil au trecut în brațul în care s-a administrat Jakavi.

*Boala cronică grefă‑contra‑gazdă*

În REACH3, 329 pacienți cu bGcG cronică, moderată sau severă, refractară la corticosteroizi, au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra Jakavi sau cel mai bun tratament disponibil. Pacienții au fost stratificați în funcție de severitatea bGcG cronică la momentul randomizării. Statusul de refractar la corticosteroizi a fost stabilit atunci când pacienții nu au obținut răspuns după 7 zile, au prezentat persistența bolii timp de 4 săptămâni sau scăderea graduală dozei de corticosteroizi a eșuat de două ori.

Cel mai bun tratament disponibil a fost selectat de investigator în funcție de fiecare pacient și a inclus fotofereză extracorporeală (EF), metotrexat în doză mică (MTX), micofenolat mofetil (MMF), inhibitori mTOR (everolimus sau sirolimus), infliximab, rituximab, pentostatin, imatinib sau ibrutinib.

Pe lângă Jakavi sau cel mai bun tratament disponibil, s-a permis ca pacienții să beneficieze de asistență standard de susținere post-transplant alogen cu celule stem, inclusiv tratamente antiinfecțioase și transfuzii. A fost permisă continuarea utilizării corticosteroizilor și ICN, cum sunt ciclosporină sau tacrolimus, și a terapiilor cu corticosteroizi cu administrare topică sau inhalatorie, conform protocoalelor locale.

Pacienții cărora li s‑a administrat tratament sistemic anterior, altul decât corticosteroizi și /sau ICN pentru bGcG cronică, au fost eligibili pentru a fi incluși în studiu. Pe lângă corticosteroizi și ICN, s‑a permis continuarea administrării sistemice a medicamentului utilizat prealabil pentru bGcG cronică numai dacă a fost utilizat pentru profilaxia bGcG cronice (și anume, a fost început înainte de diagnosticarea bGcG cronice), conform practicii medicale comune.

Pacienții cărora li s‑a administrat cel mai bun tratament disponibil au putut trece la tratament cu ruxolitinib în ziua 169 și ulterior din cauza progresiei bolii, răspunsului mixt sau răspunsului nemodificat, toxicității celui mai bun tratament disponibil sau puseelor de bGcG cronică.

Nu se cunoaște eficacitatea la pacienții care au trecut de la bGcG acută activă la bGcG cronică, fără scăderea dozei de corticosteroizi și orice terapie sistemică. Nu se cunoaște eficacitatea în bGcG acută sau cronică, după transferul de limfocite de la donator (LdD) și nici la pacienți care nu au tolerat tratamentul cu steroizi.

A fost permisă scăderea dozei de Jakavi după vizita din ziua 169.

Caracteristicile inițiale demografice și ale bolii au fost echilibrate între cele două brațe de tratament. Vârsta mediană a fost 49 ani (interval între 12 și 76 ani). Studiul a inclus 3,6% pacienți adolescenți, 61,1% pacienți de sex masculin și 75,4% pacienți de rasă caucaziană. Majoritatea pacienților înrolați în studiu au prezentat boală malignă secundară.

Severitatea la momentul diagnosticării bGcG cronice refractare la corticosteroizi a fost echilibrată între cele două brațe de tratament, cu 41% și 45% moderată, și 59% și 55% severă, în brațele cu tratament cu Jakavi și, respectiv, cu cel mai bun tratament disponibil.

Răspunsul insuficient al pacienților la corticosteroizi în brațele de tratament cu Jakavi și cel mai bun tratament disponibil a fost caracterizat de i) absența răspunsului sau progresiei bolii după tratamentul cu corticosteroizi timp de minimum 7 zile, la o doză echivalentă de prednison de 1 mg/kg/zi (37,6%, respectiv 44,5%), ii) persistența bolii după 4 săptămâni la doza de 0,5 mg/kg/ zi (35,2% și 25,6%) sau iii) dependență de corticosteriod (27,3%, respectiv 29,9%).

Dintre toți pacienții, 73% și 45% au prezentat implicare a pielii și plămânilor în brațul de tratament în care s-a administrat Jakavi, comparativ cu 69% și 41% în brațul de tratament în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil.

Terapiile sistemice cel mai frecvent utilizate în prealabil pentru bGcG cronică au fost corticosteroizi în monoterapie (43% în brațul de tratament în care s-a administrat Jakavi și 49% în brațul de tratament în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil) și corticosteroizi+ICN (41% pacienți în brațul de tratament în care s-a administrat Jakavi și 42% în brațul de tratament în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil).

Obiectivul final principal a fost RRG în ziua 169, definită ca proportia pacienților din fiecare braț de tratament, cu RC sau RP, fără necesitatea administrării de terapii sistemice suplimentare pentru o progresie anterioară, răspuns mixt sau absența răspunsului, pe baza evaluării investigatorului conform criteriilor Institutelor Naționale de Sănătate (INS).

Un criteriul final secundar cheie a fost supraviețuirea fără eșec (SFE), un criteriu timp până la apariția unui eveniment de tip compus, incluzând primul eveniment care a avut loc dintre: i) recidivă sau recurență a bolii existente sau deces din cauza bolii existente, ii) mortalitate fără legătură cu recidiva sau iii) adăugarea sau inițierea unei alte terapii sistemice pentru bGcG cronică.

În REACH3 s-a atins criteriul principal de evaluare. La data analizei primare (data centralizării datelor: 8 mai 2020), RRG în săptămâna 24 a fost superioară în brațul de tratament în care s-a administrat Jakavi (49,7%), comparativ cu brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil (25,6%). A existat o diferență statistic semnificativă între brațele de tratament (test unilateral stratificat Cochrane-Mantel-Haenszel p<0,0001, bilateral, RO: 2,99; ÎI 95%: 1,86, 4,80). Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 12.

În rândul nerespondenților, în ziua 169 în brațele de tratament cu Jakavi și cel mai bun tratament disponibil, 2,4%, respectiv 12,8% au prezentat progresia bolii.

**Tabelul 12 Rata generală de răspuns în ziua 169 în REACH3**

|  | **Jakavi****N=165** | **Cel mai bun tratament disponibil****N=164** |
| --- | --- | --- |
|  | **n (%)** | **ÎI 95%** | **n (%)** | **ÎI 95%** |
| Răspuns general | 82 (49,7) | 41,8, 57,6 | 42 (25,6) | 19,1, 33,0 |
| RG (ÎI 95%) | 2,99 (1,86, 4,80) |
| Valoare p (bilateral) | p<0,0001 |
| Răspuns complet | 11 (6,7) | 5 (3,0) |
| Răspuns parțial | 71 (43,0) | 37 (22,6) |

Criteriul final secundar cheie, SFE, a demonstrat o scădere a riscului, semnificativă din punct de vedere statistic, de 63%, asociată cu Jakavi față de cel mai bun tratament disponibil (RR: 0,370; IÎ 95%: 0,268, 0,510*,* p<0,0001). La 6 luni, majoritatea evenimentelor SFE au fost „adăugarea sau inițierea unei alte terapii sistemice pentru bGcG” (probabilitatea de apariție a evenimentului a fost de 13,4% față de 48,5% pentru brațul în care s‑a administrat Jakavi, respectiv brațul în care s‑a administrat cel mai bun tratament disponibil. Rezultatele pentru „recidivă a bolii existente” și mortalitate fără recidivă (MFR) au fost 2,46% față de 2,57% și 9,19% față de 4,46% pentru brațul în care s‑a administrat Jakavi, respectiv brațul în care s‑a administrat cel mai bun tratament disponibil. Nu a fost observată nicio diferență de incidențe cumulate între brațele de tratament atunci când accentual s‑a pus numai pe mortalitatea fără recidivă.

Copii şi adolescenţi

Agenţia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligaţia de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Jakavi la toate subgrupele de copii şi adolescenţi în tratamentul MF și PV. La pacienții adolescenți cu bGcG cu vârsta de peste 2 ani, datele de eficacitate și siguranța se bazează pe cele observate în studiile de fază 3, REACH 2 și REACH 3 și din studiile deschise, cu braț unic de tratament, de fază 2, REACH4 și REACH5 (vezi pct. 4.2 pentru informaţii privind utilizarea la copii şi adolescenţi). Design-ul studiului cu braț unic de tratament nu izolează contribuția ruxolitinib la eficacitatea generală.

*Boala acută grefă-contra-gazdă*

În studiul REACH4, 45 pacienți copii și adolescenți cu bGcG acută, de gradul II până la IV, au fost tratați cu Jakavi pentru a evalua siguranța, eficacitatea și farmacocinetica Jakavi. Pacienții au fost înrolați în 4 grupe în funcție de vârstă (Grupa 1 [≥12 ani până la <18 ani, N=18], Grupa 2 [≥6 ani până la <12 ani, N=12], Grupa 3 [≥2 ani la <6 ani, N=15] și Grupa 4 [≥28 zile la <2 ani, N=0]). Dozele testate au fost de 10 mg de două ori pe zi pentru Grupa 1, 5 mg de două ori pe zi pentru Grupa 2 și 4 mg/m2 de două ori pe zi pentru Grupa 3, iar pacienții au fost tratați timp de 24 săptămâni sau până la întreruperea tratamentului. Jakavi a fost administrat fie sub formă de comprimat de 5 mg, fie sub formă de capsulă/soluţie orală la copii şi adolescenţi <12 ani.

Pacienţii au fost înrolaţi fie cu status de boală refractară la administrarea de steroizi, fie fără tratament anterior. Pacienţii au fost consideraţi refractari la administrarea de steroizi conform criteriilor instituţionale sau deciziei medicului în cazul în care criteriile instituţionale nu au fost disponibile şi nu li s-a administrat anterior mai mult de un tratament sistemic suplimentar pentru bGcG acută în plus față de corticosteroizi. Pacienţii au fost considerați fără tratament dacă nu li s-a administrat anterior niciun tratament sistemic pentru bGcG acută (cu excepţia unui tratament cu corticosteroizi, sistemic, anterior, administrat cu maximum 72 ore înainte, și anume metilprednisolon sau echivalent, după debutul bGcG acute). Pe lângă Jakavi, pacienţii au fost trataţi cu corticosteroizi sistemici şi/sau ICN (ciclosporină sau tacrolimus), iar terapiile topice cu corticosteroizi au fost, de asemenea, permise conform ghidurilor instituţionale. În studiul REACH4, 40 pacienţi (88,9%) au administrat concomitent ICN. Pacienţilor li s-ar fi putut administra, de asemenea, tratament de susţinere standard pentru transplantul de celule stem alogene, inclusiv medicamente antiinfecţioase şi suport pentru transfuzii. Administrarea Jakavi urma să fie întreruptă în cazul lipsei răspunsului la tratamentul bGcG acută în ziua 28.

Scăderea treptată a Jakavi a fost permisă după vizita din ziua 56.

Pacienții de sex masculin și feminin au reprezentat 62,2% (n=28), respectiv 37,8% (n=17) dintre pacienți. În general, 27 pacienţi (60,0%) au avut afecţiuni maligne subiacente, cel mai frecvent leucemie (26 pacienţi, 57,8%). Dintre cei 45 copii şi adolescenţi înrolaţi în studiul REACH4, 13 (28,9%) au prezentat bGcG acută, fără tratament anterior, şi 32 (71,1%) au prezentat bGcG acută refractară la corticosteroizi. La momentul iniţial, 64,4% dintre pacienți au prezentat bGcG acută de gradul II, 26,7% au prezentat bGcG acută de gradul III și 8,9% au prezentat bGcG acută de gradul IV.

Rata globală de răspuns (RGR) în ziua 28 (criteriul final principal de eficacitate) în REACH4 a fost de 84,4% (IÎ 90%: 72,8, 92,5) la toţi pacienţii, cu RC la 48,9% dintre pacienţi şi RP la 35,6% dintre pacienţi. În ceea ce priveşte statusul pre-tratament, RGR în ziua 28 a fost de 90,6% la pacienţii refractari la steroizi (SR).

Rata RGR durabilă în ziua 56 (criteriu final secundar cheie) măsurată prin proporția de pacienți care au obținut RC sau RP în ziua 28 și au menținut RC sau RP în ziua 56) a fost de 66,7% la toţi pacienţii cu REACH4, și 68,8% la pacienţii cu SR.

*Boala cronică grefă-contra-gazdă*

În studiul REACH5, 45 copii și adolescenți cu bGcG cronică, moderată sau severă, au fost tratați cu Jakavi și corticosteroizi +/- ICN pentru a evalua siguranța, eficacitatea și farmacocinetica Jakavi. Pacienții au fost înrolați în 4 grupe în funcție de vârstă (Grupa 1 [≥12 ani până la <18 ani, N=22], Grupa 2 [≥6 ani până la <12 ani, N=16], Grupa 3 [≥2 ani la <6 ani, N=7] și Grupa 4 [≥28 zile la <2 ani, N=0]). Dozele testate au fost au fost de 10 mg de două ori pe zi pentru Grupa 1, 5 mg de două ori pe zi pentru Grupa 2 și 4 mg/m2 de două ori pe zi pentru Grupa 3, iar pacienţii au fost trataţi timp de 39 cicluri/156 săptămâni sau până la întreruperea tratamentului. Jakavi a fost administrat fie sub formă de comprimat de 5 mg, fie sub formă de soluție orală la copii și adolescenți <12 ani.

Pacienţii au fost înrolaţi fie cu status de boală refractară la steroizi, fie fără tratament anterior. Pacienţii au fost consideraţi refractari la steroizi conform criteriilor instituţionale sau deciziei medicului în cazul în care criteriile instituţionale nu au fost disponibile şi nu li s-a administrat anterior tratament sistemic suplimentar pentru bGcG cronică în plus față de corticosteroizi. Pacienţii au fost considerați fără tratament anterior dacă nu li s-au administrat anterior niciun tratament sistemic pentru bGcG acută (cu excepţia unui tratament cu corticosteroizi, sistemic, anterior, administrat cu maximum 72 ore înainte, și anume metilprednisolon sau echivalent, după debutul bGcG cronice). În plus față de Jakavi, pacienții au continuat să utilizeze corticosteroizi sistemici și/sau ICN (ciclosporină sau tacrolimus) și terapii topice cu corticosteroizi au fost, de asemenea, permise conform ghidurilor instituționale. În studiul REACH5, 23 pacienţi (51,1%) au primit concomitent ICN. Pacienţilor li s-ar fi putut administra, de asemenea, tratament de susţinere standard pentru transplantul de celule stem alogene, inclusiv antibiotice şi transfuzii. Tratamentul cu Jakavi trebuie întrerupt în cazul lipsei răspunsului la tratamentul cronic cu BGcG în ziua 169.

Scăderea treptată a Jakavi a fost permisă după vizita din ziua 169.

Pacienții de sex masculin și feminin au reprezentat 64,4% (n=29), respectiv 35,6% (n=16) dintre pacienți, cu 30 pacienți (66,7%) cu antecedente de afecțiuni maligne subiacente, anterior transplantului, cel mai frecvent leucemie (27 pacienți, 60%).

Dintre cei 45 copii şi adolescenţi înrolaţi în studiul REACH5, 17 (37,8%) au fost pacienţi cu bGcG cronică, netrataţi anterior şi 28 (62,2%) au fost pacienţi cu bGcG cronică și SR. Boala a fost severă la 62,2% dintre pacienţi şi moderată la 37,8% dintre pacienţi. Treizeci şi unu (68,9%) de pacienţi au prezentat afectare cutanată, optsprezece (40%) au prezentat afectare bucală, iar paisprezece (31,1%) au prezentat afectare pulmonară.

RGR în ziua 169 (criteriul final principal de eficacitate) a fost 40% (IÎ 90%: 27,7, 53,3) la toți pacienții copii și adolescenți din REACH5, și 39,3% la pacienții SR.

**5.2 Proprietăţi farmacocinetice**

Absorbţie

Ruxolitinib este un compus care aparţine clasei 1 din Sistemul de Clasificare Biofarmaceutică (SCPF), cu caracteristici de permeabilitate ridicată, solubilitate ridicată şi dizolvare rapidă. În studiile clinice, ruxolitinib este absorbit rapid după administrarea pe cale orală, cu concentraţia plasmatică maximă (Cmax) atinsă în aproximativ 1 oră de la administrarea dozei. Pe baza unui studiu al echilibrului masei efectuat la om, absorbţia orală a ruxolitinib, sub formă de ruxolitinib sau de metaboliţi formaţi în timpul primului pasaj, este de 95% sau mai mare. Valoarea medie a Cmax a ruxolitinib şi expunerea totală (ASC) au crescut proporţional cu doza la administrarea unei doze unice între 5 până la 200 mg. Nu a existat nicio modificare relevantă din punct de vedere clinic în farmacocinetica ruxolitinib la administrarea unei mese cu conţinut ridicat de lipide. Cmax medie a scăzut moderat (24%) în timp ce ASC medie a rămas aproximativ nemodificată (creştere 4%) la administrarea dozei împreună cu o masă cu conţinut ridicat de lipide.

Distribuţie

Volumul mediu de distribuţie la starea de echilibru este de aproximativ 75 litri la pacienţii cu MF şi PV, 67,5 litri la pacienţii adolescenţi şi adulţi cu bGcG acută şi 60,9 litri la pacienţii adolescenţi şi adulţi cu bGcG cronică. Volumul mediu de distribuţie la starea de echilibru este de aproximativ 30 litri la pacienţii copii şi adolescenţi cu bGcG acută sau cronică şi cu o suprafaţă corporală (SC) sub 1 m2. La concentraţiile relevante din punct de vedere clinic ale ruxolitinib, legarea la proteinele plasmatice *in vitro* este de aproximativ 97%, în cea mai mare parte legându-se de albumină. Un studiu efectuat prin autoradiografia întregului corp la şobolan a evidenţiat faptul că ruxolitinib nu trece de bariera heato-encefalică.

Metabolizare

Ruxolitinib este metabolizat, în principal, de izoenzima CYP3A4 (>50%), cu o contribuţie suplimentară de la izoenzima CYP2C9. Compusul primar este entitatea predominantă în plasma umană, reprezentând aproximativ 60% din materialul aferent medicamentului aflat în circulaţie. Doi metaboliţi majori şi activi sunt prezenţi în plasmă, reprezentând 25% şi 11% din ASC a compusului primar. Aceşti metaboliţi deţin între o jumătate şi o cincime din activitatea farmacologică aferentă JAK primar. Suma totală a tuturor metaboliţilor activi contribuie la 18% din farmacodinamica totală a ruxolitinib. La concentraţii relevante din punct de vedere clinic, ruxolitinib nu inhibă izoenzimele CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 sau CYP3A4 şi nu este un inductor potent al CYP1A2, CYP2B6 sau CYP3A4 pe baza studiilor efectuate *in vitro*. *In vitro*, datele indică faptul că ruxolitinib poate inhiba P‑gp şi BCRP.

Eliminare

Ruxolitinib este eliminat, în principal, prin metabolizare. Timpul mediu de înjumătăţire plasmatică a ruxolitinib este de aproximativ 3 ore. În urma administrării unei doze unice orale de ruxolitinib marcat cu [14C] la subiecţi adulţi sănătoşi, eliminarea a avut loc, în principal, prin metabolizare, 74% din radioactivitate eliminându-se prin urină, iar 22% prin materiile fecale. Medicamentul părinte nemodificat a reprezentat mai puţin de 1% din radioactivitatea totală eliminată.

Liniaritate/Non-liniaritate

Proporţionalitatea dozei a fost demonstrată în cadrul studiilor cu doză unică şi multiplă.

Grupe speciale de pacienţi

*Efectele vârstei, sexului sau rasei*

Pe baza studiilor efectuate la subiecţii sănătoşi, nu au fost observate diferenţe relevante privind farmacocinetica ruxolitinib cu privire la sex şi rasă.

*Farmacocinetică populațională*

Într-o evaluare a farmacocineticii la pacienţii cu MF, nu a fost evidentă nicio relaţie între clearance‑ul oral şi vârsta sau rasa pacientului. Clearance‑ul oral anticipat a fost de 17,7 l/h la femei şi 22,1 l/oră la bărbaţi, cu o variabilitate între subiecţi de 39% la pacienţii cu MF. Clearance-ul a fost de 12,7 l/oră la pacienţii cu PV, cu o variabilitate între subiecţi de 42% şi fără nicio relaţie aparentă între clearance-ul oral şi sexul, vârsta sau rasa pacientului, pe baza evaluării farmacocinetice a populaţiei la pacienţii cu PV. Clearance‑ul a fost de 10,4 l/oră la pacienții adolescenți și adulți cu bGcG acută și de 7,8 l/oră la pacienții adolescenți și adulți cu bGcG cronică, cu o variabilitate între subiecți de 49%. La pacienţii copii şi adolescenţi cu bGcG acută sau cronică şi cu un SC sub 1 m2, clearance-ul a fost cuprins între 6,5 şi 7 l/oră. Nu a existat nicio relație aparentă între clearance‑ul oral și sexul, vârsta sau rasa pacienților, pe baza unei evaluări populaționale farmacocinetice la pacienții cu bGcG. La o doză de 10 mg de două ori pe zi, expunerea a fost crescută la pacienții cu bGcG cu SC redusă. La subiecții cu SC de 1 m2, 1,25 m2 și 1,5 m2, expunerea medie anticipată (ASC) a fost cu 31%, 22% și 12% mai mare decât la adultul tipic (1,79 m2).

*Copii şi adolescenţi*

Nu s-a stabilit farmacocinetica Jakavi la copii şi adolescenţi, cu vârsta sub 18 ani, cu MF și PV.

Similar pacienților adulți cu bGcG, ruxolitinib a fost absorbit rapid după administrarea orală la pacienții copii și adolescenți cu bGcG. La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 şi 11 ani, administrarea dozei de 5 mg de două ori pe zi, a determinat o expunere comparabilă cu cea obținută la o doză de 10 mg de două ori pe zi la adolescenți și adulți cu bGcG acută și cronică, confirmând ipoteza de extrapolare a dozelor bazată pe corelarea expunerii. La copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani, cu bGcG acută și cronică, corelarea expunerii a sugerat o doză de 8 mg/m2 de două ori pe zi.

Ruxolitinib nu a fost evaluat la pacienții copii cu bGcG acută sau cronică, cu vârsta sub 2 ani, prin urmare, s-a utilizat un model care explică aspectele legate de vârstă la pacienţii mai tineri pentru a anticipa expunerea la aceşti pacienţi, pe baza datelor provenite de la pacienţii adulţi.

Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale, centralizate, la pacienții copii și adolescenți cu bGcG acută sau cronică, clearance-ul ruxolitinib a scăzut odată cu scăderea SC. După corectarea efectului SC, alți factori demografici, cum sunt vârsta, greutatea corporală și indicele de masă corporală, nu au avut efecte semnificative din punct de vedere clinic asupra expunerii la ruxolitinib.

*Insuficienţă renală*

Funcţia renală a fost stabilită utilizând atât Modificarea Dietei în Boala Renală (MDBR) şi creatinina urinară. În urma administrării unei doze unice de ruxolitinib de 25 mg, expunerea la ruxolitinib a fost similară la pacienţii cu diverse grade de insuficienţă renală şi la cei cu funcţie renală normală. Cu toate acestea, valorile plasmatice ale ASC ale metaboliţilor ruxolitinib au avut tendinţa de a creşte odată cu creşterea severităţii insuficienţei renale, crescând cel mai pronunţat la subiecţii cu insuficienţă renală severă. Nu se cunoaşte dacă expunerea crescută la metabolit ridică probleme de siguranţă. Se recomandă modificarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală severă şi cu boală renală terminală (vezi pct. 4.2). Administrarea numai odată cu efectuarea dializei reduce expunerea la metabolit, dar şi efectul farmacodinamic, mai ales în zilele dintre şedinţele de dializă.

*Insuficienţă hepatică*

În urma administrării unei doze unice de ruxolitinib de 25 mg la pacienţii cu diverse grade de insuficienţă hepatică, ASC medie a ruxolitinib a crescut la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară, moderată şi severă, cu 87%, 28%, respectiv 65%, comparativ cu pacienţii cu funcţie hepatică normală. Nu a existat nicio relaţie clară între ASC şi gradul de insuficienţă hepatică pe baza scorurilor Child-Pugh. Timpul terminal de înjumătăţire plasmatică a fost prelungit la pacienţii cu insuficienţă hepatică comparativ cu subiecţii sănătoşi (4,1 până la 5,0 ore comparativ cu 2,8 ore). Se recomandă reducerea dozei cu aproximativ 50% la pacienţii cu MF și PV cu insuficienţă hepatică (vezi pct. 4.2).

La pacienții cu bGcG cu insuficiență hepatică, neasociată cu bGcG, doza inițială de ruxolitinib trebuie redusă cu 50%.

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

Ruxolitinib a fost evaluat în cadrul studiilor farmacologice de siguranţă, de toxicitatea dozei repetate, genotoxicitate şi toxicitatea funcţiei de reproducere şi în cadrul unui studiu de carcinogenitate. Organele-ţintă asociate cu acţiunea farmacologică a ruxolitinib în cadrul studiilor privind toxicitatea la doze repetate includ măduva osoasă, sângele periferic şi ţesuturile limfoide. La câine au fost observate infecţii asociate, în general, cu imunosupresia. În cadrul unui studiu de telemetrie la câine, au fost observate reduceri adverse ale tensiunii arteriale împreună cu creşteri ale ritmului cardiac şi o reducere adversă a volumului pe minut a fost observată în cadrul unui studiu privind funcţia respiratorie la şobolan. În cadrul studiilor la câine şi şobolan, marjele (pe baza Cmax nelegată) la nivel non-advers au fost de 15,7, respectiv 10,4 mai mari decât doza maximă recomandată la om de 25 mg de două ori pe zi. Într-o evaluare a efectelor neurofarmacologice ale ruxolitinib nu au fost observate efecte.

În studiile efectuate la șobolani tineri, administrarea ruxolitinib a determinat efecte asupra creșterii și parametrilor osoși. S‑a observat o creștere osoasă scăzută la doze de ≥5 mg/kg și zi atunci când tratamentul a început în ziua 7 după naștere (similar cu nou-născutul la om) și la ≥15 mg/kg și zi atunci când tratamentul a început în zilele 14 sau 21 (similar cu copilul mic 1–3 ani la om). S‑au observat fracturi și avort prematur la șobolani, la doze de ≥30 mg/kg și zi atunci când tratamentul a început în ziua 7 după naștere. Pe baza ASC a fracțiunii libere, expunerea la NOAEL (valoare a dozei fără reacții adverse observate) la șobolanii tineri, tratați devreme, în ziua 7 după naștere, a fost de 0,3 ori mai mare decât cea la pacienții adulți, la o doză de 25 mg de două ori pe zi, în timp ce creșterea osoasă și fracturile au apărut la expuneri de 1,5, respectiv 13 ori mai mari decât la pacienții adulți, la o doză zilnică de 25 mg de două ori pe zi. În general, efectele au fost mai severe atunci când administrarea a fost începută mai devreme în perioada postnatală. În afara dezvoltării osoase, efectele ruxolitinib la șobolanii tineri au fost similare cu cele observate la șobolanii adulți. Șobolanii tineri au fost mai sensibili decât cei adulți la toxicitatea ruxolitinib.

Ruxolitinib a redus greutatea fetală şi a crescut pierderea post‑implantare în cadrul studiilor la animale. Nu au existat dovezi ale unui efect teratogen la şobolan şi iepure. Cu toate acestea, marjele de expunere comparativ cu cea mai ridicată doză clinică au fost reduse, prin urmare, rezultatele au o relevanţă limitată pentru om. Nu au fost observate efecte asupra fertilităţii. În cadrul unui studiu privind dezvoltarea prenatală şi postnatală, au fost observate o perioadă gestaţională uşor prelungită, un număr redus al situsurilor de implantare şi un număr redus al puilor născuţi. La pui, au fost observate o greutate corporală iniţială medie scăzută şi perioade scurte creştere ponderală medie scăzută. La şobolan, în timpul alăptării, ruxolitinib şi/sau metaboliţii săi au fost eliminaţi în lapte cu o concentraţie de 13 ori mai mare decât concentraţia plasmatică maternă. Ruxolitinib nu a fost mutagen sau clastogen. Ruxolitinib nu a fost carcinogen în modelul transgenic Tg.rasH2 la şoarece.

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1 Lista excipienţilor**

Celuloză microcristalină

Stearat de magneziu

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Amidonglicolat de sodiu (tip A)

Povidonă K30

Hidroxipropilceluloză 300 până la 600 cps

Lactoză monohidrat

**6.2 Incompatibilităţi**

Nu este cazul.

**6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

**6.4 Precauţii speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

**6.5 Natura şi conţinutul ambalajului**

Ambalaje cu blistere din PVC/PE/PVDC/aluminiu conţinând 14 sau 56 comprimate sau ambalaje colective conţinând 168 (3 ambalaje a 56) comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Jakavi 5 mg comprimate

EU/1/12/773/004-006

Jakavi 10 mg comprimate

EU/1/12/773/014‑016

Jakavi 15 mg comprimate

EU/1/12/773/007-009

Jakavi 20 mg comprimate

EU/1/12/773/010-012

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI**

Data primei autorizări: 23 august 2012

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 24 aprilie 2017

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Jakavi 5 mg/ml soluție orală

**2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

1 ml soluție orală conține ruxolitinib 5 mg (sub formă de fosfat).

60 ml soluție orală în flacon conține 300 mg ruxolitinib (sub formă de fosfat).

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare ml de soluție orală conține propilen glicol 150 mg, metil parahidroxibenzoat 1,2 mg și propil parahidroxibenzoat 0,4 mg (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Soluție orală.

Soluție limpede, incoloră până la galben deschis, se pot observa particule incolore mici sau ușor sediment asociat soluției.

**4. DATE CLINICE**

**4.1 Indicaţii terapeutice**

Boala grefă-contra-gazdă (bGcG)

*bGcG acută*

Jakavi este indicat în tratamentul pacienților adulți sau adolescenți și copii cu vârsta de 28 zile și peste această vârstă, cu boala grefă-contra-gazdă acută care au prezentat un răspuns inadecvat la terapia cu corticosteroizi sau alte terapii sistemice (vezi pct. 5.1).

*bGcG cronică*

Jakavi este indicat în tratamentul pacienților adulți sau adolescenți și copii cu vârsta de 6 luni și peste această vârstă, cu boala grefă-contra-gazdă cronică, care au prezentat un răspuns inadecvat la terapia cu corticosteroizi sau alte terapii sistemice (vezi pct. 5.1).

**4.2 Doze şi mod de administrare**

Tratamentul cu Jakavi trebuie iniţiat numai de către un medic cu experienţă în administrarea medicamentelor antineoplazice.

Înainte de iniţierea tratamentului cu Jakavi, trebuie efectuată o hemogramă completă, inclusiv numărarea separată a leucocitelor.

Hemograma completă, inclusiv numărarea separată a leucocitelor, trebuie monitorizate la fiecare 2 până la 4 săptămâni până la stabilizarea dozelor de Jakavi, apoi conform indicaţiilor clinice (vezi pct. 4.4).

Doze

*Doza inițială*

Doza inițială recomandată de Jakavi în boala acută și cronică grefă-contra-gazdă (bGcG) este în funcție de vârstă (vezi Tabelele 1 și 2):

**Tabelul 1** **Doze inițiale în boala acută grefă-contra-gazdă**

|  |  |
| --- | --- |
| **Grup de vârstă** | **Doza inițială** |
| 12 ani și peste | 10 mg/2 ml de două ori pe zi |
| 6 ani și sub 12 ani | 5 mg / 1 mlde două ori pe zi |
| 28 zile și sub 6 ani | 8 mg/m2 de două ori pe zi (vezi Tabelul 3) |

**Tabelul 2** **Doze inițiale în boala cronică grefă-contra-gazdă**

|  |  |
| --- | --- |
| **Grup de vârstă** | **Doza inițială** |
| 12 ani și peste | 10 mg/2 ml de două ori pe zi |
| 6 ani si sub 12 ani | 5 mg/1 ml de două ori pe zi |
| 6 luni și sub 6 ani | 8 mg/m2 de două ori pe zi (vezi Tabelul 3) |

Aceste doze inițiale pentru tratarea bGcG pot fi administrate fie utilizând comprimatul pentru pacienții care pot înghiți comprimate întregi, fie soluția orală.

Volumul de Jakavi care trebuie administrat de două ori pe zi atunci când se utilizează o doză inițială de 8 mg/m2 la pacienții cu vârsta sub 6 ani este prezentat în Tabelul 3.

**Tabelul 3** **Volumul de Jakavi soluție orală (5 mg/ml) de administrat de două ori pe zi, la utilizarea unei doze inițiale de 8 mg/m2 la pacienții cu vârsta sub 6 ani**

|  |  |
| --- | --- |
| Suprafața corporală (SC) (m2) | Volum (ml) |
| Min | Max |  |
| 0,16 | 0,21 | 0,3 |
| 0,22 | 0,28 | 0,4 |
| 0,29 | 0,34 | 0,5 |
| 0,35 | 0,40 | 0,6 |
| 0,41 | 0,46 | 0,7 |
| 0,47 | 0,53 | 0,8 |
| 0,54 | 0,59 | 0,9 |
| 0,60 | 0,65 | 1,0 |
| 0,66 | 0,71 | 1,1 |
| 0,72 | 0,78 | 1,2 |
| 0,79 | 0,84 | 1,3 |
| 0,85 | 0,90 | 1,4 |
| 0,91 | 0,96 | 1,5 |
| 0,97 | 1,03 | 1,6 |
| 1,04 | 1,09 | 1,7 |
| 1,10 | 1,15 | 1,8 |

Jakavi poate fi adăugat la administrarea de corticosteroizi și/sau inhibitori de calcineurină (ICN).

*Ajustările dozei*

Dozele trebuie crescute treptat pe baza profilului de eficacitate și siguranţă.

Pot fi necesare scăderi ale dozei și întreruperi temporare ale terapiei la pacienții cu bGcG,si cu trombocitopenie, neutropenie sau hiperbilirubinemie totală, după administrarea terapiei standard de susținere, incluzând factori de creștere, terapii antiinfecțioase și transfuzii. Doza iniţială recomandată pentru pacienţii cu bGcG trebuie redusă cu aproximativ 50% pentru a fi administrată de două ori pe zi. La pacienții care nu pot tolera Jakavi la un nivel redus de dozare, tratamentul trebuie întrerupt. Recomandări detaliate privind schemele terapeutice sunt furnizate în Tabelul 4.

**Tabelul 4 Recomandări privind schemele terapeutice în timpul tratamentului cu ruxolitinib la pacienții cu bGcG si cu trombocitopenie, neutropenie și hiperbilirubinemie totală**

|  |  |
| --- | --- |
| **Parametru de laborator** | **Recomandări privind dozarea** |
| Număr de trombocite <20 000/mm3 | Se reduce doza de Jakavi cu un nivel. Dacă numărul de trombocite este ≥20 000/mm3 în decurs de șapte zile, doza poate fi crescută la valoarea administrată inițial. În caz contrar, se menține doza redusă. |
| Număr de trombocite <15 000/mm3 | Se oprește temporar tratamentul cu Jakavi până când numărul de trombocite ≥20 000/mm3, apoi se reia administrarea cu o valoare de doza mai mică. |
| Număr absolut de neutrofile (NAN) ≥500/mm3 până la <750/mm3 | Se reduce doza de Jakavi cu un nivel. Se reia administrarea cu doza inițială dacă NAN >1 000/mm3. |
| Număr absolut de neutrofile <500/mm3 | Se oprește temporar tratamentul cu Jakavi până când NAN >500/mm3, apoi se reia administrarea cu o valoare de doză mai mică. Dacă NAN >1 000/mm3,se poate relua administrarea cu doza inițială. |
| Creștere totală a bilirubinemiei, care nu este cauzată de bGcG (fără afectare hepatică) | >3,0 la 5,0 x limită superioară a valorilor normale (LNS): Se continuă administrarea Jakavi cu o valoare de doza mai mică, până când ≤3,0 x LNS. |
| >5,0 la 10,0 x LNS: Se oprește temporar tratamentul cu Jakavi timp de până la 14 zile, până când bilirubinemia totală ≤3,0 x LNS. Dacă bilirubinemia totală ≤3,0 x LNS, administrarea poate fi reluată cu doza curentă. Dacă valoarea nu este ≤3,0 x LNS după 14 zile, se reia administrarea cu o valoare de doza mai mică. |
| >10,0 x LNS: Se oprește temporar tratamentul cu Jakavi până când bilirubinemia totală ≤3,0 x LNS, apoi se reia administrarea cu o valoare de doza mai mică. |
| Creștere totală a bilirubinemiei, cauzată de bGcG (cu afectare hepatică) | >3,0 x LNS: Se continuă administrarea dozei de Jakavi cu o valoare de doza mai mică, până când bilirubinemia totală este ≤3,0 x LNS. |

*Ajustarea dozei la administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A4 sau cu inhibitori care* determină *dubla blocadă, CYP2C9/3A4*

Atunci când ruxolitinib este administrat concomitent cu inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A4 sau cu inhibitori care determină dubla blocadă a enzimelor CYP2C9 şi CYP3A4 (de exemplu fluconazol), doza de ruxolitinib trebuie redusă cu aproximativ 50% şi se va administra de două ori pe zi (vezi pct. 4.4 și 4.5). Trebuie evitată utilizarea concomitentă a ruxolitinib în asociere cu doze de fluconazol mai mari de 200 mg pe zi.

*Grupe speciale de pacienţi*

*Insuficienţă renală*

Nu este necesară ajustarea specifică a dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată.

Doza iniţială recomandată pentru pacienţii cu BGcG şi insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/min) trebuie redusă cu aproximativ 50% pentru a fi administrată de două ori pe zi. Pacienţii trebuie să fie atent monitorizaţi cu privire la siguranţă şi eficacitate în timpul tratamentului cu ruxolitinib (vezi pct. 4.4).

Nu există date privind pacienții cu bGcG și boală renală în stadiu terminal (BRST).

*Insuficienţă hepatică*

Doza de ruxolitinib poate fi ajustată pentru a reduce riscul apariţiei citopeniei.

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă, neasociată bGcG, doza inițială de ruxolitinib trebuie redusă cu 50% (vezi pct. 5.2).

La pacienții cu implicare hepatică și bGcG și hiperbilirubinemie totală până la >3 x LNS, hemoleucograma trebuie monitorizată mai frecvent, pentru a se identifica toxicitatea și se recomandă o scădere a dozei cu un nivel (vezi pct. 4.4).

*Pacienți vârstnici (≥65 ani)*

Nu se recomandă ajustări suplimentare ale dozei la pacienții vârstnici.

*Întreruperea tratamentului*

Poate fi avută în vedere scăderea treptată a dozei de Jakavi la pacienții care prezintă răspuns și după ce au întrerupt administrarea de corticosteroizi. Se recomandă o scădere a dozei de Jakavi cu 50%, la interval de două luni. Dacă reapar semnele sau simptomele bGcG în timpul sau după scăderea dozei de Jakavi, trebuie avută în vedere creșterea dozei de Jakavi.

Mod de administrare

Jakavi se administrează pe cale orală, cu sau fără alimente.

Se recomandă ca un profesionist din domeniul sănătăţii să discute cu aparținătorul despre modul de administrare a dozei zilnice prescrise de soluţie orală înainte de administrarea primei doze.

Se recomandă ca doza de Jakavi să fie administrată la un moment similar în fiecare zi, utilizând seringa pentru administrare orală reutilizabilă furnizată.

Dacă se omite o doză, pacientul nu trebuie să utilizeze o doză suplimentară, ci să-şi administreze doza următoare aşa cum este prescrisă.

Pacientul poate bea apă după administrarea soluţiei orale pentru a se asigura că medicamentul a fost înghiţit complet. Dacă pacientul nu poate înghiți și are un tub nazogastric sau gastric *in situ*, Jakavi soluție orală poate fi administrat printr-un tub de alimentare nazogastric sau gastric de dimensiune French 4 (sau mai mare) și care nu depășește 125 cm în lungime. Tubul trebuie spălat cu apă imediat după administrarea soluţiei orale

Instrucțiunile de preparare sunt furnizate în instrucțiunile de utilizare de la sfârșitul prospectului.

**4.3 Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

Sarcina şi alăptarea.

**4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Mielosupresie

Tratamentul cu Jakavi poate determina reacţii adverse hematologice, inclusiv trombocitopenie, anemie şi neutropenie. Înainte de începerea tratamentului cu Jakavi trebuie să se efectueze o hemogramă completă, inclusiv numărarea separată a leucocitelor.

Trombocitopenia este, în general, reversibilă şi, de obicei, este rezolvată prin reducerea dozei sau prin întreruperea temporară a administrării Jakavi (vezi pct. 4.2 şi 4.8). Cu toate acestea, pot fi necesare transfuzii cu trombocite conform indicaţiilor clinice.

Pacienţii care dezvoltă anemie pot necesita transfuzii sanguine. De asemenea, pot fi avute în vedere ajustări ale dozei sau întreruperea tratamentului la pacienţii care dezvoltă anemie.

Pacienţii cu o valoare a hemoglobinei sub 10,0 g/dl la începutul tratamentului prezintă un risc mai ridicat de dezvoltare a unei valori a hemoglobinei sub 8,0 g/dl în timpul tratamentului comparativ cu pacienţii cu o valoare de bază mai mare a hemoglobinei (79,3% comparativ cu 30,1%). Se recomandă o monitorizare mai frecventă a parametrilor hematologici şi a semnelor şi simptomelor clinice ale reacţiilor adverse aferente Jakavi pentru pacienţii cu o valoare de bază a hemoglobinei sub 10,0 g/dl.

În general, neutropenia (număr absolut de neutrofile < 500) a fost reversibilă şi rezolvată prin întreruperea temporară a administrării Jakavi (vezi pct. 4.2 şi 4.8).

Hemograma completă trebuie monitorizată conform indicaţiilor clinice, iar doza trebuie ajustată conform cerinţelor (vezi pct. 4.2 şi 4.8).

Infecţii

La pacienții tratați cu Jakavi au apărut infecţii grave bacteriene, micobacteriene, fungice, virale și alte infecții oportuniste. Pacienţii trebuie evaluaţi pentru a se identifica riscul dezvoltării infecțiilor grave. Medicii trebuie să observe cu atenţie pacienţii cărora li se administrează Jakavi pentru a depista semne şi simptome de infecţii şi pentru a institui prompt tratamentul adecvat. Tratamentul cu Jakavi nu trebuie început înainte de rezolvarea infecțiilor active grave.

Tuberculoza a fost raportată la pacienţii cărora li s-a administrat Jakavi. Înainte de începerea tratamentului, pacienţii trebuie să fie evaluaţi dacă au sau nu tuberculoză activă sau inactivă („latentă”), conform recomandărilor locale. Aceasta poate include antecedente medicale, posibil contact anterior cu persoane cu tuberculoză şi/sau evaluare adecvată, cum sunt radiografie pulmonară, test cutanat la tuberculină şi/sau test interferon-gamma, după caz. Medicii prescriptori trebuie să aibă în vedere riscul obţinerii unor rezultate fals negative ale testului cutanat la tuberculină, mai ales la pacienţii care sunt grav bolnavi sau imunocompromişi.

Au fost raportate creşteri ale încărcăturii virale ale hepatitei B (titru HBV-DNA titre), cu şi fără creşteri asociate ale alanin aminotransferazei şi aspartat aminotransferazei, la pacienţii cu infecţii cronice cu HBV care iau Jakavi. Se recomandă efectuarea unui screening pentru HBV înainte de începerea tratamentului cu Jakavi. Pacienţii cu infectare cronică HBV trebuie trataţi şi monitorizaţi conform instrucţiunilor clinice.

Herpes zoster

Medicii trebuie să educe pacienţii cu privire la semnele şi simptomele premature ale herpes zoster, informându-i că tratamentul trebuie instituit cât mai curând posibil.

Leucoencefalopatie multifocală progresivă

A fost raportatată leucoencephalopatie multifocală progresivă (LMP) la administrarea tratamentului cu Jakavi. Medicii trebuie să cunoască în special simptomele care indică LMP care este posibil să nu fie observate de pacienţi (de exemplu, simptome sau semne cognitive, neurologice sau psihiatrice). Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru identificarea oricărora dintre aceste simptome sau semne noi sau agravate şi, dacă apar astfel de simptome/semne, trebuie avută în vedere trimiterea la un neurolog şi luarea unor măsuri adecvate de diagnosticare a LMP. Dacă este suspicionat diagnosticul de LMP, trebuie suspendată administrarea dozelor până la excluderea acestui diagnostic.

Anomalii/creșteri ale valorilor lipidelor

Tratamentul cu Jakavi a fost asociat cu creșteri ale valorilor lipidelor, inclusiv colesterol total, colesterol lipoproteină cu densitate înaltă (HDL), colesterol lipoproteină cu densitate mică (LDL) și trigliceride. Se recomandă monitorizarea lipidelor și tratarea dislipidemiei conform recomandărilor din ghidurile clinice.

Evenimente cardiace adverse majore (ECAM)

Într-un studiu randomizat, de amploare, controlat activ, efectuat cu tofacitinib (un alt inhibitor JAK) la pacienți cu poliartrită reumatoidă cu vârsta de 50 de ani și peste această vârstă, cu cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, s-a observat o rată mai mare de ECAM, definită ca deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic (IM) non-letal și accident vascular cerebral non-letal, în cazul administrării tofacitinib, comparativ cu inhibitorii factorului de necroză tumorală (TNF).

ECAM au fost raportate la pacienţii cărora li s-a administrat Jakavi. Înainte de inițierea sau continuarea tratamentului cu Jakavi, beneficiile și riscurile pentru fiecare pacient în parte trebuie luate în considerare, în special la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, pacienţi care sunt fumători în prezent sau au fost fumători în trecut şi pacienţi cu antecedente de boală cardiovasculară aterosclerotică sau alţi factori de risc cardiovascular.

Tromboză

Într-un studiu randomizat, de amploare, controlat activ, efectuat cu tofacitinib (un alt inhibitor JAK) la pacienți cu poliartrită reumatoidă cu vârsta de 50 de ani și peste această vârstă, cu cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, o rată mai mare, dependentă de doză, a evenimentelor tromboembolice venoase (ETV), inclusiv tromboză venoasă profundă (TVP) și embolie pulmonară (EP), a fost observată în cazul administrării tofacitinib, comparativ cu inhibitorii TNF.

Au fost raportate evenimente de tromboză venoasă profundă (TVP) şi embolie pulmonară (EP) la pacienţii cărora li s-a administrat Jakavi. La pacienţii cu MF şi PV trataţi cu Jakavi în studiile clinice, frecvenţa evenimentelor tromboembolice a fost similară la pacienţii trataţi cu Jakavi şi la pacienţii din grupul de control.

Înainte de inițierea sau continuarea tratamentului cu Jakavi, trebuie luate în considerare beneficiile și riscurile pentru fiecare pacient în parte, în special la pacienţii cu factori de risc cardiovascular (vezi şi pct. 4.4 „Evenimente cardiovasculare adverse majore (ECAM)”).

Pacienţii cu simptome de tromboză trebuie evaluaţi prompt şi trataţi corespunzător.

Alte malignități primare

Într-un studiu randomizat, de amploare, controlat activ, efectuat cu tofacitinib (un alt inhibitor JAK) la pacienți cu poliartrită reumatoidă cu vârsta de 50 de ani și peste această vârstă, cu cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, s-a observat o frecvență mai mare a malignităților, în special a cancerului pulmonar, limfomului și cancerului cutanat non‑melanom (CPNM) în cazul administrării tofacitinib, comparativ cu inhibitorii TNF.

Limfomul şi alte afecţiuni maligne au fost raportate la pacienţii cărora li s-au administrat inhibitori JAK, inclusiv Jakavi.

La pacienții tratați cu ruxolitinib au fost raportate cancere cutanate non-melanom (CCNM), inclusiv carcinom bazocelular, cu celule scuamoase și cu celule Merkel. Examinarea periodică a pielii este recomandată la pacienții care prezintă un risc crescut de cancer de piele.

Grupe speciale de pacienţi

*Insuficienţă renală*

La pacienții cu bGcG cu insuficiență renală severă, doza inițială de Jakavi trebuie redusă cu aproximativ 50% (vezi pct. 4.2 şi 5.2).

*Insuficienţă hepatică*

La pacienții cu bGcG cu insuficiență hepatică, neasociată cu bGcG, doza inițială de Jakavi trebuie redusă cu aproximativ 50% (vezi pct. 4.2 şi 5.2).

Pacienţilor diagnosticaţi cu insuficienţă hepatică în timpul tratamentului cu ruxolitinib trebuie să fie monitorizați prin efectuarea unei hemograme complete, inclusiv formula leucocitară, cel puţin o dată la două săptămâni în primele 6 săptămâni după iniţierea tratamentului cu ruxolitinib şi ulterior în funcție de starea clinică odată ce funcţia hepatică şi hemograma s-au stabilizat.

Interacţiuni

Dacă Jakavi va fi administrat concomitent cu inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A4 la pacienții cu MF și PV sau inhibitori care determină dubla blocadă a enzimelor CYP3A4 şi CYP2C9 (de exemplu fluconazol), doza de Jakavi trebuie redusă cu aproximativ 50% şi administrată de două ori pe zi (vezi pct. 4.2 and 4.5).

În timp ce se administrează un inhibitor puternic al izoenzimei CYP3A4 sau inhibitori duali ai enzimelor CYP2C9 şi CYP3A4, se recomandă o monitorizare mai frecventă (de două ori pe săptămână) a parametrilor hematologici şi a semnelor şi simptomelor ale reacţiilor adverse asociate cu administrarea ruxolitinib.

Utilizarea concomitentă a tratamentelor citoreductive cu Jakavi a fost asociată cu citopenii controlabile (vezi pct. 4.2 pentru modificări ale dozei în timpul citopeniilor).

Excipienţi cu efect cunoscut

*Propilenglicol*

Acest medicament conține 150 mg propilenglicol per fiecare ml de soluție orală.

Administrarea concomitentă cu orice substrat pentru alcool dehidrogenază, cum este etanolul, poate determina reacţii adverse la copiii cu vârsta sub 5 ani.

*Parahidroxibenzoat*

Acest medicament conține metil și propil parahidroxibenzoat, ceea ce poate provoca reacții alergice (chiar întârziate).

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Au fost efectuate studii privind interacţiunile numai la adulţi.

Ruxolitinib este eliminat prin metabolizare, catalizată de izoenzimele CYP3A4 şi CYP2C9. Astfel, medicamentele care inhibă aceste enzime pot duce la creştea expunerii la ruxolitinib.

Interacţiuni care duc la reducerea dozei de ruxolitinib

*Inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A4*

*Inhibitorii puternici ai* *izoenzimei CYP3A4 (cum sunt următorii şi nu numai boceprevir, claritromicină, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, ritonavir, mibefradil, nefazodon, nelfinavir, posaconazol, saquinavir, telaprevir, telitromicină, voriconazol)*

La subiecţii sănătoşi, administrarea concomitentă a ruxolitinib (10 mg în doză unică) în asociere cu un inhibitor puternic al izoenzimei CYP3A4, ketoconazol, a dus la valori ale Cmax şi ASC ale ruxolitinib mai mari cu 33%, respectiv 91% comparativ cu administrarea ruxolitinib în monoterapie. Timpul de înjumătăţire a fost prelungit de la 3,7 la 6,0 ore la administrarea concomitentă cu ketoconazol.

Atunci când ruxolitinib se administrează cu inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A4, doza de ruxolitinib trebuie redusă cu aproximativ 50% şi administrată de două ori pe zi.

Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie (de exemplu de două ori pe săptămână) pentru a se depista apariţia citopeniei, iar doza trebuie ajustată în funcţie de siguranţă şi eficacitate (vezi pct. 4.2).

*Inhibitori duali ai enzimelor CYP2C9 şi CYP3A4*

La subiecți sănătoși, administrarea concomitentă a ruxolitinib (doză unică de 10 mg) cu un inhibitor dual al enzimelor CYP2C9 și CYP3A4, fluconazol, a dus la Cmax și ASC ale ruxolitinib mai mari cu 47%, respectiv 232% decât în cazul administrării ruxolitinib în monoterapie.

Poate fi avută în vedere modificarea cu 50% a dozei când se administrează medicamente care sunt inhibitori duali ai enzimelor CYP2C9 şi CYP3A4 (de exemplu fluconazol). Se va evita utilizarea concomitentă a ruxolitinib în asociere cu doze de fluconazol mai mari de 200 mg pe zi.

Inductori enzimatici

*Inductori ai CYP3A4 (cum sunt următorii şi nu numai avasimib, carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, rifabutin, rifampină (rifampicină), sunătoare (Hypericum perforatum))*

Pacienţii trebuie monitorizaţi îndeaproape, iar doza trebuie ajustată în funcţie de eficacitate şi siguranţă (vezi pct. 4.2).

La subiecţii sănătoşi cărora li se administrează ruxolitinib (50 mg doză unică), în urma administrării inductorului puternic CYP3A4 rifampicină (600 mg doză zilnică, timp de 10 zile), valoarea ASC a ruxolitinib a fost mai mică cu 70% comparativ cu administrarea ruxolitinib în monoterapie. Expunerea metaboliţilor activi ai ruxolitinib a rămas neschimbată. Global, activitatea farmacodinamică a ruxolitinib a fost similară, sugerând că inducţia izoenzimei CYP3A4 a dus la un efect minim asupra farmacodinamicii. Cu toate acestea, acest lucru poate fi legat de doza mare de ruxolitinib care duce la efecte farmacodinamice în jurul valorilor Emax. Este posibil ca, de la un pacient la altul, să fie necesară o creştere a dozei ruxolitinib atunci când se începe tratamentul cu un inductor enzimatic puternic.

Alte interaţiuni de avut în vedere care afectează ruxolitinib

*Inhibitori slabi sau moderaţi ai izoenzimei CYP3A4 (cum sunt următorii şi nu numai ciprofloxacină, eritromicină, amprenavir, atazanavir, diltiazem, cimetidină)*

La subiecţii sănătoşi, administrarea concomitentă a ruxolitinib (10 mg în doză unică) în asociere cu eritromicină 500 mg de două ori pe zi, timp de patru zile, a dus la valori ale Cmax şi ASC ale ruxolitinib mai mari cu 8%, respectiv 27% comparativ cu administrarea ruxolitinib în monoterapie.

Nu se recomandă ajustarea dozei atunci când ruxolitinib este administrat în asociere cu inhibitori slabi sau moderaţi ai izoenzimei CYP3A4 (de exemplu eritromicină). Cu toate acestea, pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru a se depista apariţia citopeniei la iniţierea tratamentului cu un inhibitor moderat izoenzimei CYP3A4.

Efectele ruxolitinibului asupra altor medicamente

*Substanţe transportate de P-glicoproteina sau alţi transportori*

Ruxolitinib poate inhiba P‑glicoproteina şi proteina rezistenţei neoplasmului mamar (BCRP) la nivelul intestinului. Aceasta poate duce la expunerea sistemică crescută a substraturilor acestor transportori, cum sunt dabigatran etexilat, ciclosporină, rosuvastatină şi, posibil, digoxină. Se recomandă monitorizarea terapeutică a medicamentelor (MTM) sau monitorizarea clinică a substanţei afectate.

Există posibilitatea ca inhibarea P-gp şi BCRP la nivelul intestinului să poată fi redusă la minimum dacă intevalul dintre administrările concomitente este cât mai lung posibil.

Un studiu la subiecţi sănătoşi a evidenţiat faptul că ruxolitinib nu a inhibat metabolismul substratului izoenzimei CYP3A4 oral, midazolam. Prin urmare, nu este anticipată nicio creştere a expunerii la substraturile izoenzimei CYP3A4 când acestea sunt administrare concomitent cu ruxolitinib. Un alt studiu la subiecţi sănătoşi a evidenţiat faptul că ruxolitinib nu afectează farmacocinetica contraceptivelor orale care conţin etinilestradiol şi levonorgestrel. Prin urmare, nu se anticipează ca eficacitatea contraceptivelor în această combinaţie să fie compromisă de administrarea concomitentă a ruxolitinib.

**4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Sarcina

Datele provenite din utilizarea Jakavi la femeile gravide sunt inexistente.

Studiile la animale au evidenţiat faptul că ruxolitinib este embriotoxic şi fetotoxic. Nu s-a observat teratogenicitatea la şobolan sau iepure. Cu toate acestea, marjele de expunere comparate cu cea mai mare doză clinică sunt reduse şi, prin urmare, rezultatele au o relevanţă limitată la om (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaşte riscul potenţial la om. Ca măsură de precauţie, utilizarea Jakavi în timpul sarcinii este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepție

Femeile la vârstă fertilă trebuie să utilizeze metode eficiente de contracepţie în timpul tratamentului cu Jakavi. În cazul apariţiei sarcinii în timpul tratamentului cu Jakavi, trebuie efectuată o evaluare a raportului risc - beneficiu în funcţie de individ, cu o consiliere atentă privind posibilele riscuri asupra fătului (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Jakavi nu trebuie utilizat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3), prin urmare, alăptarea trebuie să fie întreruptă când se începe tratamentul. Nu se cunoaşte dacă ruxolitinib şi/sau metaboliţii acestuia se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru sugari. Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la animale au evidenţiat eliminarea ruxolitinib şi a metaboliţilor în lapte (vezi pct. 5.3).

Fertilitatea

Nu există date privind efectul ruxolitinib asupra fertilităţii la om. În studiile la animale, nu s-au observat efecte asupra fertilităţii.

**4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

Jakavi are un efect sedativ neglijabil sau nu are niciun efect sedativ. Cu toate acestea, pacienţii care prezintă ameţeli după administrarea Jakavi nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

**4.8 Reacţii adverse**

Rezumatul profilului de siguranţă

*Boala GcG acută*

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în REACH2 (pacienți adulți și adolescenți) au fost trombocitopenia, anemia, neutropenia, valori crescute ale alanin aminotransferazei și valori crescute ale aspartat aminotransferazei. Cel mai frecvent raportate reacții adverse la pacienții din populația de copii și adolescenți (adolescenți din REACH2 și pacienți copii și adolescenți din REACH4) au fost anemie, neutropenie, valori crescute ale alanin aminotransferazei, hipercolesterolemie și trombocitopenie.

Modificările hematologice de laborator identificate ca reacții adverse în REACH2 (pacienți adulți și adolescenți) și la populația de pacienți copii și adolescenți (REACH2 și REACH4) au inclus trombocitopenia (85,2% și 55,1%), anemia (75,0% și 70,8%) și neutropenia (65,1% și 70,0%). Anemia grad 3 a fost raportată la 47,7% dintre pacienți în REACH2 și la 45,8% dintre pacienții din populația de copii și adolescenți. Trombocitopenia grad 3 și 4 a fost raportată la 31,3%, respectiv la 47,7% dintre pacienți în REACH2 și la 14,6%, respectiv 22,4% dintre pacienții din populația de pacienți copii și adolescenți. Neutropenia grad 3 și 4 a fost raportată la 17,9%, respectiv 20,6% dintre pacienții din REACH2 și la 32,0%, respectiv 22,0% dintre pacienții din populația de pacienți copii și adolescenți.

Cele mai frecvente reacții adverse non‑hematologice în REACH2 (pacienți adulți și adolescenți) și la populația de pacienți copii și adolescenți (REACH2 și REACH4) au fost infecția cu citomegalovirus (CMV) (32,3% și 31,4%), sepsisul (25,4% și 9,8%) și infecțiile căilor urinare (17,9% și 9,8%), hipertensiune arterială (13,4% și 17,6%), respectiv greață (16,4% și 3,9%).

Cele mai frecvente anomalii non‑hematologice de laborator, identificate ca reacții adverse în REACH2 (pacienți adulți și adolescenți) și la populația de pacienți copii și adolescenți (REACH2 și REACH4), au fost valorile serice crescute ale alaninaminotransferazei (54,9% și 63,3%), valorile serice crescute ale aspartataminotransferazei (52,3% și 50,0%) și hipercolesterolemia (49,2% și 61,2%). Cele mai multe au fost de grad 1 și 2, totuși, a fost raportată creștere de grad 3 a alanin aminotransferazei la 17,6% dintre pacienții din REACH2 și 27,3% dintre pacienții din populația de copii și adolescenți.

Întreruperea administrării din cauza reacțiilor adverse, indiferent de etiologie, s‑a observat la 29,4% dintre pacienți în REACH2 și la 21,6% dintre pacienții din populația de pacienți copii și adolescenți.

*Boala GcG cronică*

Cel mai frecvent raportate reacții adverse în REACH3 (pacienți adulți și adolescenți) au fost anemia, hipercolesterolemia și valorile serice crescute ale aspartataminotransferazei. Cel mai frecvent raportate reacții adverse la pacienții din populația de copii și adolescenți (adolescenți din REACH3 și pacienți copii și adolescenți din REACH5) au fost neutropenie, hipercolesterolemie și valori crescute ale alanin aminotransferazei.

Modificările non‑hematologice de laborator, identificate ca reacții adverse în REACH3 (pacienți adulți și adolescenți) și la populația de pacienți copii și adolescenți (REACH3 și REACH5) au inclus anemia (68,6% și 49,1%), neutropenia (36,2% și 59,3%) și trombocitopenia (34,4% și 35,2%). Anemia grad 3 a fost raportată la 14,8% dintre pacienți în REACH3 și la 17,0% dintre pacienții din populația de pacienți copii și adolescenți. A fost raportată neutropenie grad 3 și 4 la 9,5%, respectiv la 6,7% dintre pacienți din REACH3 și la 17,3%, respectiv 11,1% dintre pacienții din populația de pacienți copii și adolescenți. Trombocitopenia de grad 3 și 4 a fost raportată la 5,9%, respectiv 10,7% dintre pacienții adulți și adolescenți din REACH3 și la 7,7%, respectiv 11,1% dintre pacienții din populația de pacienți copii și adolescenți.

Cele mai frecvente reacții adverse non‑hematologice în REACH3 (pacienți adulțiși adolescenți) și la populația de pacienți copii și adolescenți (REACH3 și REACH5) au fost hipertensiunea arterială (15,0% și 14,5%) și cefaleea (10,2% și 18,2%).

Cele mai frecvente modificări non‑hematologice de laborator, identificate ca reacții adverse în REACH3 (pacienți adulți și adolescenți) și la populația de pacienți copii și adolescenți (REACH3 și REACH5) au fost hipercolesterolemia (52,3% și 54,9%), valorile serice crescute ale aspartataminotransferazei (52,2% și 45,5%) și valorile serice crescute ale alaninaminotransferazei (43,1% și 50,9%). Cele mai multe au fost de grad 1 și 2, totuși, anomalii ale rezultatelor de laborator de grad 3, raportate la pacienții din populația de copii și adolescenți, au inclus valori crescute ale alanin aminotransferazei (14,9%) și valori crescute ale aspartat aminotransferazei (11,5%).

Întreruperea administrării din cauza reacțiilor adverse, indiferent de etiologie, s‑a observat la 18,1% dintre pacienți din REACH3 și la 14,5% dintre pacienții din populația de pacienți copii și adolescenți.

Listă sub formă a tabel a reacţiilor adverse

Siguranța Jakavi la pacienții cu bGcG acută a fost evaluată în studiul de fază 3, REACH2 și în studiul REACH4 de fază 2. REACH2 a inclus date de la 201 pacienți, cu vârsta de 12 ani și peste această vârstă, randomizați inițial pentru a li se administra Jakavi (n=152) și de la pacienți carora li s-a administrat Jakavi după trecerea acestora din brațul în care s‑a administrat cel mai bun tratament disponibil (n=49). Expunerea mediană pe care s‑au bazat categoriile de frecvență a reacțiilor la medicament a fost de 8,9 săptămâni (intervalul 0,3 până la 66,1 săptămâni). Dintre pacienții din populația de copii și adolescenți cu vârsta de 2 ani și sub această vârstă (6 pacienți din REACH2 și 45 pacienți din REACH4), expunerea mediană a fost de 16,7 săptămâni (interval de la 1,1 până la 48,9 săptămâni).

Siguranța Jakavi la pacienții cu bGcG cronică pacienți a fost evaluată în studiul de fază 3, REACH3, și în studiul REACH5, de fază 2. REACH3 a inclus date de la 226 pacienți, cu vârsta de 12 ani și peste această vârstă, randomizați inițial pentru a li se administra Jakavi (n=165) și de la pacienți tratati cu cel mai bun tratament disponibil si care cu schimbat tratamentul apoi cu Jakavi (n=61). Expunerea mediană pe care s‑au bazat categoriile de frecvență a reacțiilor la medicament a fost de 41,4 săptămâni (intervalul 0,7 până la 127,3 săptămâni). Dintre pacienții din populația de copii și adolescenți cu vârsta de 2 ani și sub această vârstă (10 pacienți din REACH3 și 45 pacienți din REACH5), expunerea mediană a fost de 57,1 săptămâni (interval de la 2,1 la 155,4 săptămâni).

În cadrul programului de studii clinice, gravitatea reacţiilor adverse a fost evaluată pe baza CTCAE, definindu-se grad 1 = uşoare, grad 2 = moderate, grad 3 = severe, grad 4= cu potenţial letal sau incapacitante, grad 5 = exitus.

Reacţiile adverse provenite din studiile clinice în bGcG acută și cronică (Tabelul 5) sunt enumerate în conformitate cu baza de date MedDRA pe aparate, sisteme şi organe. În cadrul fiecărei clase de aparate, sisteme şi organe, reacţiile adverse sunt enumerate în funcţie de frecvenţă, cu cele mai frecvente primele. Suplimentar, categoria de frecvenţă corespunzătoare pentru fiecare reacţie adversă se bazează pe următoarea convenţie: foarte frecvente (≥1/10); frecvente (≥1/100 şi <1/10); mai puţin frecvente (≥1/1 000 şi <1/100); rare (≥1/10 000 şi <1/1 000); foarte rare (<1/10 000); cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

**Tabelul 5 Categoria de frecvență a reacții adverse raportate în studiile clinice în bGcG**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **bGcG acută (REACH2)** | **bGcG acută (populație copii și adolescenți)** | **bGcG cronică (REACH3)** | **bGcG cronică (populație copii și adolescenți)** |
| **Reacție adversă** | **Categoria de frecvență** | **Categoria de frecvență** | **Categoria de frecvență** | **Categoria de frecvență** |
| **Infecţii şi infestări** |
| Infecții asociate cu CMV | Foarte frecvente | Foarte frecvente | Frecvente | Frecvente |
|  Grad ≥3 CTCAE3 | Foarte frecvente | Frecvente | Frevente | N/A5 |
| Sepsis | Foarte frecvente | Frecvente | - | -6 |
|  Grad ≥3 CTCAE4 | Foarte frecvente | Frecvente | - | -6 |
| Infecţii ale căilor urinare | Foarte frecvente | Frecvente | Frecvente | Frecvente |
|  Grad ≥3 CTCAE | Frecvente | Frecvente | Frecvente | Frecvente |
| Infecții cu virusul BK | -6 | -6 | Frecvente | Frecvente |
|  Grad ≥3 CTCAE | -6 | -6 | Mai puțin frecvente | N/A5 |
| **Tulburări hematologice şi limfatice** |
| Trombocitopenie1 | Foarte frecvente | Foarte frecvente | Foarte frecvente | Foarte frecvente |
|  Grad 3CTCAE | Foarte frecvente | Foarte frecvente | Frecvente | Frecvente |
|  Grad 4 CTCAE | Foarte frecvente | Foarte frecvente | Foarte frecvente | Foarte frecvente |
| Anemie1 | Foarte frecvente | Foarte frecvente | Foarte frecvente | Foarte frecvente |
|  Grad 3 CTCAE | Foarte frecvente | Foarte frecvente | Foarte frecvente | Foarte frecvente |
| Neutropenie1 | Foarte frecvente | Foarte frecvente | Foarte frecvente | Foarte frecvente |
|  Grad 3 CTCAE | Foarte frecvente | Foarte frecvente | Frecvente | Foarte frecvente |
|  Grad 4 CTCAE | Foarte frecvente | Foarte frecvente | Frecvente | Foarte frecvente |
| Pancitopenie1,2 | Foarte frecvente | Foarte frecvente | -6 | -6 |
| **Tulburări metabolice şi de nutriţie** |
| Hipercolesterolemie1 | Foarte frecvente | Foarte frecvente | Foarte frecvente | Foarte frecvente |
|  Grad 3 CTCAE | Frecvente | N/A5 | Frecvente | Frecvente |
|  Grad 4 CTCAE | Frecvente | N/A5 | Mai puțin frecvente | Frecvente |
| Creștere ponderală | -6 | -6 | Frecvente | Frecvente |
|  Grad ≥3 CTCAE | -6 | -6 | N/A5 | Frecvente |
| **Tulburări ale sistemului nervos** |
| Cefalee | Frecvente | Frecvente | Foarte frecvente | Foarte frecvente |
|  Grad ≥3 CTCAE | Mai puțin frecvente | N/A5 | Frecvente | Frecvente |
| **Tulburări vasculare** |
| Hipertensiune arterială | Foarte frecvente | Foarte frecvente | Foarte frecvente | Foarte frecvente |
|  Grad ≥3 CTCAE | Frecvente | Foarte frecvente | Frecvente | Frecvente |
| **Tulburări gastro-intestinale** |
| Concentrații plasmatice crescute ale lipazei1 | -6 | -6 | Foarte frecvente | Foarte frecvente |
|  Grad 3 CTCAE | -6 | -6 | Frecvente | Frecvente |
|  Grad 4 CTCAE | -6 | -6 | Mai puțin frecvente | Frecvente |
| Concentrații plasmatice crescute ale amilazei1 | -6 | -6 | Foarte frecvente | Foarte frecvente |
|  Grad 3 CTCAE | -6 | -6 | Frecvente | Frecvente |
|  Grad 4 CTCAE | -6 | -6 | Frecvente | N/A5 |
| Greață | Foarte frecvente | Frecvente | - | -6 |
|  Grad ≥3 CTCAE | Mai puțin frecvente | N/A5 | - | -6 |
| Constipație | - | -6 | Frecvente | Frecvente |
|  Grad ≥3 CTCAE | - | -6 | N/A5 | N/A5 |
| **Tulburări hepatobiliare** |
| Concentraţii plasmatice crescute ale alaninaminotransferazei1 | Foarte frecvente | Foarte frecvente | Foarte frecvente | Foarte frecvente |
|  Grad 3 CTCAE | Foarte frecvente | Foarte frecvente | Frecvente | Foarte frecvente |
|  Grad 4 CTCAE | Frecvente | N/A5 | Mai puțin frecvente | Frecvente |
| Concentraţii plasmatice crescute ale aspartataminotransferazei1 | Foarte frecvente | Foarte frecvente | Foarte frecvente | Foarte frecvente |
|  Grad 3 CTCAE | Frecvente | Frecvente | Frecvente | Foarte frecvente |
|  Grad 4 CTCAE | N/A5 | N/A5 | Mai puțin frecvente | N/A5 |
| **Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv** |
| Concentraţii plasmatice crescute ale fosfokinazei1 | -6 | -6 | Foarte frecvente | Foarte frecvente |
|  Grad 3 CTCAE | -6 | -6 | Frecvente | N/A5 |
|  Grad 4 CTCAE | -6 | -6 | Frecvente | N/A5 |
| **Tulburări renale şi ale căilor urinare** |
| Concentraţii plasmatice crescute ale creatininei1 | -6 | -6 | Foarte frecvente | Frecvente |
|  Grad 3 CTCAE | -6 | -6 | Frecvente | N/A5 |
|  Grad 4 CTCAE | -6 | -6 | N/A5 | N/A5 |
| 1 Frecvenţa se bazează pe modificările parametrilor de laborator, nou apărute sau agravate, comparativ cu situația inițială.2 Pancitopenia este definită ca valoare a hemoglobinei de <100 g/l, numărul trombocitelor <100x109/l și numărul neutrofilelor de <1,5x109/l (sau număr scăzut al leucocitelor grad 2 dacă numărul neutrofilelor lipsește), simultan în aceeași analiză de laborator.3 Criteriile terminologiei comune pentru reacţii adverse (CTCAE) versiunea 4.03.4 Grad ≥3 sepsis include 20 (10%) evenimente de grad 5 în REACH2. Nu au existat evenimente de grad 5 la copii și adolescenți.5 Nu este cazul: nu sunt raportate cazuri6 “-”: reacție adversa neidentificată în această indicație |

Descrierea reacţiilor adverse selectate

*Anemie*

În studiile de fază III privind bGcG acută (REACH2) și cronică (REACH3), anemia (toate gradele) a fost raportată la 75,0% și 68,6% dintre pacienți. Anemia de grad 3 CTCAE a fost raportată la 47,7%, respectiv 14,8% dintre pacienți. La pacienţii copii şi adolescenţi cu bGcG acută şi cronică, anemia (toate gradele) a fost raportată la 70,8% şi la 49,1% dintre pacienţi, gradul 3 CTCAE a fost raportat la 45,8%, respectiv 17,0% dintre pacienţi.

*Trombocitopenie*

În studiul de fază III privind bGcG acută (REACH2), trombocitopenia grad 3 și 4 a fost observată la 31,3%, respectiv 47,7% dintre pacienți. În studiul de fază 3 privind bGcG cronică (REACH3), trombocitopenia grad 3 și 4 a fost inferioară (5,9% și 10,7%) celei din bGcG acută. Frecvenţa trombocitopeniei de grad 3 (14,6%) şi 4 (22,4%) la pacienţii copii şi adolescenţi cu bGcG acută a fost mai mică decât în studiul REACH2. La pacienții copii și adolescenți cu bGcG cronică, trombocitopenia de grad 3 și 4 a fost mai mică (7,7% și 11,1%) decât la pacienții copii și adolescenți cu bGcG acută.

*Neutropenie*

În studiul de fază III privind bGcG acută (REACH2), neutropenia grad 3 și 4 a fost observată la 17,9%, respectiv 20,6% dintre pacienți. În studiul de fază III privind bGcG cronică (REACH3), neutropenia grad 3 și 4 a fost inferioară (9,5% și 6,7%) celei în bGcG acută. La copii şi adolescenţi, frecvenţa neutropeniei de grad 3 şi 4 a fost de 32,0%, respectiv 22,0% la pacienţii cu bGcG acută şi de 17,3%, respectiv 11,1% la pacienţii cu bGcG cronică.

*Hemoragie*

În perioada comparativă a studiului de fază III, privind indicația de bGcG acută (REACH2), au fost raportate evenimente hemoragice la 25,0%, respectiv 22,0% dintre pacienții din brațul în care s‑a administrat ruxolitinib, respectiv din brațul în care s‑a administrat cel mai bun tratament disponibil. Subgrupele de evenimente hemoragice au fost, în general, similare între brațele de tratament: echimoze (5,9% în brațul în care s‑a administrat ruxolitinib, față de 6,7% în brațul în care s‑a administrat cel mai bun tratament disponibil), evenimente gastrointestinale (9,2% față de 6,7%) și alte evenimente hemoragice (13,2% față de 10,7%). Evenimente de hemoragie intracraniană au fost raportate la 0,7% dintre pacienții din brațul în care s‑a administrat cel mai bun tratament disponibil și la niciun pacient din brațul în care s‑a administrat ruxolitinib. La pacienţii copii şi adolescenţi, frecvenţa evenimentelor hemoragice a fost de 23,5%. Evenimentele raportate la ≥5% dintre pacienţi au fost cistită hemoragică şi epistaxis (5,9% fiecare). Nu au fost raportate evenimente hemoragice intracraniene la copii şi adolescenţi.

În perioada comparativă a studiului de fază III, privind indicația de bGcG cronică (REACH3), au fost raportate evenimente hemoragice la 11,5%, respectiv la 14,6% dintre pacienții din brațul în care s‑a administrat ruxolitinib, respectiv din brațul în care s‑a administrat cel mai bun tratament disponibil. Subgrupele de evenimente care au constat în hemoragie au fost, în general, similare între brațele de tratament: echimoze (4,2% în brațul în care s‑a administrat ruxolitinib față de 2,5% în brațul în care s‑a administrat cel mai bun tratament disponibil), evenimente gastrointestinale (1,2% față de 3,2%) și alte evenimente hemoragice (6,7% față de 10,1%). La pacienţii copii şi adolescenţi, frecvenţa evenimentelor hemoragice a fost de 9,1%. Evenimentele raportate au fost epistaxis, hematochezie, hematom, hemoragie post-procedurală şi hemoragie cutanată (1,8% fiecare). Nu au fost raportate evenimente constând în hemoragie intracraniană la pacienții cu bGcG cronică.

*Infecţii*

În *perioada comparativă* a studiului de fază III pentru indicația de bGcG acută (REACH2), au fost raportate infecții ale tractului urinar la 9,9% (grad ≥3, 3,3%) dintre pacienții din brațul de tratament cu ruxolitinib, comparativ cu 10,7% (grad ≥3, 6,0%) dintre pacienții din brațul de tratament cu cel mai bun tratament disponibil. Au fost raportate infecții CMV la 28,3% (grad ≥3, 9,3%) dintre pacienții din brațul de tratament cu ruxolitinib, comparativ cu 24,0% (grad ≥3, 10,0%) dintre pacienții din brațul de tratament cu cel mai bun tratament disponibil. A fost raportat sepsis la 12,5% (grad ≥3, 11,1%) dintre pacienții din brațul de tratament cu ruxolitinib, comparativ cu 8,7% (grad ≥3, 6,0%) dintre pacienții în brațul de tratament cu cel mai bun tratament disponibil. A fost raportată infecție cu virusul BK numai în brațul de tratament în care s‑a administrat ruxolitinib, la 3 pacienți, un eveniment fiind de grad 3. În *perioada extinsă de urmărire* a pacienților tratați cu ruxolitinib, au fost raportate infecții ale tractului urinar la 17,9% (grad ≥3, 6,5%) și infecții CMV la 32,3% (grad ≥3, 11,4%) dintre pacienți. Infecția cu CMV, cu afectarea altor organe, a fost observată la foarte puțini pacienți; au fost raportate colită, enterită și infecție gastrointestinală asociate cu CMV de orice grad, la patru, doi, respectiv un pacient. Au fost raportate evenimente asociate cu sepsis, inclusiv șoc septic, de orice grad la 25,4% (grad ≥3, 21,9%) dintre pacienți. Infecțiile tractului urinar și evenimentele de sepsis au fost raportate cu o frecvență mai scăzută la pacienții copii și adolescenți cu bGcG acută (9,8% fiecare) comparativ cu pacienții copii şi adolescenţi. Infecţiile cu CMV au fost raportate la 31,4% dintre pacienţii copii şi adolescenţi (grad 3, 5,9%).

În *perioada comparativă a* studiului de fază III pentru bGcG cronică (REACH3), au fost raportate infecții ale tractului urinar la 8,5% (grad ≥3, 1,2%) dintre pacienții din brațul de tratament cu ruxolitinib, comparativ cu 6,3% (grad ≥3, 1,3%) dintre pacienții din brațul de tratament cu cel mai bun tratament disponibil. A fost raportată infecție cu virusul BK la 5,5% (grad ≥3, 0,6%) dintre pacienții din brațul de tratament cu ruxolitinib, comparativ cu 1,3% dintre pacienții din brațul de tratament cu cel mai bun tratament disponibil. Au fost raportate infecții cu CMV la 9,1% (grad ≥3, 1,8%) dintre pacienții din brațul de tratament cu ruxolitinib, comparativ cu 10,8% (grad ≥3, 1,9%) dintre pacienții din brațul de tratament cu cel mai bun tratament disponibil. A fost raportat sepsis la 2,4% (grad ≥3, 2,4%) dintre pacienții din brațul de tratament cu ruxolitinib, comparativ cu 6,3% (grad ≥3, 5,7%) în brațul de tratament cu cel mai bun tratament disponibil . În *perioada extinsă de urmărire* a pacienților tratați cu ruxolitinib, au fost raportate infecții ale tractului urinar și infecții cu virusul BK la 9,3% (grad ≥3, 1,3%), respectiv 4,9% (grad ≥3, 0,4%) dintre pacienți. Au fost raportate infecții CMV și sepsis la 8,8% (grad ≥3, 1,3%) și 3,5% (grad ≥3, 3,5%) dintre pacienți. La pacienţii copii şi adolescenţi cu bGcG cronică, infecţiile tractului urinar au fost raportate la 5,5% (gradul 3, 1,8%) dintre pacienţi, iar infecţia cu virusul BK a fost raportată la 1,8% (fără grad ≥3) de pacienți. Infecțiile cu CMV au apărut la 7,3% (fără grad ≥3) dintre pacienți.

*Concentrații crescute ale lipazei*

În *perioada comparativă* a studiului fază III, pentru indicația de bGcG acută (REACH2), au fost raportate valori crescute nou apărute sau agravate ale lipazei la 19,7% dintre pacienții din brațul de tratament cu ruxolitinib, comparativ cu 12,5% dintre pacienții din brațul de tratament cu cel mai bun tratament disponibil; au fost observate creșteri similare de grad 3 (3,1% față de 5,1%) și grad 4 (0% față de 0,8%). Pe durata urmăririi extinse a pacienților tratați cu ruxolitinib, au fost raportate valori crescute ale lipazei la 32,2% dintre pacienți; valori de grad 3 și 4 au fost raportate la 8,7%, respectiv 2,2% dintre pacienți. Au fost raportate valori crescute ale lipazei la 20,4% dintre pacienţii copii şi adolescenţi (gradele 3 şi 4: 8,5% şi, respectiv, 4,1%).

În *perioada comparativă* a studiului fază III, pentru indicația de bGcG cronică (REACH3), au fost raportate valori crescute nou apărute sau agravate ale lipazei la 32,1% dintre pacienții din brațul de tratament cu ruxolitinib, comparativ cu 23,5% dintre pacienții din brațul de tratament cu cel mai bun tratament disponibil; au fost observate creșteri similare de grad 3 (10,6% față de 6,2%) și grad 4 (0,6% față de 0%). Pe durata extinsă a urmăririi pacienților tratați cu ruxolitinib, au fost raportate valori crescute ale lipazei la 35,9% dintre pacienți; au fost observate valori de grad 3 și 4 la 9,5%, respectiv 0,4% dintre pacienți. Au fost raportate valori crescute ale lipazei cu o frecvenţă mai mică (20,4%, grad 3 şi 4:3,8% şi, respectiv, 1,9%) la pacienţii copii şi adolescenţi.

Copii și adolescenți

A fost analizat din punct de vedere al siguranței un total de 106 pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 și sub 18 ani, cu bGcG: 51 pacienți (45 pacienți în REACH4 și 6 pacienți în REACH2) în studiile privind bGcG acută și 55 pacienți (45 pacienți în REACH5 și 10 pacienți în REACH3) în studiile privind bGcG cronică. Profilul de siguranță observat la pacienții copii și adolescenți care au administrat tratament cu ruxolitinib a fost similar celui observat la pacienții adulți.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](file:///C%3A/Users/lupuca1/AppData/Local/Microsoft/Windows/INetCache/Content.Outlook/KU1971FF/httpswww.ema.europa.eudocumentstemplate-formqrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Supradozaj**

Nu se cunoaşte antidotul pentru supradoza cu Jakavi. Au fost administrate doze unice de până la 200 mg cu un nivel acceptabil de tolerabilitate acută. Dozele repetate, mai mari decât doza recomandată, sunt asociate cu mielosupresie crescută, inclusiv leucopenie, anemie şi trombocitopenie. Trebuie administrat tratamentul adecvat de susţinere a funcţiilor vitale.

Nu se aşteaptă ca hemodializa să crească eliminarea ruxolitinib.

**5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

**5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antineoplazice, inhibitori ai protein kinazelor, codul ATC: L01EJ01

Mecanism de acţiune

Ruxolitinib este un inhibitor selectiv al JAK kinazelor (JAK), JAK1 şi JAK2 (valori IC50 de 3,3 nM şi 2,8 nM pentru enzimele JAK1, respectiv JAK2). Acestea mediază semnalizarea unui număr de citokine şi factori de creştere care sunt importanţi în hematopoieză şi funcţia sistemului imun.

Ruxolitinib inhibă semnalizarea JAK-STAT şi proliferarea celulară în cazul modelelor celulare dependente de citokine ale neoplaziilor hematologice, ca şi proliferarea celulelor Ba/F3 devenite independente de citokine prin expresia proteinei mutante JAK2V617F, cu valori IC50 variind între 80 până la 320 nM.

Calea de semnalizare JAK-STAT joacă un rol în reglarea dezvoltării, proliferării și activării câtorva tipuri de celule ale sistemului imunitar, importante pentru patogeneza bGcG.

Efecte farmacodinamice

În cadrul unui studiu minuţios privind intervalul QT la subiecţii sănătoşi, nu a existat nicio indicaţie a existenţei vreunui efect de prelungire QT/QTc a ruxolitinib administrat în doze unice de până la doza supraterapeutică de 200 mg, evidenţiind faptul că ruxolitinib nu are niciun efect asupra repolarizării cardiace.

Eficacitate şi siguranţă clinică

Două studii randomizate, multicentrice, deschise, de fază III, au investigat Jakavi la pacienți cu vârsta de 12 ani și peste această vârstă, cu bGcG acută (REACH2) și bGcG cronică (REACH3), după transplant hematopoietic alogen cu celule stem (alloSCT) și răspuns insuficient la terapii cu corticosteroizi și/sau alte terapii sistemice. Doza inițială de Jakavi a fost de 10 mg, de două ori pe zi.

*Boala acută grefă-contra-gazdă*

În REACH2, 309 pacienți cu bGcG acută, de grad II până la IV, refractară la corticosteroizi, au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a administra Jakavi sau cel mai bun tratament disponibil. Pacienții au fost stratificați în funcție de severitatea bGcG acute la momentul randomizării. Lipsa de răspuns la tratamentul cu corticosteroizi a fost definită ca prezența progresiei după minimum 3 zile, nu a fost obținut niciun răspuns după 7 zile sau eșec la scăderea graduală a dozei de corticosteroizi.

Cel mai bun tratament disponibil a fost selectat de investigator în funcție de fiecare pacient și a inclus globulină antitimocite (ATG), fotofereză extracorporeală (FE), celule stromale mezenchimale (MSC), metotrexat în doză mică (MTX), micofenolat mofetil (MMF), inhibitori mTOR (everolimus sau sirolimus), etanercept sau infliximab.

Pe lângă Jakavi sau cel mai bun tratament disponibil, s-a permis ca pacienții să beneficieze de asistență standard de susținere post-transplant alogen cu celule stem, inclusiv antiinfecțioase și transfuzii. Ruxolitinib a fost adăugat la utilizarea continuă de corticosteroizi și/sau inhibitori de calcineurină (ICN), cum sunt ciclosporină sau tacrolimus și/sau terapii cu corticosteroizi cu administrare topică sau inhalatorie, conform protocoalelor locale.

Pacienții cărora li s‑a administrat tratament sistemic anterior, altul decât corticosteroizi și ICN pentru bGcG acută, au fost eligibili pentru a fi incluși în studiu. Pe lângă corticosteroizi și ICN, s‑a permis continuarea administrării sistemice a medicamentului utilizat prealabil pentru bGcG numai dacă a fost utilizat pentru profilaxia bGcG acută (și anume, a fost început înainte de diagnosticarea bGcG acută), conform practicii medicale comune.

Pacienții cărora li s‑a administrat cel mai bun tratament disponibil au putut trece la tratamentul cu ruxolitinib după ziua 28 dacă au îndeplinit criteriile următoare:

* nu au obținut răspuns conform definiției din criteriul principal de evaluare (răspuns complet [RC] sau răspuns parțial [RP]) în ziua 28; RG
* au pierdut ulterior răspunsul și au îndeplinit criteriile pentru progresie, răspuns mixt sau absența răspunsului, necesitând tratament sistemic de imunosupresie pentru bGcG acută și
* nu au prezentat semne/simptome ale bGcG cronice.

Scăderea dozei de Jakavi a fost permisă după vizita din ziua 56 la pacienții care au prezentat răspuns la tratament.

Caracteristicile inițiale demografice și ale bolii au fost echilibrate între cele două brațe de tratament. Vârsta mediană a fost 54 ani (interval între 12 și 73 ani). Studiul a inclus 2,9% pacienți adolescenți, 59,2% pacienți de sex masculin și 68,9% pacienți de rasă caucaziană. Majoritatea pacienților înrolați în studiu au prezentat boală malignă secundară.

Severitatea bGcG acută a fost de grad II la 34% și 34%, grad III la 46% și 47% și grad IV la 20% și 19% dintre pacienții din brațele de tratament în care s‑a administrat Jakavi, respectiv cel mai bun tratament disponibil.

Motivele pentru răspunsul insuficient al pacienților la corticosteroizi în brațele de tratament Jakavi și cel mai bun tratament disponibil au fost: i) neobținerea unui răspuns după 7 zile de tratament cu corticosteroizi (46,8%, respectiv 40,6%), ii) lipsa scăderii graduale a dozei de corticosteroizi (30,5%, respectiv 31,6%) sau iii) progresia bolii după 3 zile de tratament (22,7%, respectiv 27,7%).

Dintre toți pacienții, organele cel mai frecvent implicate în bGcG acută au fost pielea (54,0%) și tractul gastrointestinal inferior (68,3%). Un număr mai mare de pacienți din brațul de tratament în care s‑a administrat Jakavi a prezentat bGcG acută care a implicat pielea (60,4%) și ficatul (23,4%), comparativ cu brațul în care s‑a administrat cel mai bun tratament disponibil (piele: 47,7% și ficat: 16,1%).

Terapiile sistemice prealabile utilizate cel mai frecventpentru bGcG acută au fost corticosteroizii+ICN (49,4% în brațul Jakavi și 49,0% în brațul în care s‑a administrat cel mai bun tratament disponibil ).

Criteriul principal de evaluare a fost rata de răspuns generală (RRG) în ziua 28, definită ca proporția de pacienți din fiecare braț de tratament cu răspuns complet (RC) sau răspuns parțial (RP), fără necesitatea administrării de terapii sistemice suplimentare pentru o progresie anterioară, răspuns mixt sau absența răspunsului, pe baza evaluării investigatorului, după criteriile stabilite de Harris et al. (2016).

Criteriul secundar cheie de evaluare a fost procentajul de pacienți care au obținut RC sau RP în ziua 28 și au menținut un RC sau RP până în ziua 56.

În REACH2 s-a atins criteriul principal de evaluare. RRG în ziua 28 de tratament a fost mai mare în brațul de tratament cu Jakavi (62,3%), comparativ cu brațul în care s‑a administrat cel mai bun tratament disponibil (39,4%). A existat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic între brațele de tratament (test stratificat Cochrane-Mantel-Haenszel p<0,0001, bilateral, RG: 2,64; IÎ 95%: 1,65, 4,22).

De asemenea, a existat un procentaj mai mare de pacienți cu răspuns complet în brațul de tratament cu Jakavi (34,4%), comparativ cu brațul în care s‑a administrat cel mai bun tratament disponibil (19,4%).

RRG în ziua 28 a fost de 76% pentru boala GcG grad II, 56% pentru bGcG grad III și 53% pentru bGcG grad IV în brațul Jakavi și 51% pentru bGcG grad II, 38% pentru bGcG grad III și 23% pentru bGcG grad IV în brațul în care s‑a administrat cel mai bun tratament disponibil.

În rândul pacienților care nu au prezentat răspuns în ziua 28, în brațele de tratament cu Jakavi și brațul în care s‑a administrat cel mai bun tratament disponibil, 2,6%, respectiv 8,4%, au prezentat progresia bolii.

Rezultatele generale sunt prezentate în Tabelul 6.

**Tabelul 6 Rata generală de răspuns în ziua 28 în studiul REACH2**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Jakavi****N=154** | **Cel mai bun tratament disponibil****N=155** |
|  | **n (%)** | **IÎ 95%** | **n (%)** | **IÎ 95%** |
| Răspuns general | 96 (62,3) | 54,2, 70,0 | 61 (39,4) | 31,6, 47,5 |
| RG (IÎ 95%) | 2,64 (1,65, 4,22) |
| valoare p (bilateral) | p <0,0001 |
| Răspuns complet | 53 (34,4) | 30 (19,4) |
| Răspuns parțial | 43 (27,9) | 31 (20,0) |

În studiul s-a atins criteriul secundar cheie stabilit în protocol, pe baza analizei primare a datelor. RRG durabilă în ziua 56 a fost 39,6% (IÎ 95%: 31,8, 47,8) în brațul de tratament cu Jakavi și de 21,9% (IÎ 95%: 15,7, 29,3) în brațul în care s‑a administrat cel mai bun tratament disponibil. A existat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic între cele două brațe de tratament (RG: 2,38; IÎ 95%: 1,43, 3,94; p=0,0007). Procentajul de pacienți cu un RC a fost de 26,6% în brațul de tratament cu Jakavi, comparativ cu 16,1% în brațul de tratament în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil. Per total, 49 pacienți (31,6%) care au fost initial randomizați în brațul de tratament în care s‑a administrat cel mai bun tratament disponibil au trecut în brațul în care s-a administrat Jakavi.

*Boala cronică grefă‑contra‑gazdă*

În REACH3, 329 pacienți cu bGcG cronică, moderată sau severă, refractară la corticosteroizi, au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra Jakavi sau cel mai bun tratament disponibil. Pacienții au fost stratificați în funcție de severitatea bGcG cronică la momentul randomizării. Statusul de refractar la corticosteroizi a fost stabilit atunci când pacienții nu au obținut răspuns după 7 zile, au prezentat persistența bolii timp de 4 săptămâni sau scăderea graduală dozei de corticosteroizi a eșuat de două ori.

Cel mai bun tratament disponibil a fost selectat de investigator în funcție de fiecare pacient și a inclus fotofereză extracorporeală (EF), metotrexat în doză mică (MTX), micofenolat mofetil (MMF), inhibitori mTOR (everolimus sau sirolimus), infliximab, rituximab, pentostatin, imatinib sau ibrutinib.

Pe lângă Jakavi sau cel mai bun tratament disponibil, s-a permis ca pacienții să beneficieze de asistență standard de susținere post-transplant alogen cu celule stem, inclusiv tratamente antiinfecțioase și transfuzii. A fost permisă continuarea utilizării corticosteroizilor și ICN, cum sunt ciclosporină sau tacrolimus, și a terapiilor cu corticosteroizi cu administrare topică sau inhalatorie, conform protocoalelor locale.

Pacienții cărora li s‑a administrat tratament sistemic anterior, altul decât corticosteroizi și /sau ICN pentru bGcG cronică, au fost eligibili pentru a fi incluși în studiu. Pe lângă corticosteroizi și ICN, s‑a permis continuarea administrării sistemice a medicamentului utilizat prealabil pentru bGcG cronică numai dacă a fost utilizat pentru profilaxia bGcG cronice (și anume, a fost început înainte de diagnosticarea bGcG cronice), conform practicii medicale comune.

Pacienții cărora li s‑a administrat cel mai bun tratament disponibil au putut trece la tratament cu ruxolitinib în ziua 169 și ulterior din cauza progresiei bolii, răspunsului mixt sau răspunsului nemodificat, toxicității celui mai bun tratament disponibil sau puseelor de bGcG cronică.

Nu se cunoaște eficacitatea la pacienții care au trecut de la bGcG acută activă la bGcG cronică, fără scăderea dozei de corticosteroizi și orice terapie sistemică. Nu se cunoaște eficacitatea în bGcG acută sau cronică, după transferul de limfocite de la donator (LdD) și nici la pacienți care nu au tolerat tratamentul cu steroizi.

A fost permisă scăderea dozei de Jakavi după vizita din ziua 169.

Caracteristicile inițiale demografice și ale bolii au fost echilibrate între cele două brațe de tratament. Vârsta mediană a fost 49 ani (interval între 12 și 76 ani). Studiul a inclus 3,6% pacienți adolescenți, 61,1% pacienți de sex masculin și 75,4% pacienți de rasă caucaziană. Majoritatea pacienților înrolați în studiu au prezentat boală malignă secundară.

Severitatea la momentul diagnosticării bGcG cronice refractare la corticosteroizi a fost echilibrată între cele două brațe de tratament, cu 41% și 45% moderată, și 59% și 55% severă, în brațele cu tratament cu Jakavi și, respectiv, cu cel mai bun tratament disponibil.

Răspunsul insuficient al pacienților la corticosteroizi în brațele de tratament cu Jakavi și cel mai bun tratament disponibil a fost caracterizat de i) absența răspunsului sau progresiei bolii după tratamentul cu corticosteroizi timp de minimum 7 zile, la o doză echivalentă de prednison de 1 mg/kg/zi (37,6%, respectiv 44,5%), ii) persistența bolii după 4 săptămâni la doza de 0,5 mg/kg/ zi (35,2% și 25,6%) sau iii) dependență de corticosteriod (27,3%, respectiv 29,9%).

Dintre toți pacienții, 73% și 45% au prezentat implicare a pielii și plămânilor în brațul de tratament în care s-a administrat Jakavi, comparativ cu 69% și 41% în brațul de tratament în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil.

Terapiile sistemice cel mai frecvent utilizate în prealabil pentru bGcG cronică au fost corticosteroizi în monoterapie (43% în brațul de tratament în care s-a administrat Jakavi și 49% în brațul de tratament în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil) și corticosteroizi+ICN (41% pacienți în brațul de tratament în care s-a administrat Jakavi și 42% în brațul de tratament în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil).

Obiectivul final principal a fost RRG în ziua 169, definită ca proportia pacienților din fiecare braț de tratament, cu RC sau RP, fără necesitatea administrării de terapii sistemice suplimentare pentru o progresie anterioară, răspuns mixt sau absența răspunsului, pe baza evaluării investigatorului conform criteriilor Institutelor Naționale de Sănătate (INS).

Un criteriul final secundar cheie a fost supraviețuirea fără eșec (SFE), un criteriu timp până la apariția unui eveniment de tip compus, incluzând primul eveniment care a avut loc dintre: i) recidivă sau recurență a bolii existente sau deces din cauza bolii existente, ii) mortalitate fără legătură cu recidiva sau iii) adăugarea sau inițierea unei alte terapii sistemice pentru bGcG cronică.

În REACH3 s-a atins criteriul principal de evaluare. La data analizei primare (data centralizării datelor: 8 mai 2020), RRG în săptămâna 24 a fost superioară în brațul de tratament în care s-a administrat Jakavi (49,7%), comparativ cu brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil (25,6%). A existat o diferență statistic semnificativă între brațele de tratament (test unilateral stratificat Cochrane-Mantel-Haenszel p<0,0001, bilateral, RO: 2,99; ÎI 95%: 1,86, 4,80). Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 7.

În rândul nerespondenților, în ziua 169 în brațele de tratament cu Jakavi și cel mai bun tratament disponibil, 2,4%, respectiv 12,8% au prezentat progresia bolii.

**Tabelul 7 Rata generală de răspuns în ziua 169 în REACH3**

|  | **Jakavi****N=165** | **Cel mai bun tratament disponibil****N=164** |
| --- | --- | --- |
|  | **n (%)** | **ÎI 95%** | **n (%)** | **ÎI 95%** |
| Răspuns general | 82 (49,7) | 41,8, 57,6 | 42 (25,6) | 19,1, 33,0 |
| RG (ÎI 95%) | 2,99 (1,86, 4,80) |
| Valoare p (bilateral) | p<0,0001 |
| Răspuns complet | 11 (6,7) | 5 (3,0) |
| Răspuns parțial | 71 (43,0) | 37 (22,6) |

Criteriul final secundar cheie, SFE, a demonstrat o scădere a riscului, semnificativă din punct de vedere statistic, de 63%, asociată cu Jakavi față de cel mai bun tratament disponibil (RR: 0,370; IÎ 95%: 0,268, 0,510*,* p<0,0001). La 6 luni, majoritatea evenimentelor SFE au fost „adăugarea sau inițierea unei alte terapii sistemice pentru bGcG” (probabilitatea de apariție a evenimentului a fost de 13,4% față de 48,5% pentru brațul în care s‑a administrat Jakavi, respectiv brațul în care s‑a administrat cel mai bun tratament disponibil. Rezultatele pentru „recidivă a bolii existente” și mortalitate fără recidivă (MFR) au fost 2,46% față de 2,57% și 9,19% față de 4,46% pentru brațul în care s‑a administrat Jakavi, respectiv brațul în care s‑a administrat cel mai bun tratament disponibil. Nu a fost observată nicio diferență de incidențe cumulate între brațele de tratament atunci când accentual s‑a pus numai pe mortalitatea fără recidivă.

Copii şi adolescenţi

La pacienții adolescenți cu bGcG cu vârsta de peste 2 ani, datele de eficacitate și siguranța se bazează pe cele observate în studiile de fază 3, REACH 2 și REACH 3 și din studiile deschise, cu braț unic de tratament, de fază 2, REACH4 și REACH5 (vezi pct. 4.2 pentru informaţii privind utilizarea la copii şi adolescenţi). Design-ul studiului cu braț unic de tratament nu izolează contribuția ruxolitinib la eficacitatea generală.

*Boala acută grefă-contra-gazdă*

În studiul REACH4, 45 pacienți copii și adolescenți cu bGcG acută, de gradul II până la IV, au fost tratați cu Jakavi și corticosteroizi +/- ICN pentru a evalua siguranța, eficacitatea și farmacocinetica Jakavi. Pacienții au fost înrolați în 4 grupe în funcție de vârstă (Grupa 1 [≥12 ani până la <18 ani, N=18], Grupa 2 [≥6 ani până la <12 ani, N=12], Grupa 3 [≥2 ani la <6 ani, N=15] și Grupa 4 [≥28 zile la <2 ani, N=0]). Dozele testate au fost de 10 mg de două ori pe zi pentru Grupa 1, 5 mg de două ori pe zi pentru Grupa 2 și 4 mg/m2 de două ori pe zi pentru Grupa 3, iar pacienții au fost tratați timp de 24 săptămâni sau până la întreruperea tratamentului. Jakavi a fost administrat fie sub formă de comprimat de 5 mg, fie sub formă de capsulă/soluţie orală la copii şi adolescenţi <12 ani.

Pacienţii au fost înrolaţi fie cu status de boală refractară la administrarea de steroizi, fie fără tratament anterior. Pacienţii au fost consideraţi refractari la administrarea de steroizi conform criteriilor instituţionale sau deciziei medicului în cazul în care criteriile instituţionale nu au fost disponibile și nu li s-a administrat anterior mai mult de un tratament sistemic anterior suplimentar pentru bGcG acută în plus față de corticosteroizi. Pacienții au fost considerați fără tratament dacă nu li s-a administrat anterior niciun tratament sistemic pentru bGcG acută (cu excepţia unui tratament cu corticosteroizi, sistemic, anterior, administrat cu maximum 72 ore înainte, și anume metilprednisolon sau echivalent, după debutul bGcG acute). Pe lângă Jakavi, pacienţii au fost trataţi cu corticosteroizi sistemici şi/sau ICN (ciclosporină sau tacrolimus), iar terapiile topice cu corticosteroizi au fost, de asemenea, permise conform ghidurilor instituţionale. În studiul REACH4, 40 pacienţi (88,9%) au administrat concomitent ICN. Pacienţilor li s-ar fi putut administra, de asemenea, tratament de susţinere standard pentru transplantul de celule stem alogene, inclusiv medicamente antiinfecţioase şi suport pentru transfuzii. Administrarea Jakavi urma să fie întreruptă în cazul lipsei răspunsului la tratamentul bGcG acută în ziua 28.

Scăderea treptată a Jakavi a fost permisă după vizita din ziua 56.

Pacienții de sex masculin și feminin au reprezentat 62,2% (n=28), respectiv 37,8% (n=17) dintre pacienți. În general, 27 pacienţi (60,0%) au avut afecţiuni maligne subiacente, cel mai frecvent leucemie (26 pacienţi, 57,8%). Dintre cei 45 copii şi adolescenţi înrolaţi în studiul REACH4, 13 (28,9%) au prezentat bGcG acută, fără tratament anterior, şi 32 (71,1%) au prezentat bGcG acută refractară la corticosteroizi. La momentul iniţial, 64,4% dintre pacienți au prezentat bGcG acută de gradul II, 26,7% au prezentat bGcG acută de gradul III și 8,9% au prezentat bGcG acută de gradul IV.

Rata globală de răspuns (RGR) în ziua 28 (criteriul final principal de eficacitate) în REACH4 a fost de 84,4% (IÎ 90%: 72,8, 92,5) la toţi pacienţii, cu RC la 48,9% dintre pacienţi şi RP la 35,6% dintre pacienţi. În ceea ce priveşte statusul pre-tratament, RGR în ziua 28 a fost de 90,6% la pacienţii refractari la steroizi (SR).

Rata RGR durabilă în ziua 56 (criteriu final secundar cheie) măsurată prin proporția de pacienți care au obținut RC sau RP în ziua 28 și au menținut RC sau RP în ziua 56) a fost de 66,7% la toţi pacienţii cu REACH4, și de 68,8% la pacienţii cu SR.

*Boala cronică grefă-contra-gazdă*

În studiul REACH5, 45 copii și adolescenți cu bGcG cronică, moderată sau severă, au fost tratați cu Jakavi și corticosteroizi +/- ICN pentru a evalua siguranța, eficacitatea și farmacocinetica Jakavi. Pacienții au fost înrolați în 4 grupe în funcție de vârstă (Grupa 1 [≥12 ani până la <18 ani, N=22], Grupa 2 [≥6 ani până la <12 ani, N=16], Grupa 3 [≥2 ani la <6 ani, N=7] și Grupa 4 [≥28 zile la <2 ani, N=0]). Dozele testate au fost de 10 mg de două ori pe zi pentru Grupa 1, 5 mg de două ori pe zi pentru Grupa 2 și 4 mg/m2 de două ori pe zi pentru Grupa 3, iar pacienţii au fost trataţi timp de 39 cicluri/156 săptămâni sau până la întreruperea tratamentului. Jakavi a fost administrat fie sub formă de comprimat de 5 mg, fie sub formă de soluție orală la copii și adolescenți <12 ani.

Pacienţii au fost înrolaţi fie cu status de boală refractară la steroizi, fie fără tratament anterior. Pacienţii au fost consideraţi refractari la steroizi conform criteriilor instituţionale sau deciziei medicului în cazul în care criteriile instituţionale nu au fost disponibile şi nu li s-a administrat anterior tratament sistemic suplimentar pentru bGcG cronică în plus față de corticosteroizi. Pacienții au fost considerați fără tratament anterior dacă nu li s-au administrat anterior niciun tratament sistemic pentru bGcG acută (cu excepţia unui tratament cu corticosteroizi, sistemic, anterior, administrat cu maximum 72 ore înainte, și anume metilprednisolon sau echivalent, după debutul bGcG cronice). În plus față de Jakavi, pacienții au continuat să utilizeze corticosteroizi sistemici și/sau ICN (ciclosporină sau tacrolimus) și terapii topice cu corticosteroizi au fost, de asemenea, permise conform ghidurilor instituționale. În studiul REACH5, 23 pacienţi (51,1%) au primit concomitent ICN. Pacienţilor li s-ar fi putut administra, de asemenea, tratament de susţinere standard pentru transplantul de celule stem alogene, inclusiv antibiotice şi transfuzii. Tratamentul cu Jakavi trebuie întrerupt în cazul lipsei răspunsului la tratamentul cronic cu BGcG în ziua 169.

Scăderea treptată a Jakavi a fost permisă după vizita din ziua 169.

Pacienții de sex masculin și feminin au reprezentat 64,4% (n=29), respectiv 35,6% (n=16) dintre pacienți, cu 30 pacienți (66,7%) cu antecedente de afecțiuni maligne subiacente, anterior transplantului, cel mai frecvent leucemie (27 pacienți, 60%).

Dintre cei 45 copii şi adolescenţi înrolaţi în studiul REACH5, 17 (37,8%) au fost pacienţi cu bGcG cronică, netrataţi anterior şi 28 (62,2%) au fost pacienţi cu bGcG cronică și SR. Boala a fost severă la 62,2% dintre pacienţi şi moderată la 37,8% dintre pacienţi. Treizeci şi unu (68,9%) pacienţi au prezentat afectare cutanată, optsprezece (40%) au prezentat afectare bucală, iar paisprezece (31,1%) au prezentat afectare pulmonară.

RGR în ziua 169 (criteriul final principal de eficacitate) a fost 40% (IÎ 90%: 27,7, 53,3) la toți pacienții copii și adolescenți din REACH5,și 39,3% la pacienții SR.

**5.2 Proprietăţi farmacocinetice**

Absorbţie

Ruxolitinib este un compus care aparţine clasei 1 din Sistemul de Clasificare Biofarmaceutică (SCPF), cu caracteristici de permeabilitate ridicată, solubilitate ridicată şi dizolvare rapidă. În studiile clinice, ruxolitinib este absorbit rapid după administrarea pe cale orală, cu concentraţia plasmatică maximă (Cmax) atinsă în aproximativ 1 oră de la administrarea dozei. Pe baza unui studiu al echilibrului masei efectuat la om, absorbţia orală a ruxolitinib, sub formă de ruxolitinib sau de metaboliţi formaţi în timpul primului pasaj, este de 95% sau mai mare. Valoarea medie a Cmax a ruxolitinib şi expunerea totală (ASC) au crescut proporţional cu doza la administrarea unei doze unice între 5 până la 200 mg. Nu a existat nicio modificare relevantă din punct de vedere clinic în farmacocinetica ruxolitinib la administrarea unei mese cu conţinut ridicat de lipide. Cmax medie a scăzut moderat (24%) în timp ce ASC medie a rămas aproximativ nemodificată (creştere 4%) la administrarea dozei împreună cu o masă cu conţinut ridicat de lipide.

Distribuţie

Volumul mediu de distribuţie la starea de echilibru este de aproximativ 67,5 litri la pacienţii adolescenţi şi adulţi cu bGcG acută şi 60,9 litri la pacienţii adolescenţi şi adulţi cu bGcG cronică. Volumul mediu de distribuţie la starea de echilibru este de aproximativ 30 litri la pacienţii copii şi adolescenţi cu bGcG acută sau cronică şi cu o suprafaţă corporală (SC) sub 1 m2. La concentraţiile relevante din punct de vedere clinic ale ruxolitinib, legarea la proteinele plasmatice *in vitro* este de aproximativ 97%, în cea mai mare parte legându-se de albumină. Un studiu efectuat prin autoradiografia întregului corp la şobolan a evidenţiat faptul că ruxolitinib nu trece de bariera heato-encefalică.

Metabolizare

Ruxolitinib este metabolizat, în principal, de izoenzima CYP3A4 (>50%), cu o contribuţie suplimentară de la izoenzima CYP2C9. Compusul primar este entitatea predominantă în plasma umană, reprezentând aproximativ 60% din materialul aferent medicamentului aflat în circulaţie. Doi metaboliţi majori şi activi sunt prezenţi în plasmă, reprezentând 25% şi 11% din ASC a compusului primar. Aceşti metaboliţi deţin între o jumătate şi o cincime din activitatea farmacologică aferentă JAK primar. Suma totală a tuturor metaboliţilor activi contribuie la 18% din farmacodinamica totală a ruxolitinib. La concentraţii relevante din punct de vedere clinic, ruxolitinib nu inhibă izoenzimele CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 sau CYP3A4 şi nu este un inductor potent al CYP1A2, CYP2B6 sau CYP3A4 pe baza studiilor efectuate *in vitro*. *In vitro*, datele indică faptul că ruxolitinib poate inhiba P‑gp şi BCRP.

Eliminare

Ruxolitinib este eliminat, în principal, prin metabolizare. Timpul mediu de înjumătăţire plasmatică a ruxolitinib este de aproximativ 3 ore. În urma administrării unei doze unice orale de ruxolitinib marcat cu [14C] la subiecţi adulţi sănătoşi, eliminarea a avut loc, în principal, prin metabolizare, 74% din radioactivitate eliminându-se prin urină, iar 22% prin materiile fecale. Medicamentul părinte nemodificat a reprezentat mai puţin de 1% din radioactivitatea totală eliminată.

Liniaritate/Non-liniaritate

Proporţionalitatea dozei a fost demonstrată în cadrul studiilor cu doză unică şi multiplă.

Grupe speciale de pacienţi

*Efectele vârstei, sexului sau rasei*

Pe baza studiilor efectuate la subiecţii sănătoşi, nu au fost observate diferenţe relevante privind farmacocinetica ruxolitinib cu privire la sex şi rasă.

Nu a existat nicio relație aparentă între clearance‑ul oral și sexul, vârsta sau rasa pacienților, pe baza unei evaluări populaționale farmacocinetice la pacienții cu bGcG.

*Copii şi adolescenţi*

Similar pacienților adulți cu bGcG, ruxolitinib a fost absorbit rapid după administrarea orală la pacienții copii și adolescenți cu bGcG. La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 şi 11 ani, administrarea dozei de 5 mg de două ori pe zi, a determinat o expunere comparabilă cu cea obținută la o doză de 10 mg de două ori pe zi la adolescenți și adulți cu bGcG acută și cronică, confirmând ipoteza de extrapolare a dozelor bazată pe corelarea expunerii. La copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani, cu bGcG acută și cronică, corelarea expunerii a sugerat o doză de 8 mg/m2 de două ori pe zi.

Ruxolitinib nu a fost evaluat la pacienții copii cu bGcG acută sau cronică, cu vârsta sub 2 ani, prin urmare, s-a utilizat un model care explică aspectele legate de vârstă la pacienţii mai tineri pentru a anticipa expunerea la aceşti pacienţi, pe baza datelor provenite de la pacienţii adulţi.

Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale, centralizate, la pacienții copii și adolescenți cu bGcG acută sau cronică, clearance-ul ruxolitinib a scăzut odată cu scăderea SC. Clearance‑ul a fost de 10,4 l/oră la pacienții adolescenți și adulți cu bGcG acută și de 7,8 l/oră la pacienții adolescenți și adulți cu bGcG cronică, cu o variabilitate între subiecți de 49%. La pacienţii copii şi adolescenţi cu bGcG acută sau cronică şi cu un SC sub 1 m2, clearance-ul a fost cuprins între 6,5 şi 7 l/oră. După corectarea efectului SC, alți factori demografici, cum sunt vârsta, greutatea corporală și indicele de masă corporală, nu au avut efecte semnificative din punct de vedere clinic asupra expunerii la ruxolitinib.

*Insuficienţă renală*

Funcţia renală a fost stabilită utilizând atât Modificarea Dietei în Boala Renală (MDBR) şi creatinina urinară. În urma administrării unei doze unice de ruxolitinib de 25 mg, expunerea la ruxolitinib a fost similară la pacienţii cu diverse grade de insuficienţă renală şi la cei cu funcţie renală normală. Cu toate acestea, valorile plasmatice ale ASC ale metaboliţilor ruxolitinib au avut tendinţa de a creşte odată cu creşterea severităţii insuficienţei renale, crescând cel mai pronunţat la subiecţii cu insuficienţă renală severă. Nu se cunoaşte dacă expunerea crescută la metabolit ridică probleme de siguranţă. Se recomandă modificarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală severă.

*Insuficienţă hepatică*

În urma administrării unei doze unice de ruxolitinib de 25 mg la pacienţii cu diverse grade de insuficienţă hepatică, ASC medie a ruxolitinib a crescut la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară, moderată şi severă, cu 87%, 28%, respectiv 65%, comparativ cu pacienţii cu funcţie hepatică normală. Nu a existat nicio relaţie clară între ASC şi gradul de insuficienţă hepatică pe baza scorurilor Child-Pugh. Timpul terminal de înjumătăţire plasmatică a fost prelungit la pacienţii cu insuficienţă hepatică comparativ cu subiecţii sănătoşi (4,1 până la 5,0 ore comparativ cu 2,8 ore). Se recomandă reducerea dozei cu aproximativ 50% la pacienţii cu MF și PV cu insuficienţă hepatică (vezi pct. 4.2).

La pacienții cu bGcG cu insuficiență hepatică, neasociată cu bGcG, doza inițială de ruxolitinib trebuie redusă cu 50%.

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

Ruxolitinib a fost evaluat în cadrul studiilor farmacologice de siguranţă, de toxicitatea dozei repetate, genotoxicitate şi toxicitatea funcţiei de reproducere şi în cadrul unui studiu de carcinogenitate. Organele-ţintă asociate cu acţiunea farmacologică a ruxolitinib în cadrul studiilor privind toxicitatea la doze repetate includ măduva osoasă, sângele periferic şi ţesuturile limfoide. La câine au fost observate infecţii asociate, în general, cu imunosupresia. În cadrul unui studiu de telemetrie la câine, au fost observate reduceri adverse ale tensiunii arteriale împreună cu creşteri ale ritmului cardiac şi o reducere adversă a volumului pe minut a fost observată în cadrul unui studiu privind funcţia respiratorie la şobolan. În cadrul studiilor la câine şi şobolan, marjele (pe baza Cmax nelegată) la nivel non-advers au fost de 15,7, respectiv 10,4 mai mari decât doza maximă recomandată la om de 25 mg de două ori pe zi. Într-o evaluare a efectelor neurofarmacologice ale ruxolitinib nu au fost observate efecte.

În studiile efectuate la șobolani tineri, administrarea ruxolitinib a determinat efecte asupra creșterii și parametrilor osoși. S‑a observat o creștere osoasă scăzută la doze de ≥5 mg/kg și zi atunci când tratamentul a început în ziua 7 după naștere (similar cu nou-născutul la om) și la ≥15 mg/kg și zi atunci când tratamentul a început în zilele 14 sau 21 (similar cu copilul mic 1–3 ani la om). S‑au observat fracturi și avort prematur la șobolani, la doze de ≥30 mg/kg și zi atunci când tratamentul a început în ziua 7 după naștere. Pe baza ASC a fracțiunii libere, expunerea la NOAEL (valoare a dozei fără reacții adverse observate) la șobolanii tineri, tratați devreme, în ziua 7 după naștere, a fost de 0,3 ori mai mare decât cea la pacienții adulți, la o doză de 25 mg de două ori pe zi, în timp ce creșterea osoasă și fracturile au apărut la expuneri de 1,5, respectiv 13 ori mai mari decât la pacienții adulți, la o doză zilnică de 25 mg de două ori pe zi. În general, efectele au fost mai severe atunci când administrarea a fost începută mai devreme în perioada postnatală. În afara dezvoltării osoase, efectele ruxolitinib la șobolanii tineri au fost similare cu cele observate la șobolanii adulți. Șobolanii tineri au fost mai sensibili decât cei adulți la toxicitatea ruxolitinib.

Ruxolitinib a redus greutatea fetală şi a crescut pierderea post‑implantare în cadrul studiilor la animale. Nu au existat dovezi ale unui efect teratogen la şobolan şi iepure. Cu toate acestea, marjele de expunere comparativ cu cea mai ridicată doză clinică au fost reduse, prin urmare, rezultatele au o relevanţă limitată pentru om. Nu au fost observate efecte asupra fertilităţii. În cadrul unui studiu privind dezvoltarea prenatală şi postnatală, au fost observate o perioadă gestaţională uşor prelungită, un număr redus al situsurilor de implantare şi un număr redus al puilor născuţi. La pui, au fost observate o greutate corporală iniţială medie scăzută şi perioade scurte creştere ponderală medie scăzută. La şobolan, în timpul alăptării, ruxolitinib şi/sau metaboliţii săi au fost eliminaţi în lapte cu o concentraţie de 13 ori mai mare decât concentraţia plasmatică maternă. Ruxolitinib nu a fost mutagen sau clastogen. Ruxolitinib nu a fost carcinogen în modelul transgenic Tg.rasH2 la şoarece.

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1 Lista excipienţilor**

Propilen glicol (E 1520)

Acid citric anhidru

Metil parahidroxibenzoat (E 218)

Propil parahidroxibenzoat (E 216)

Sucraloză (E 955)

Aromă uscată de căpșune

Apă purificată

**6.2 Incompatibilităţi**

Nu este cazul.

**6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

A se utiliza în 60 zile de la deschidere.

**6.4 Precauţii speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

**6.5 Natura şi conţinutul ambalajului**

Jakavi soluție orală este disponibil în flacoane din sticlă de culoare maronie, de 70 ml, cu capac filetat, securizat pentru copii, din polipropilenă de culoare albă. Ambalajele conțin un flacon de 60 ml soluție orală, două seringi pentru administrare orală, de 1 ml, și un adaptor pentru flacon din polipropilenă de densitate joasă. Seringile pentru administrare orală sunt prevăzute cu garnituri pentru piston și și inscripționat cu gradații de 0,1 ml.

**6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/12/773/017

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI**

Data primei autorizări: 23 august 2012

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 24 aprilie 2017

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

AnexA II

**A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

**B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA**

**C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

**D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele şi adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Comprimat

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Spania

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovškova ulica 57

1000 Ljubljana

Slovenia

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

90429 Nürnberg

Germania

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nürnberg

Germania

Soluție orală

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Spania

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

90429 Nürnberg

Germania

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nürnberg

Germania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

**B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

**C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

* **Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referinţă şi frecvenţe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menţionatăla articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE şi orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

* **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activităţile şi intervenţiile de farmacovigilenţă necesare detaliate în PMR aprobat şi prezentat în modulul 1.8.2 al autorizaţiei de punere pe piaţă şi orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

* la cererea Agenţiei Europene pentru Medicamente;
* la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informaţii noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilenţă sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**

**ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL**

**A. ETICHETAREA**

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIA UNITĂŢII COMERCIALE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Jakavi 5 mg comprimate

ruxolitinib

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conţine ruxolitinib 5 mg (sub formă de fosfat).

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine lactoză.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Comprimate

14 comprimate

56 comprimate

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Jakavi 5 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE EXTERIOARĂ A AMBALAJULUI COLECTIV**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Jakavi 5 mg comprimate

ruxolitinib

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conţine ruxolitinib 5 mg (sub formă de fosfat).

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine lactoză.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Comprimate

Ambalaj colectiv: 168 (3 ambalaje a 56) comprimate

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Jakavi 5 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJULUI COLECTIV**

Jakavi 5 mg comprimate

ruxolitinib

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conţine ruxolitinib 5 mg (sub formă de fosfat).

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine lactoză.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Comprimate

56 comprimate. Componentă a ambalajului colectiv. A nu se comercializa separat.

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Jakavi 5 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Jakavi 5 mg comprimate

ruxolitinib

**2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAŢII**

Luni

Marţi

Miercuri

Joi

Vineri

Sâmbătă

Duminică





**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIA UNITĂŢII COMERCIALE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Jakavi 10 mg comprimate

ruxolitinib

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conţine ruxolitinib 10 mg (sub formă de fosfat).

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine lactoză.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Comprimate

14 comprimate

56 comprimate

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Jakavi 10 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE EXTERIOARĂ A AMBALAJULUI COLECTIV**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Jakavi 10 mg comprimate

ruxolitinib

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conţine ruxolitinib 10 mg (sub formă de fosfat).

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine lactoză.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Comprimate

Ambalaj colectiv: 168 (3 ambalaje a 56) comprimate

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

|  |  |
| --- | --- |
| EU/1/12/773/016 | 168 comprimate (3x56) |

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Jakavi 10 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJULUI COLECTIV**

Jakavi 10 mg comprimate

ruxolitinib

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conţine ruxolitinib 10 mg (sub formă de fosfat).

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine lactoză.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Comprimate

56 comprimate. Componentă a ambalajului colectiv. A nu se comercializa separat.

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

|  |  |
| --- | --- |
| EU/1/12/773/016 | 168 comprimate (3x56) |

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Jakavi 10 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Jakavi 10 mg comprimate

ruxolitinib

**2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAŢII**

Luni

Marţi

Miercuri

Joi

Vineri

Sâmbătă

Duminică





**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIA UNITĂŢII COMERCIALE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Jakavi 15 mg comprimate

ruxolitinib

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conţine ruxolitinib 15 mg (sub formă de fosfat).

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine lactoză.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Comprimate

14 comprimate

56 comprimate

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Jakavi 15 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE EXTERIOARĂ A AMBALAJULUI COLECTIV**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Jakavi 15 mg comprimate

ruxolitinib

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conţine ruxolitinib 15 mg (sub formă de fosfat).

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine lactoză.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Comprimate

Ambalaj colectiv: 168 (3 ambalaje a 56) comprimate

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

|  |  |
| --- | --- |
| EU/1/12/773/009 | 168 comprimate (3x56) |

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Jakavi 15 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJULUI COLECTIV**

Jakavi 15 mg comprimate

ruxolitinib

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conţine ruxolitinib 15 mg (sub formă de fosfat).

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine lactoză.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Comprimate

56 comprimate. Componentă a ambalajului colectiv. A nu se comercializa separat.

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

|  |  |
| --- | --- |
| EU/1/12/773/009 | 168 comprimate (3x56) |

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Jakavi 15 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Jakavi 15 mg comprimate

ruxolitinib

**2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAŢII**

Luni

Marţi

Miercuri

Joi

Vineri

Sâmbătă

Duminică





**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIA UNITĂŢII COMERCIALE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Jakavi 20 mg comprimate

ruxolitinib

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conţine ruxolitinib 20 mg (sub formă de fosfat).

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine lactoză.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Comprimate

14 comprimate

56 comprimate

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Jakavi 20 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE EXTERIOARĂ A AMBALAJULUI COLECTIV**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Jakavi 20 mg comprimate

ruxolitinib

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conţine ruxolitinib 20 mg (sub formă de fosfat).

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine lactoză.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Comprimate

Ambalaj colectiv: 168 (3 ambalaje a 56) comprimate

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

|  |  |
| --- | --- |
| EU/1/12/773/012 | 168 comprimate (3x56) |

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Jakavi 20 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJULUI COLECTIV**

Jakavi 20 mg comprimate

ruxolitinib

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conţine ruxolitinib 20 mg (sub formă de fosfat).

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine lactoză.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Comprimate

56 comprimate. Componentă a ambalajului colectiv. A nu se comercializa separat.

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

|  |  |
| --- | --- |
| EU/1/12/773/012 | 168 comprimate (3x56) |

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Jakavi 20 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Jakavi 20 mg comprimate

ruxolitinib

**2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAŢII**

Luni

Marţi

Miercuri

Joi

Vineri

Sâmbătă

Duminică





**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Jakavi 5 mg/ml soluție orală

ruxolitinib

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE**

Fiecare ml de soluție conține ruxolitinib 5 mg (sub formă de fosfat).

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conține propilenglicol, E 216 și E 218.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Soluție orală

1 flacon de 60 ml + 2 seringi pentru administrare orală + adaptor pentru flacon

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se utiliza în 60 zile de la deschidere.

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

|  |  |
| --- | --- |
| EU/1/12/773/017 | 1 flacon + 2 seringi pentru administrare orală + adaptor pentru flacon |

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Jakavi 5 mg/ml

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**

**ETICHETA FLACONULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Jakavi 5 mg/ml soluție orală

ruxolitinib

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare ml de soluție conține ruxolitinib 5 mg (sub formă de fosfat).

**3.** **LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conține propilenglicol, E 216 și E 218.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Soluție orală

60 ml

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8.** **DATA DE EXPIRARE**

EXP

Deschis:

A se utiliza în 60 zile de la deschidere.

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

|  |  |
| --- | --- |
| EU/1/12/773/017 | 1 flacon + 2 seringi pentru administrare orală + adaptor pentru flacon |

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**B. PROSPECTUL**

**Prospect: Informaţii pentru pacient**

**Jakavi 5 mg comprimate**

**Jakavi 10 mg comprimate**

**Jakavi 15 mg comprimate**

**Jakavi 20 mg comprimate**

ruxolitinib

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să luaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

1. Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
2. Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
3. Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.
4. Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.
5. Informațiile din acest prospect sunt pentru dumneavoastră sau pentru copilul dumneavoastră – dar în prospect se va menționa doar „dumneavoastră”.

**Ce găsiţi în acest prospect**

1. Ce este Jakavi şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Jakavi

3. Cum să luaţi Jakavi

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Jakavi

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este Jakavi şi pentru ce se utilizează**

Jakavi conţine substanţa activă ruxolitinib.

Jakavi este un medicament utilizat pentru tratamentul pacienților adulți cu splină mărită sau cu simptome asociate mielofibrozei, o formă rară de cancer al sângelui.

De asemenea, Jakavi este utilizat pentru tratamentul pacienţilor adulți cu policitemia vera care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la hidroxiuree.

De asemenea, Jakavi este utilizat pentru a trata:

- copiii cu vârsta de 28 zile și peste această vârstă și adulții cu boala grefă-contra-gazdă acută (bGcG).

- copiii cu vârsta de 6 luni și peste această vârstă și adulții cu boala bGcG cronică.

Există două forme de bGcG: o formă incipientă numită acută, care apare, de obicei, la scurt timp după transplant și care poate afecta pielea, ficatul și tractul gastrointestinal și o formă numită bGcG cronică, care apare mai târziu, de obicei, la interval de săptămâni sau luni de la transplant. Aproape orice organ poate fi afectat de bGcG cronică.

**Cum acţionează Jakavi**

Mărirea splinei este una dintre caracteristicile mielofibrozei. Mielofibroza este o tulburare a măduvei osoase, în care măduva este înlocuită de ţesut cicatrizat. Măduva anormală nu mai poate produce suficiente celule normale ale sângelui și, prin urmare, splina se măreşte semnificativ. Prin blocarea acţiunii anumitor enzime (numite JAK), Jakavi poate reduce dimensiunea splinei la pacienţii cu mielofibroză şi poate atenua simptomele, cum sunt febră, transpiraţii în timpul nopții, durere la nivelul oaselor şi scădere în greutate la pacienţii cu mielofibroză. Jakavi poate ajuta la reducerea riscului apariţiei complicaţiilor grave ale sângelui sau vaselor de sânge.

Policitemia vera este o tulburare a măduvei osoase, în care măduva produce prea multe globule roşii. Sângele devine mai gros ca urmare a numărului crescut de celule roşii. Jakavi poate atenua simptomele, reduce volumul splenic şi volumul de globule roşii produse la pacienţii cu policitemia vera, blocând selectiv enzimele numite Janus Associated Kinases (JAK1 şi JAK2), astfel putând reduce riscul apariţiei complicaţiilor grave ale sângelui sau vaselor de sânge.

Boala grefă-contra-gazdă este o complicație care apare după transplant atunci când celulele specifice (celule T) din grefa donorului (spre exemplu, măduva osoasă) nu recunosc celulele/organele gazdă și le atacă. Blocând selectiv enzimele numite kinaze Janus JAK1 și JAK2, Jakavi reduce semnele și simptomele formelor acute și cronice ale bolii grefă‑contra‑gazdă, determinând ameliorarea bolii și supraviețuirea celulelor transplantate.

Dacă aveţi orice întrebări privind modul în care acţionează Jakavi sau de ce acest medicament v-a fost prescris, adresaţi-vă medicului dumneavoastră.

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Jakavi**

Urmaţi cu atenţie toate instrucţiunile medicului dumneavoastră. Acestea pot diferi de informaţiile generale din acest prospect.

**Nu luaţi Jakavi**

- dacă sunteţi alergic la ruxolitinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

- dacă sunteţi gravidă sau alăptaţi (vezi punctul  2 „Sarcina, alăptarea și contracepția”).

**Atenţionări şi precauţii**

Înainte să luaţi Jakavi, adresaţi-vămedicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

* aveţi orice infecţii. Poate fi necesară tratarea infecţiei înainte de a începe tratamentul cu Jakavi.
* aţi avut vreodată tuberculoză sau dacă aţi intrat în contact cu persoane care au sau au avut tuberculoză. Medicul dumneavoastră vă poate efectua teste pentru a vedea dacă aveţi tuberculoză sau orice alte infecții.
* aţi avut vreodată hepatita B.
* aveţi orice probleme cu rinichii sau aveţi sau aţi avut orice probleme cu ficatul deoarece medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză diferită de Jakavi.
* aţi avut vreodată cancer, mai ales cancer al pielii.
* aveţi sau aţi avut probleme cardiace.
* aveți vârsta de 65 de ani sau peste. Pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste această vârstă pot prezenta un risc crescut de probleme cardiace, inclusiv infarct miocardic și anumite tipuri de cancer.
* sunteți fumător sau ați fumat în trecut.

Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul în timpul tratamentului cu Jakavi dacă:

* dacă prezentaţi învineţire şi/sau sângerări neaşteptate, oboseală neobişnuită, lipsă de aer în timpul mişcării fizice sau odihnei, paloare neobişnuită a pielii sau infecţii frecvente (acestea sunt semne ale unor tulburări ale sângelui).
* dacă prezentaţi febră, frisoane sau alte simptome ale infecţiilor.
* prezentaţi tuse cronică însoţită de expectoraţii cu sânge, febră, transpiraţie nocturnă şi pierdere în greutate (acestea pot fi semne ale tuberculozei).
* prezentaţi oricare dintre simptomele următoare sau dacă orice persoană apropiată de dumneavoastră observă că prezentaţi oricare dintre aceste simptome: confuzie sau dificultate de gândire, pierdere a echilibrului sau dificultate de mers, stângăcie, dificultate la vorbire, putere redusă sau slăbiciune într-o parte a corpului dumneavoastră, vedere înceţoşată şi/sau pierdere a vederii. Acestea pot fi semne ale unei infecţii grave a creierului, iar medicul dumneavoastră vă poate sugera efectuarea unor investigaţii suplimentare şi monitorizarea stării dumneavoastră.
* dezvoltaţi erupţii trecătoare pe piele dureroase, însoţite de vezicule (acestea sunt semne ale herpesului).
* prezentați modificări la nivelul pielii. Acest lucru poate necesita monitorizare ulterioară deoarece au fost raportate anumite tipuri de cancer al pielii (non-melanice).
* prezentaţi scurtare bruscă a respiraţiei sau dificultăţi la respiraţie, durere în piept sau durere în partea superioară a spatelui, umflare a piciorului sau braţului, durere sau sensibilitate la nivelul piciorului, înroșire sau modificare a culorii pielii la nivelul piciorului sau brațului, deoarece acestea pot fi semne ale prezenței unor cheaguri de sânge în vene.

**Copii şi adolescenţi**

Acest medicament nu este utilizat pentru administrare la copii sau adolescenți cu vârsta sub 18 ani care au mielofibroză sau policitemie vera, pentru că nu a fost studiat la această categorie de vârstă.

În tratamentul bolii grefă-contra-gazdă, Jakavi poate fi utilizat la pacienții cu vârsta de 28 de zile și peste această vârstă.

**Jakavi împreună cu alte medicamente**

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente. În timp ce luaţi Jakavi, nu trebuie să începeţi niciodată administrarea unui medicament nou, fără să discutaţi mai întâi cu medicul care v-a prescris Jakavi. Acestea includ medicamente eliberate pe bază de prescripție medicală, medicamente eliberate fără prescripție medicală și medicamente pe bază de plante sau terapii alternative.

Este foarte important să menţionaţi medicamentele care conţin oricare dintre următoarele substanţe active, deoarece este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să vă modifice doza de Jakavi:

* Unele medicamente utilizate pentru tratarea infecţiilor:
* medicamente utilizate pentru a trata boli fungice (cum sunt ketoconazol, itraconazol, posaconazol, fluconazol şi voriconazol)
* antibiotice utilizate pentru tratarea infecţiilor bacteriene (claritromicină, telitromicină, ciprofloxacin sau eritromicină)
* medicamente pentru tratarea infecţiilor virale, inclusiv infecţie cu HIV/AIDS (cum sunt amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir)
* medicamente utilizate pentru tratarea hepatitei C (boceprevir, telaprevir).
* Un medicament pentru tratarea depresiei (nefazodonă).
* Medicamente pentru tratarea tensiunii arteriale crescute şi senzației de presiune, greutate sau durere în piept (angină pectorală stabilă) (mibefradil sau diltiazem).
* Un medicament pentru tratarea arsurilor la stomac (cimetidină).
* Un medicament pentru tratarea bolilor inimii (avasimib).
* Medicamente utilizate pentru oprirea convulsiilor sau crizelor epileptice (fenitoină, carbamazepină sau fenobarbital şi alte antiepileptice).
* Medicamente pentru tratarea tuberculozei (TB) (rifabutină sau rifampicină).
* Un medicament din plante utilizat pentru tratarea depresiei (sunătoare (*Hypericum perforatum*).

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă nu sunteți sigur că cele de mai sus vi se potrivesc.

**Sarcina, alăptarea și contracepția**

*Sarcina*

* Dacă sunteţi gravidă sau credeţi că aţi putea fi gravidă sau intenţionaţi să rămâneţi gravidă, adresaţi-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.
* Nu luați Jakavi în timpul sarcinii (vezi secțiunea 2 ”Nu luați Jakavi”).

*Alăptare*

- Nu alăptați în timpul administrării Jakavi (vezi punctul  2 ”Nu luați Jakavi”). Adresați-vă medicului pentru recomandări.

*Contracepție*

- Administrarea Jakavi nu este recomandată femeilor care pot deveni gravide și care nu utilizează metode de contracepție. Discutaţi cu medicul dumneavoastră despre modul în care să luaţi măsuri adecvate de contracepție pentru a evita să rămâneţi gravidă în timpul tratamentului cu Jakavi.

- Discutați cu medicul dumneavoastră dacă deveniți gravidă în timpul utilizării Jakavi.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Dacă prezentaţi ameţeli după ce luaţi Jakavi, nu conduceţi vehicule sau nu utilizaţi utilaje.

**Jakavi conţine lactoză și sodiu**

Jakavi conţine lactoză (zahăr din lapte). Dacă medicul dumneavoastră v-a atenţionat că aveţi intoleranţă la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebaţi înainte de a lua acest medicament.

Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conţine sodiu.

**3. Cum să luaţi Jakavi**

Luaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur.

Înainte de a începe tratamentul cu Jakavi şi în timpul tratamentului, medicul dumneavoastră vă va face analize de sânge pentru a găsi cea mai bună doză, pentru a vedea cum răspundeți la tratament și dacă Jakavi are un efect nedorit. Este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să vă modifice doza sau să vă întrerupă tratamentul. Medicul dumneavoastră va verifica cu atenție dacă prezentați orice semne sau simptome de infecție înainte de a începe tratamentul cu Jakavi și în timpul tratamentului cu acesta.

**Mielofibroză**

* Adulți Doza iniţială recomandată este de 5 până la 20 mg de două ori pe zi. Doza maximă este de 25 mg de două ori pe zi.

**Policitemia vera**

* Adulți: Doza iniţială recomandată este de 10 mg de două ori pe zi. Doza maximă este de 25 mg de două ori pe zi.

**Boala grefă-contra-gazdă acută și cronică**

* Copii cu vârsta de 6 ani până la sub 12 ani: Doza iniţială recomandată este de 5 mg de două ori pe zi.

- Copii cu vârsta de 12 ani și peste și adulți: Doza iniţială recomandată este de 10 mg de două ori pe zi

În cazul în care aveți dificultăți la înghițirea comprimatului întreg și la copiii cu vârsta sub 6 ani, este disponibilă o soluție orală.

Trebuie să luaţi Jakavi în fiecare zi, la aceeaşi oră, cu sau fără alimente.

Medicul dumneavoastră vă va spune întotdeauna cât de multe comprimate de Jakavi trebuie să luaţi.

Trebuie să continuaţi să luaţi Jakavi atâta timp cât vă spune medicul dumneavoastră.

**Dacă luaţi mai mult Jakavi decât trebuie**

Dacă luaţi din greşeală mai mult Jakavi decât v-a prescris medicul dumneavoastră, contactaţi-l imediat pe medicul dumneavoastră sau farmacistul.

**Dacă uitaţi să luaţi Jakavi**

Dacă uitați să luaţi Jakavi, luaţi următoarea doză la ora potrivită. Nu luaţi o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

**4. Reacţii adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cele mai multe reacţii adverse asociate cu Jakavi sunt uşoare până la moderate şi, în general, vor dispărea după câteva zile până la câteva săptămâni de tratament.

**Mielofibroza și policitemia vera**

**Unele reacții adverse pot fi grave**

**Solicitați imediat asistență medicală înainte de a lua următoarea doză programată dacă prezentați următoarele reacții adverse grave:**

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

* orice semn de sângerare la nivelul stomacului sau intestinului, cum sunt scaune de culoare neagră sau scaune cu sânge sau vărsături cu sânge
* învineţire şi/sau sângerare neaşteptate, oboseală neobişnuită, respiraţie întretăiată în timpul mişcării fizice sau la repaus, piele neobişnuit de palidă sau infecţii frecvente - semne posibile ale unor afecţiuni ale sângelui)
* erupţii dureroase ale pielii însoţite de vezicule - semne posibile ale herpesului (*herpes zoster*))
* febră, frisoane sau alte simptome ale infecţiilor
* număr redus al celulelor roşii din sânge (*anemie*), număr redus al celulelor albe din sânge (*neutropenie*) sau număr redus de trombocite (*trombocitopenie*)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

* orice semn de sângerare la nivelul creierului, cum sunt modificare bruscă a conștienței, durere de cap persistentă, amorțeală, senzație de furnicături, slăbiciune sau paralizie

**Alte reacţii adverse**

Alte reacții adverse posibile includ reacțiile următoare, enumerate mai jos. Dacă prezentați aceste reacții adverse, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

* concentrație mare a colesterolului sau grăsimilor din sânge (*hipertrigliceridemie*)
* rezultate anormale ale analizelor funcţiei ficatului
* ameţeli
* durere de cap
* infecţii ale tractului urinar
* creştere în greutate
* febră, tuse, dificultate sau durere la respirație, respirație șuierătoare, durere în piept în timpul respiraţiei - simptome posibile ale pneumoniei
* tensiune arterială mare (*hipertensiune arterială*), care poate fi, de asemenea, cauza ameţelilor şi durerilor de cap
* constipație
* concentrație crescută a lipazei în sânge

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

* număr scăzut al tuturor celor trei tipuri de celule ale sângelui: globule roșii, globule albe și trombocite (*pancitopenie*)
* eliminare frecventă de gaze din stomac (*flatulenţă*)

Mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

* tuberculoză
* reapariția infecției cu virusul hepatitei B (care poate cauza îngălbenire a pielii și albului ochilor, urină închisă la culoare, durere în partea dreaptă a stomacului, febră și greață sau stare de rău).

**Boala grefă‑contra‑gazdă (bGcG)**

**Unele reacții adverse pot fi grave**

**Solicitați imediat asistență medicală înainte de a lua doza următoare programată dacă prezentați următoarele reacții adverse grave:**

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

* semne ale infecțiilor însoțite de febră, asociate cu:
* dureri musculare, înroșire a pielii și/sau dificultate la respirație (*infecție cu cytomegalovirus)*
* durere la urinare (infecții ale căilor urinare)

bătăi rapide ale inimii, confuzie și respirație rapidă (sepsis, o boală asociată cu o infecție și inflamație generalizată)

* infecții frecvente, febră, frisoane, durere în gât sau ulcerații la nivelul gurii
* sângerare sau apariția spontană de vânătăi - simptome posibile ale trombocitopeniei, care este cauzată de un număr scăzut de trombocite

**Alte reacții adverse**

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

* durere de cap
* tensiune arterială mare (*hipertensiune arterială)*
* rezultate anormale ale analizelor de sânge, inclusiv:
* nivel crescut al lipazei și/sau amilazei
* valori crescute ale colesterolului
* funcționare abnormală a ficatului
* valori crescute ale unei enzime musculare (nivel crescut al creatin fosfokinazei)
* nivel crescut al creatininei, o enzimă care poate indica faptul că rinichii dumneavoastră nu funcționează corect
* valori scăzute ale tuturor celor trei tipuri de celule sangvine: globule roșii, celule albe și trombocite (pancitopenie)
* greață (senzație de rău)
* oboseală, epuizare, paloare a pielii – semne posibile ale anemiei, cauzate de nivelul scăzut al globulelor roșii

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

* febră, dureri musculare, durere sau dificultate la urinare, vedere încețoșată, tuse, răceală sau dificultate la respirație - simptome posibile ale infecției cu virusul BK
* creștere în greutate

- constipație

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](file:///C%3A/Users/lupuca1/AppData/Local/Microsoft/Windows/INetCache/Content.Outlook/KU1971FF/httpswww.ema.europa.eudocumentstemplate-formqrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Jakavi**

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie sau blister după “EXP”.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Jakavi**

1. Substanţa activă a Jakavi este ruxolitinib.
2. Fiecare comprimat de Jakavi 5 mg conţine ruxolitinib 5 mg.
3. Fiecare comprimat de Jakavi 10 mg conţine ruxolitinib 10 mg.
4. Fiecare comprimat de Jakavi 15 mg conţine ruxolitinib 15 mg.
5. Fiecare comprimat de Jakavi 20 mg conţine ruxolitinib 20 mg.
6. Celelalte componente sunt: celuloză microcristalină, stearat de magneziu, dioxid de siliciu coloidal anhidru, amidonglicolat de sodiu (vezi pct. 2), povidonă, hidroxipropilceluloză, lactoză monohidrat (vezi pct. 2).

**Cum arată Jakavi şi conţinutul ambalajului**

Jakavi 5 mg comprimate sunt comprimate rotunde, de culoare albă până la aproape albă, cu „NVR” marcate pe o parte şi cu „L5” marcate pe cealaltă parte.

Jakavi 10 mg comprimate sunt comprimate rotunde, de culoare albă până la aproape albă, cu „NVR” marcate pe o parte şi cu „L10” marcate pe cealaltă parte.

Jakavi 15 mg comprimate sunt comprimate ovale, de culoare albă până la aproape albă, cu „NVR” marcate pe o parte şi cu „L15” marcate pe cealaltă parte.

Jakavi 20 mg comprimate sunt comprimate alungite, de culoare albă până la aproape albă, cu „NVR” marcate pe o parte şi cu „L20” marcate pe cealaltă parte.

Jakavi comprimate sunt furnizate în ambalaje cu blistere conţinând 14 sau 56 comprimate sau ambalaje colective conţinând 168 (3 ambalaje a 56) comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**Fabricantul**

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Spania

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovškova ulica 57

1000 Ljubljana

Slovenia

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

90429 Nürnberg

Germania

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nürnberg

Germania

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

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

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informaţii**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

**Prospect: Informaţii pentru pacient**

**Jakavi 5 mg/ml soluție orală**

ruxolitinib

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să luaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

1. Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
2. Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
3. Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.
4. Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.
5. Informațiile din acest prospect sunt pentru dumneavoastră sau pentru copilul dumneavoastră – dar în prospect se va menționa doar „dumneavoastră”.

**Ce găsiţi în acest prospect**

1. Ce este Jakavi şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Jakavi

3. Cum să luaţi Jakavi

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Jakavi

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este Jakavi şi pentru ce se utilizează**

Jakavi conţine substanţa activă ruxolitinib.

Jakavi este utilizat pentru tratamentul:

- copiilor cu vârsta de 28 zile și peste această vârstă și al pacienților adulți cu boala grefă‑contra‑gazdă (bGcG) acută.

- copiilor cu vârsta de 6 luni și peste această vârstă și al adulților cu bGcG cronică.

Există două forme de bGcG: o formă incipientă numită acută, care apare, de obicei, la scurt timp după transplant și care poate afecta pielea, ficatul și tractul gastrointestinal și o formă numită bGcG cronică, care apare mai târziu, de obicei, la interval de săptămâni sau luni de la transplant. Aproape orice organ poate fi afectat de bGcG cronică.

**Cum acţionează Jakavi**

Boala grefă-contra-gazdă este o complicație care apare după transplant atunci când celulele specifice (celule T) din grefa donorului (spre exemplu, măduva osoasă) nu recunosc celulele/organele gazdă și le atacă. Blocând selectiv enzimele numite kinaze Janus JAK1 și JAK2, Jakavi reduce semnele și simptomele formelor acute și cronice ale bolii grefă‑contra‑gazdă, determinând ameliorarea bolii și supraviețuirea celulelor transplantate.

Dacă aveţi orice întrebări privind modul în care acţionează Jakavi sau de ce acest medicament v-a fost prescris, adresaţi-vă medicului dumneavoastră.

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Jakavi**

Urmaţi cu atenţie toate instrucţiunile medicului dumneavoastră. Acestea pot diferi de informaţiile generale din acest prospect.

**Nu luaţi Jakavi**

- dacă sunteţi alergic la ruxolitinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

- dacă sunteţi gravidă sau alăptaţi (vezi punctul 2„Sarcina, alăptarea și contracepția”).

**Atenţionări şi precauţii**

Înainte să luaţi Jakavi, adresaţi-vămedicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

* aveţi orice infecţii. Poate fi necesară tratarea infecţiei înainte de a începe tratamentul cu Jakavi.
* aţi avut vreodată tuberculoză sau aţi intrat în contact cu persoane care au sau au avut tuberculoză. Medicul dumneavoastră vă poate efectua teste pentru a vedea dacă aveţi tuberculoză sau orice alte infecții.
* aţi avut vreodată hepatita B.
* aveţi orice probleme cu rinichii sau aveţi sau aţi avut orice probleme cu ficatul deoarece medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză diferită de Jakavi.
* aţi avut vreodată cancer, mai ales cancer al pielii.
* aveţi sau aţi avut probleme cardiace.
* aveți vârsta de 65 de ani sau peste. Pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste această vârstă pot prezenta un risc crescut de probleme cardiace, inclusiv infarct miocardic și anumite tipuri de cancer.
* sunteți fumător sau ați fumat în trecut.

Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul în timpul tratamentului cu Jakavi dacă:

* prezentaţi febră, frisoane sau alte simptome ale infecţiilor.
* prezentaţi tuse cronică însoţită de expectoraţii cu sânge, febră, transpiraţie nocturnă şi pierdere în greutate (acestea pot fi semne ale tuberculozei).
* prezentaţi oricare dintre simptomele următoare sau dacă orice persoană apropiată de dumneavoastră observă că prezentaţi oricare dintre aceste simptome: confuzie sau dificultate de gândire, pierdere a echilibrului sau dificultate de mers, stângăcie, dificultate la vorbire, putere redusă sau slăbiciune într-o parte a corpului dumneavoastră, vedere înceţoşată şi/sau pierdere a vederii. Acestea pot fi semne ale unei infecţii grave a creierului, iar medicul dumneavoastră vă poate sugera efectuarea unor investigaţii suplimentare şi monitorizare.
* dezvoltaţi erupţii trecătoare pe piele dureroase, însoţite de vezicule (acestea sunt semne ale herpesului).
* prezentați modificări la nivelul pielii. Acest lucru poate necesita monitorizare ulterioară deoarece au fost raportate anumite tipuri de cancer al pielii (non-melanice).
* prezentaţi scurtare bruscă a respiraţiei sau dificultăţi la respiraţie, durere în piept sau durere în partea superioară a spatelui, umflare a piciorului sau braţului, durere sau sensibilitate la nivelul piciorului, înroșire sau modificare a culorii pielii la nivelul piciorului sau brațului, deoarece acestea pot fi semne ale prezenței unor cheaguri de sânge în vene.

**Jakavi împreună cu alte medicamente**

Spuneţi medicului sau farmacistului dacă , a luat recent sau s-ar putea să luaţi ia orice alte medicamente. În timp ce administrați Jakavi, nu trebuie să începeți niciodată administrarea unui medicament nou, fără a consulta mai întâi medicul care v-a prescris Jakavi. Acestea includ medicamente eliberate pe bază de prescripție medicală, medicamente eliberate fără prescripție medicală și medicamente pe bază de plante sau terapii alternative.

Este foarte important să menţionaţi medicamentele care conţin oricare dintre următoarele substanţe active, deoarece este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să vă modifice doza de Jakavi:

* Unele medicamente utilizate pentru tratarea infecţiilor:
* medicamente utilizate pentru a trata boli fungice (cum sunt ketoconazol, itraconazol, posaconazol, fluconazol şi voriconazol)
* antibiotice utilizate pentru tratarea infecţiilor bacteriene (claritromicină, telitromicină, ciprofloxacin sau eritromicină)
* medicamente pentru tratarea infecţiilor virale, inclusiv infecţie cu HIV/AIDS (cum sunt amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir)
* medicamente utilizate pentru tratarea hepatitei C (boceprevir, telaprevir).
* Un medicament pentru tratarea depresiei (nefazodonă).
* Medicamente pentru tratarea tensiunii arteriale crescute (hipertensiune arterială) şi senzație de presiune, greutate sau durere în piept (angină pectorală stabilă) (mibefradil sau diltiazem).
* Un medicament pentru tratarea arsurilor la stomac (cimetidină).
* Un medicament pentru tratarea bolilor inimii (avasimib).
* Medicamente utilizate pentru oprirea convulsiilor sau crizelor epileptice (fenitoină, carbamazepină sau fenobarbital şi alte antiepileptice).
* Medicamente pentru tratarea tuberculozei (TB) (rifabutină sau rifampicină).
* Un medicament din plante utilizat pentru tratarea depresiei (sunătoare (*Hypericum perforatum*)).

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă nu sunteți sigur că cele de mai sus vi se potrivesc.

**Sarcina, alăptarea și contracepția**

*Sarcină*

* Dacă sunteţi gravidă, credeţi că aţi putea fi gravidă sau intenţionaţi să rămâneţi gravidă, adresaţi-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.
* Nu administrați Jakavi în timpul sarcinii (vezi punctul  2 „Nu luați Jakaviˮ).

*Alăptare*

* Nu alăptați în timpul administrării Jakavi (vezi punctul 2 „Nu luați Jakaviˮ) Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări.

*Contracepție*

* Administrarea Jakavi nu este recomandată femeilor care pot deveni gravide și care nu utilizează metode de contracepție. Discutaţi cu medicul dumneavoastră despre modul în care să luaţi măsuri adecvate de contracepție pentru a evita să rămâneţi gravidă în timpul tratamentului cu Jakavi.
* Discutați cu medicul dumneavoastră dacă deveniți gravidă în timpul utilizării Jakavi.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Dacă prezentaţi ameţeli după ce luaţi Jakavi, nu trebuie să conduceți vehicule, să mergeți pe bicicletă/trotinetă/scuter sau să utilizaţi utilaje sau să luați parte la activități care să necesite vigilență.

**Jakavi conţine propilenglicol**

Acest medicament conține 150 mg propilenglicol per fiecare ml de soluție orală.

Dacă copilul dumneavoastră are mai puţin de 5 ani, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a administra acest medicament, în special dacă utilizează alte medicamente care conţin propilenglicol sau alcool etilic.

**Jakavi contains metil parahidroxibenzoat și propil parahidroxibenzoat**

Poate provoca reacții alergice (chiar întârziate).

**3. Cum să luaţi Jakavi**

Luaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur.

Înainte de a începe tratamentul cu Jakavi şi în timpul tratamentului, medicul dumneavoastră vă va face analize de sânge pentru a găsi cea mai bună doză, pentru a vedea cum răspundeți la tratament și dacă Jakavi are un efect nedorit. Este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să vă modifice doza sau să vă întrerupă tratamentul. Medicul dumneavoastră va verifica cu atenție dacă prezentați orice semne sau simptome de infecție înainte de a începe tratamentul cu Jakavi și în timpul tratamentului cu acesta.

Trebuie să luaţi Jakavi de două ori pe zi, la aceeaşi oră. Medicul dumneavoastră vă va informa cu privire la doza corectă pentru dumneavoastră. Urmați întotdeauna instrucțiunile date de medicul dumneavoastră. Jakavi poate fi administrat cu sau fără alimente. Puteți bea apă după aceea pentru a vă asigura că întreaga doză este înghiţită.

Trebuie să continuaţi să luaţi Jakavi atâta timp cât vă spune medicul dumneavoastră.

Pentru instrucţiuni detaliate privind modul de utilizare a soluţiei orale, vezi „Instrucţiuni de utilizare” la sfârşitul acestui prospect.

Jakavi comprimate este disponibil pentru pacienții cu vârsta peste 6 ani care pot înghiți comprimatele întregi.

**Dacă luaţi mai mult Jakavi decât trebuie**

Dacă luaţi din greşeală mai mult Jakavi decât v-a prescris medicul dumneavoastră, contactaţi-l imediat pe medicul dumneavoastră sau farmacistul.

**Dacă uitaţi să luaţi Jakavi**

Dacă uitați să luaţi Jakavi, luaţi următoarea doză la ora potrivită. Nu luaţi o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

**4. Reacţii adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cele mai multe reacţii adverse asociate cu Jakavi sunt uşoare până la moderate şi, în general, vor dispărea după câteva zile până la câteva săptămâni de tratament.

**Unele reacții adverse pot fi grave**

**Solicitați imediat asistență medicală înainte de a lua următoarea doză programată dacă prezentați următoarele reacții adverse grave:**

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

* semne ale unor infecții însoțite de febră, asociate cu:

dureri musculare, înroșire a pielii și/sau dificultate la respirație (*infecție cu cytomegalovirus*)

* durere la urinare (infecție a căilor urinare)
* bătăi rapide ale inimii, confuzie și respirație rapidă (sepsis, care este o afecțiune asociată cu o infecție și inflamație generalizată)
* infecții frecvente, febră, frisoane, durere în gât sau ulcerații la nivelul gurii
* sângerare sau apariția spontană de vânătăi - simptome posibile ale trombocitopeniei, care este cauzată de un număr scăzut de trombocite

**Alte reacții adverse**

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

* durere de cap
* rezultate anormale ale analizelor de sânge, inclusiv:
* valori crescute ale lipazei și/sau amilazei
* valori crescute ale colesterolului
* funcționare anormală a ficatului
* valori crescute ale unei enzime musculare (valoare crescută a creatin fosfokinazei din sânge)
* valoare crescută a creatininei, o enzimă care poate însemna că rinichii dumneavoastră nu funcționează adecvat
* număr scăzut al tuturor celor trei tipuri de celule sanguine: globule roșii, globule albe și rombocite (pancitopenie)
* greață (senzație de rău)
* oboseală, fatigabilitate, paloare a pielii - simptome posibile ale anemiei cauzate de un nivel scăzut al globulelor roşii din sânge

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

* febră, dureri musculare, durere sau dificultate la urinare, vedere încețoșată, tuse sau răceală sau dificultate la respirație - simptome posibile ale infecției cu virusul BK
* creștere în greutate

- constipație

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](file://EU.NOVARTIS.NET/CHBS-DFS/DATA/PH/BusUnits/PH-DEV/DRA/LangServ/CP/Jakavi/Pending/Jakavi-X-070-G/2-D181/RO/httpswww.ema.europa.eudocumentstemplate-formqrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Jakavi**

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie sau flacon după „EXP”.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

După deschidere, a se utiliza în maximum 60 zile.

Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Jakavi**

1. Substanţa activă a Jakavi este ruxolitinib.
2. Fiecare ml de soluție conține ruxolitinib 5 mg.
3. Celelalte componente sunt: propilenglicol (E 1520) (vezi pct. 2), acid citric anhidru, metil parahidroxibenzoat (E 218) (vezi pct. 2), propil parahidroxibenzoat (E 216) (vezi pct. 2), sucraloză (E 955), aromă de căpşuni, apă purificată.

**Cum arată Jakavi şi conţinutul ambalajului**

Jakavi 5 mg/ml soluţia orală se prezintă sub formă de soluţie limpede, incoloră până la galben deschis, care poate conţine particule incolore mici sau o cantitate mică de sedimente.

Jakavi soluţia orală este disponibilă în flacoane din sticlă brună, cu capac filetat din polipropilenă albă, securizat pentru copii.

Ambalaje conţinând un flacon a 60 ml soluţie orală, două seringi pentru administrare orală a 1 ml şi un adaptor pentru flacon.

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**Fabricantul**

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Spania

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

90429 Nürnberg

Germania

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nürnberg

Germania

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

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

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informaţii**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente .

**Instrucțiuni de utilizare**

**Jakavi 5 mg/ml soluție orală**

Vă rugăm să citiți cu atenție aceste „Instrucțiuni de utilizare” înainte de a începe să utilizați Jakavi. Profesionistul în domeniul sănătății trebuie să vă arate cum să măsuraţi şi să administraţi corect o doză de Jakavi. Dacă aveți întrebări despre utilizarea Jakavi, discutați cu profesionistul în domeniul sănătății.

1 flacon conținând soluția orală Jakavi

|  |  |
| --- | --- |
| Ambalajul dumneavoastră Jakavi trebuie să conțină: | 2 seringi reutilizabile pentru administrare orală (dimensiune 1 ml cu gradații de 0,1 ml)1 adaptor pentru flaconGradațiiOpritor negruPistonCorpVârf |
| **INFORMAȚII IMPORTANTE** |
| * Profesionistul din domeniul sănătății trebuie să determine dacă pacientul își poate autoadministra medicația sau dacă este necesară asistență din partea aparținătorului.
* **Nu** utilizați Jakavi soluție orală dacă ambalajul este deteriorat sau data de expirare a trecut.
* **Nu** utilizați setinga dacă este deteriorată sau dacă gradațiile s-au șters.
* Utilizați **întotdeauna** o seringă nouă pentru administrare orală pentru fiecare flacon de Jakavi soluție orală.
* În cazul în care Jakavi soluție orală intră în contact cu pielea, spălați imediat și bine zona cu apă și săpun.
* În cazul în care Jakavi soluție orală intră în contact cu ochii, clătiți imediat ochii cu apă rece.
 |

|  |
| --- |
| **Administrare** |
| 1.Spălaţi-vă şi uscaţi-vă **întotdeauna** mâinile înainte de a măsura şi administra o doză de Jakavi soluţie orală pentru a evita orice contaminare potenţială.În cazul în care Jakavi soluție orală intră în contact cu pielea, spălați imediat și bine zona cu apă și săpun.În cazul în care Jakavi soluție orală intră în contact cu ochii, clătiți imediat ochii cu apă rece. |
| 2. Verificaţi dacă sigiliul flaconului este intact şi verificaţi data de expirare de pe eticheta flaconului.**Nu** administraţi Jakavi soluţie orală dacă sigiliul este rupt sau dacă data de expirare a trecut. |
| 3. Agitaţi flaconul înainte de deschidere.Scoateţi capacul cu protecție pentru copii apăsând în jos pe capac şi rotind-l în direcţia săgeţii (în sens invers acelor de ceas).Notați data primei deschideri pe eticheta flaconului. | A hand holding a bottle of liquid  Description automatically generated |
| 4. Așezați flaconul pe o suprafață plană și țineți-l ferm. Cu cealaltă mână, introduceţi adaptorul în flacon, utilizând degetul mare sau palma.**Important**: Introducerea adaptorului poate necesita o forță mare. Împingeți tare până când este complet introdus. Adaptorul trebuie să fie introdus complet pe flacon și nu trebuie să se vadă din flacon. | A hand opening a bottle  Description automatically generatedA close-up of two brown bottles  Description automatically generated |
| 5. Împingeţi pistonul seringii pentru a îndepărta tot aerul din interior. |
| 6. Introduceţi vârful seringii în deschiderea adaptorului pentru flacon.Împingeţi în jos pentru a vă asigura că seringa este bine ataşată. |  |
| 7. Întoarceţi cu atenţie flaconul cu capul în jos şi trageţi în jos pistonul până când partea superioară a opritorului negru se aliniază cu doza prescrisă pe corpul seringii.**Notă:** Este în regulă să existe mici bule de aer. | A hand holding a syringe  Description automatically generated |
| 8. Continuaţi să ţineţi seringa pe poziţie şi întoarceţi din nou cu atenţie flaconul în poziţie verticală.Scoateți seringa din flacon, trăgând ușor în sus. | A hand holding a syringe and a bottle  Description automatically generated |
| 9. Verificaţi din nou pentru a vă asigura că partea superioară a opritorului negru este la doza prescrisă.Dacă nu, repetați pașii de măsurare. | A close-up of a thermometer  Description automatically generated |
| 10. Asigurați-vă că copilul **stă în poziție verticală sau în picioare**.Puneţi capătul seringii în interiorul gurii, cu vârful atingând interiorul obrazului.Împingeţi încet pistonul până la capăt pentru a administra doza prescrisă de Jakavi soluţie orală.**ATENȚIE:** Administrarea în gât sau împingerea prea rapidă a pistonului poate face copilul să se înece. | A black and white drawing of a hand holding a pen  Description automatically generated |
| 11. Verificaţi dacă nu a mai rămas soluţie orală de Jakavi în seringă. Dacă în seringă rămâne soluţie orală Jakavi, administraţi-o.Copilului i se poate da să bea apă după administrare pentru a se asigura că întreaga doză de Jakavi soluţie orală este înghiţită.**Notă:** Dacă doza prescrisă necesită utilizarea seringii de două ori, repetaţi paşii de administrare până la administrarea dozei prescrise. |
| 12. **Nu** scoateţi adaptorul pentru flacon.Puneţi capacul securizat pentru copii înapoi pe flacon şi rotiţi-l în sensul acelor de ceas pentru a-l închide .Asiguraţi-vă că capacul este ataşat în siguranţă pe flacon. |

|  |
| --- |
| **Curățarea seringii** |
| Notă: păstraţi seringa pentru administrare orală separat de celelalte articole din bucătărie pentru a o păstra curată |
| 1. Umpleți un pahar cu apă caldă. |
| 2. Puneţi seringa în pahar cu apă caldă.Trageţi în sus şi apoi apăsaţi pistonul pentru a trage apa în seringă şi a o scoate de 4 până la 5 ori. |
| 3. Scoateţi pistonul din butoi.Clătiți sticla, pistonul și cilindrul sub apă caldă de la robinet. |
| 4. Lăsaţi pistonul şi cilindrul pe o suprafaţă uscată să se usuce la aer înainte de următoarea utilizare.Nu lăsaţi **niciodată** seringa la îndemâna copiilor. |

|  |
| --- |
| **Administrare prin tubul de alimentare** |
| * Discutați **întotdeauna** cu profesionistul din domeniul medical înainte de a administra Jakavi soluție orală printr-un tub de alimentare. Acesta trebuie să vă arate cum să administraţi Jakavi soluţie orală printr-un tub de alimentare.
* Jakavi soluție orală poate fi administrat printr-un tub nazogastric (NG) sau gastric (G) de alimentare, de **dimensiunea French 4** (sau mai mare)și care să nu depășească **125 cm în lungime**.
* Este posibil să aveți nevoie de un adaptor ENFIT (neinclus în ambalaj) pentru a conecta seringa de 1 ml la tubul de alimentare.
* Clătiți tubul de alimentare în conformitate cu instrucțiunile producătorului, înainte și imediat după administrarea Jakavi soluție orală.
 |