

**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. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

### Jakavi 5 mg comprimate

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

### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 71,45 mg.

### Jakavi 10 mg comprimate

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

### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 142,90 mg.

### Jakavi 15 mg comprimate

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

### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 214,35 mg.

### Jakavi 20 mg comprimate

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

### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 285,80 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, 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 și 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 și 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 și 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 și cu „L20” pe cealaltă parte.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

#### Mielofibroză (MF)

Jakavi este indicat pentru tratamentul splenomegaliei sau simptomelor asociate bolii la pacienți adulți cu mielofibroză primară (cunoscută și sub denumirea de mielofibroză idiopatică cronică), mielofibrozei post-policitemie vera sau post-trombocitemie esențială.

#### Policitemia vera (PV)

Jakavi este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu policitemia vera care prezintă rezistență sau intoleranță la hidroxiuree.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Jakavi trebuie inițiat numai de către un medic cu experiență în administrarea medicamentelor antineoplazice.

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

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

#### Doze

##### Doza inițială

Doza inițială recomandată de ruxolitinib în tratarea MF este de 15 mg de două ori pe zi, pentru pacienții cu un număr de trombocite între 100000/mm<sup>3</sup> și 200000/mm<sup>3</sup>, și de 20 mg de două ori pe zi, pentru pacienții cu un număr de trombocite de peste 200000/mm<sup>3</sup>. Doza inițială recomandată de ruxolitinib în tratarea PV este de 10 mg administrată oral, de două ori pe zi.

Există informații limitate pentru a recomanda o doză inițială pentru pacienți care prezintă un număr de trombocite între 50000/mm<sup>3</sup> și <100000/mm<sup>3</sup>. Doza inițială maximă recomandată pentru acești pacienți este de 5 mg de două ori pe zi, fiind necesară precauție la creșterea treptată a dozei la acești pacienți.

##### Ajustările dozei

Dozele trebuie crescute treptat pe baza profilului de siguranță și eficacitate. Tratamentul trebuie oprit în cazul unui număr de trombocite sub 50000/mm<sup>3</sup> sau al unui număr absolut de neutrofile sub 500/mm<sup>3</sup>. 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 și, treptat, se poate crește doza, cu monitorizarea atentă a hemogramei, inclusiv numărarea separată a leucocitelor.

Reducerea dozei trebuie avută în vedere dacă numărul de trombocite scade sub 100000/mm<sup>3</sup>, cu scopul de a evita întreruperile dozei din cauza trombocitopeniei. În tratarea PV, scăderea dozei trebuie, de asemenea, avută în vedere dacă valoarea hemoglobinei scade sub valoarea de 12 g/dl și este recomandată dacă aceasta scade sub valoarea de 10 g/dl.

Dacă eficacitatea este considerată insuficientă, iar numărul de celule sanguine adecvat, 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, iar ulterior la intervale de minimum 2 săptămâni.

Doza maximă de ruxolitinib este de 25 mg de două ori pe zi.

#### Ajustarea dozei la administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A4 sau fluconazol

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

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

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea specifică a dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/min), doza inițială recomandată pe baza numărului de trombocite la pacienții cu MF va fi redusă cu aproximativ 50% și administrată de două ori pe zi. Doza inițială recomandată pentru pacienții cu PV și insuficiență renală severă este de 5 mg de două ori pe zi. Pacienții trebuie să fie atenți monitorizați cu privire la siguranță și eficacitate în timpul tratamentului cu ruxolitinib.

Există date limitate pentru a se determina opțiunile cele mai bune de dozare la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST), care efectuează hemodializă. Simulările farmacocinetice/farmacodinamice bazate pe datele disponibile la această populație sugerează faptul că doza inițială la pacienții cu MF și BRST, care efectuează hemodializă, este de o doză unică de 15-20 mg sau două doze a câte 10 mg administrate la interval de 12 ore, care vor fi administrate post-dializă și numai în ziua efectuării acesteia. Doza unică de 15 mg este recomandată pentru pacienții cu MF și număr de trombocite între 100000/mm<sup>3</sup> și 200000/mm<sup>3</sup>. O doză unică de 20 mg sau două doze de 10 mg administrate la interval de 12 ore se recomandă pentru pacienții cu MF și număr de trombocite >200000/mm<sup>3</sup>. 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 ședință de dializă.

Doza inițială recomandată pentru pacienții cu PV și 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 și numai în ziua în care se efectuează hemodializă. Aceste doze recomandate se bazează pe simulările efectuate și orice ajustare a dozei la BRST trebuie urmată de monitorizarea atentă a siguranței și eficacității la fiecare pacient în parte. Nu sunt disponibile date privind dozarea la pacienții care efectuează dializă peritoneală sau hemofiltrare veno-venoasă continuă (vezi pct. 5.2).

##### *Insuficiență hepatică*

La pacienții cu orice grad de insuficiență hepatică, doza inițială recomandată în funcție de numărul de trombocite trebuie redusă cu aproximativ 50% și va fi administrată de două ori pe zi. Dozele următoare trebuie ajustate pe baza monitorizării atente a siguranței și eficacității. Pacienții diagnosticați cu insuficiență hepatică în timpul tratamentului cu ruxolitinib trebuie să efectueze o hemogramă completă, inclusiv numărarea separată a leucocitelor, monitorizate la cel puțin una până la două săptămâni în primele 6 săptămâni după inițierea tratamentului cu ruxolitinib și ulterior în acord cu starea clinică odată ce funcția hepatică și hemograma s-au stabilizat. Doza de ruxolitinib poate fi ajustată pentru a reduce riscul apariției citopeniei.

*Pacienți vârstnici (≥65 ani)*

Nu se recomandă ajustări suplimentare ale dozei la pacienții vârstnici.

*Copii și adolescenți*

Siguranța și 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 trebuie continuat atâta timp cât raportul risc - beneficiu rămâne pozitiv. Cu toate acestea, tratamentul trebuie întrerupt după 6 luni dacă nu a existat o reducere a dimensiunii splinei sau o îmbunătățire a simptomelor de la începerea tratamentului.

Se recomandă ca, la pacienții care au demonstrat un anumit grad de ameliorare clinică, tratamentul cu ruxolitinib să fie întrerupt definitiv dacă aceștia mențin o creștere a lungimii splinei de 40% comparativ cu dimensiunea inițială (echivalentul, în mare, al unei creșteri de 25% a volumului splinei) și nu mai prezintă o ameliorare vizibilă a simptomelor aferente bolii.

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-și administreze doza următoare așa cum este prescrisă.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Sarcina și alăptarea.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Mielosupresie

Tratamentul cu Jakavi poate determina reacții adverse hematologice, inclusiv trombocitopenie, anemie și neutropenie. Înainte de începerea tratamentului cu Jakavi trebuie să se efectueze o hemogramă completă, inclusiv numărarea separată a leucocitelor. Tratamentul trebuie întrerupt la pacienți cu număr de trombocite sub 50000/mm<sup>3</sup> sau cu număr absolut de neutrofile mai mic 500/mm<sup>3</sup> (vezi pct. 4.2).

S-a observat că pacienții cu număr redus de trombocite (<200000/mm<sup>3</sup>) la începutul tratamentului sunt mai predispuși să dezvolte trombocitopenie pe parcursul tratamentului.

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

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

Pacienții 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 pacienții cu o valoare de bază mai mare a hemoglobinei (79,3% comparativ cu 30,1%). Se recomandă o monitorizare mai frecventă a parametrilor hematologici și a semnelor și simptomelor clinice ale reacțiilor adverse aferente Jakavi pentru pacienții cu o valoare de bază a hemoglobinei sub 10,0 g/dl.

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

Hemograma completă trebuie monitorizată conform indicațiilor clinice, iar doza trebuie ajustată conform cerințelor (vezi pct. 4.2 și 4.8).

### Infecții

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

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

Au fost raportate creșteri ale încărcăturii virale ale hepatitei B (titru HBV-DNA titre), cu și fără creșteri asociate ale alanin aminotransferazei și aspartat aminotransferazei, la pacienții cu infecții cronice cu HBV care iau Jakavi. Se recomandă efectuarea unui screening pentru HBV înainte de începerea tratamentului cu Jakavi. Pacienții cu infectare cronică HBV trebuie tratați și monitorizați conform instrucțiunilor clinice.

### Herpes zoster

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

### Leucoencefalopatie multifocală progresivă

A fost raportată leucoencefalopatie 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 pacienți (de exemplu, simptome sau semne cognitive, neurologice sau psihiatrice). Pacienții trebuie monitorizați pentru identificarea oricărora dintre aceste simptome sau semne noi sau agravate și, dacă apar astfel de simptome/semne, trebuie avută în vedere trimiterea la un neurolog și luarea unor măsuri adecvate de diagnosticare a LMP. Dacă este suspionat diagnosticul de LMP, trebuie suspendată administrarea dozelor până la excluderea acestui diagnostic.

### Neoplazii cutanate non-melanice

Au fost raportate neoplazii cutanate non-melanice (NCNM), inclusiv carcinom cu celule bazale, carcinom cu celule scuamoase și carcinom cu celule Merkel, la pacienții tratați cu ruxolitinib. Celor mai mulți dintre acești pacienți li s-a administrat tratament prelungit cu hidroxiuree și au avut antecedente de NCNM anterioare sau leziuni cutanate premaligne. Nu a fost stabilită o relație cauzală cu administrarea ruxolitinib. Se recomandă examinarea cutanată periodică la pacienții care prezintă un risc crescut de neoplazie cutanată.

### 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.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Insuficiență renală*

La pacienții cu insuficiență renală severă, doza inițială de Jakavi trebuie să fie redusă. La pacienții cu boală renală în stadiu terminal, care efectuează hemodializă, doza inițială la pacienții cu MF trebuie să fie în funcție de numărul de trombocite (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 pacienții cu MF; doză unică de 10 mg sau două doze a câte 5 mg administrate la intervale 12 ore la pacienții cu PV) trebuie să fie administrate numai în zilele în care se efectuează hemodializă, după fiecare ședință de dializă. Ajustările suplimentare ale dozei trebuie efectuate cu monitorizarea atentă a siguranței și eficacității (vezi pct. 4.2 și 5.2).

#### *Insuficiență hepatică*

La pacienții cu orice insuficiență hepatică, doza inițială de Jakavi trebuie redusă cu aproximativ 50%. Dozele următoare trebuie ajustate pe baza monitorizării atente a siguranței și eficacității medicamentului (vezi pct. 4.2 și 5.2).

### Interacțiuni

Dacă Jakavi va fi administrat concomitent cu inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A4 sau inhibitori duali ai enzimelor CYP3A4 și CYP2C9 (de exemplu fluconazol), doza de Jakavi trebuie redusă cu aproximativ 50% și administrată de două ori pe zi (pentru frecvența monitorizării, vezi pct. 4.2 and 4.5).

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 pacienți care au întrerupt administrarea Jakavi și care au prezentat mai multe reacții adverse severe, mai ales în prezența afecțiunii intercurrente acute. Nu s-a stabilit dacă întreruperea bruscă a administrării Jakavi a contribuit la apariția acestor reacții. Dacă nu este necesară întreruperea bruscă, poate fi avută în vedere reducerea treptată a dozei de Jakavi, deși utilitatea reducerii treptate nu este demonstrată.

### Excipienți

Jakavi conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

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

## Interacțiuni care duc la reducerea dozei de ruxolitinib

### Inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A4

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

La subiecții sănătoși, administrarea concomitentă a ruxolitinib (10 mg în doză unică) în asociere cu un inhibitor puternic al izoenzimei CYP3A4, ketoconazol, a dus la valori ale  $C_{max}$  și ASC ale ruxolitinib mai mari cu 33%, respectiv 91% comparativ cu administrarea ruxolitinib în monoterapie. Timpul de înjumătățire 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% și administrată de două ori pe zi. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție (de exemplu de două ori pe săptămână) pentru a se depista apariția citopeniei, iar doza trebuie ajustată în funcție de siguranță și eficacitate (vezi pct. 4.2).

### Inhibitori duali ai enzimelor CYP2C9 și 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  $C_{max}$  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 și 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 și nu numai avasimib, carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, rifabutin, rifampină (rifampicină), sunătoare (Hypericum perforatum))*

Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape, iar doza trebuie ajustată în funcție de eficacitate și siguranță (vezi pct. 4.2).

La subiecții sănătoși 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 metabolitelor activi ai ruxolitinib a rămas neschimbată. Global, activitatea farmacodinamică a ruxolitinib a fost similară, sugerând că inducția 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  $E_{max}$ . Este posibil ca, de la un pacient la altul, să fie necesară o creștere a dozei ruxolitinib atunci când se începe tratamentul cu un inductor enzimatic puternic.

## Alte interacțiuni de avut în vedere care afectează ruxolitinib

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

La subiecții sănătoși, 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  $C_{max}$  și 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 moderați ai izoenzimei CYP3A4 (de exemplu eritromicină). Cu toate acestea, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru a se depista apariția citopeniei la inițierea tratamentului cu un inhibitor moderat izoenzimei CYP3A4.



## Efectele ruxolitinibului asupra altor medicamente

### Substanțe transportate de P-glicoproteina sau alți transportori

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

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

Un studiu la subiecți sănătoși a evidențiat faptul că ruxolitinib nu a inhibat metabolismul substratului izoenzimei CYP3A4 oral, midazolam. Prin urmare, nu este anticipată nicio creștere a expunerii la substraturile izoenzimei CYP3A4 când acestea sunt administrate concomitent cu ruxolitinib. Un alt studiu la subiecți sănătoși a evidențiat faptul că ruxolitinib nu afectează farmacocinetica contraceptivelor orale care conțin etinilestradiol și levonorgestrel. Prin urmare, nu se anticipează ca eficacitatea contraceptivelor în această combinație să fie compromisă de administrarea concomitentă a ruxolitinib.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Datele provenite din utilizarea Jakavi la femeile gravide sunt inexistente.

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

### Femei cu potențial fertil/Contracepție

Femeile la vârstă fertilă trebuie să utilizeze metode eficiente de contracepție în timpul tratamentului cu Jakavi. În cazul apariției sarcinii în timpul tratamentului cu Jakavi, trebuie efectuată o evaluare a raportului risc - beneficiu în funcție 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 cunoaște dacă ruxolitinib și/sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru sugari. Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la animale au evidențiat eliminarea ruxolitinib și a metaboliților în lapte (vezi pct. 5.3).

### Fertilitatea

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

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

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

#### 4.8 Reacții adverse

##### Rezumatul profilului de siguranță

##### Mielofibroză

Cele mai frecvent raportate reacții adverse au fost trombocitopenia și anemia.

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

Anemia, trombocitopenia și neutropenia sunt efecte asociate dozei.

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

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

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

##### Policitemia vera

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

Trei dintre cele mai frecvente reacții adverse non-hematologice au fost creștere ponderală (20,3%), amețeală (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 concentrații plasmatice crescute ale alaninaminotransferazei (45,3%), concentrații plasmatice crescute ale aspartat aminotransferazei (42,6%) și hipercolesterolemie (34,7%). Nu au fost observate concentrații plasmatice crescute ale alaninaminotransferazei gradul CTCAE 4 sau hipercolesterolemie și a fost observat un caz de concentrații plasmatice crescute ale aspartat aminotransferazei gradul CTCAE 4.

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

##### Listă sub formă a tabel a reacțiilor adverse provenite din studiile clinice

Siguranța administrării 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 care au 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 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 care au 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).

În cadrul programului de studii clinice, gravitatea reacțiilor adverse a fost evaluată pe baza CTCAE, definindu-se gradul 1 = ușoare, gradul 2 = moderate, gradul 3 = severe și gradul 4= cu potențial letal.

Reacțiile adverse provenite din studiile clinice (Tabelul 1) sunt enumerate în conformitate cu baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe. În cadrul fiecărei clase de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de frecvență, cu cele mai frecvente primele. Suplimentar, categoria de frecvență corespunzătoare pentru fiecare reacție adversă se bazează pe următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

**Tabelul 1 Categoriile de frecvență a reacțiilor adverse raportate în studiile de fază 3 (COMFORT-I, COMFORT-II, RESPONSE, RESPONSE 2)**

Reacție adversă	Categoria de frecvență pentru pacienții cu MF	Categoria de frecvență pentru pacienții cu PV
<b>Infecții și infestări</b>		
Infecții ale căilor urinare <sup>a,e</sup>	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Herpes zoster <sup>a,e</sup>	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Pneumonie	Foarte frecvente	Frecvente
Sepsis	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tuberculoză <sup>f</sup>	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută <sup>g</sup>
Reactivarea HBV	Cu frecvență necunoscută <sup>g</sup>	Mai puțin frecvente
<b>Tulburări hematologice și limfatice<sup>b,e</sup></b>		
Anemie <sup>b</sup>		
Grad 4 CTCAE <sup>d</sup> ( $< 6,5 \text{g/dl}$ )	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Grad 3 CTCAE <sup>d</sup> ( $< 8,0 - 6,5 \text{g/dl}$ )	Foarte frecvente	Frecvente
Orice grad CTCAE <sup>d</sup>	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Trombocitopenie <sup>b</sup>		
Grad 4 CTCAE <sup>d</sup> ( $< 25000/\text{mm}^3$ )	Frecvente	Mai puțin frecvente
Grad 3 CTCAE <sup>d</sup> ( $50000 - 25000/\text{mm}^3$ )	Foarte frecvente	Frecvente
Orice grad CTCAE <sup>d</sup>	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Neutropenie <sup>b</sup>		
Grad 4 CTCAE <sup>d</sup> ( $< 500/\text{mm}^3$ )	Frecvente	Mai puțin frecvente
Grad 3 CTCAE <sup>d</sup> ( $< 1000 - 500/\text{mm}^3$ )	Frecvente	Mai puțin frecvente
Orice grad CTCAE <sup>d</sup>	Foarte frecvente	Frecvente

Pancitopenie <sup>b, c</sup>	Frecvente	Frecvente
Hemoragie (orice hemoragie, inclusiv hemoragie intracraniană și gastro-intestinală, echimoze și alt fel 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 și hematurie)	Foarte frecvente	Foarte frecvente
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>		
Hipercolesterolemie <sup>b</sup> Orice grad CTCAE <sup>d</sup>	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hipertrigliceridemie <sup>b</sup> Orice grad CTCAE <sup>d</sup>	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Creștere ponderală <sup>a</sup>	Foarte frecvente	Foarte frecvente
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>		
Vertij <sup>a</sup>	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Cefalee <sup>a</sup>	Foarte frecvente	Foarte frecvente
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>		
Concentrații crescute ale lipazei, orice grad CTCAE <sup>d</sup>	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Constipație <sup>a</sup>	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Flatulență <sup>a</sup>	Frecvente	Frecvente
<b>Tulburări hepatobiliare</b>		
Concentrații plasmatică crescute ale alaninaminotransferazei <sup>b</sup>		
Grad 3 CTCAE <sup>d</sup> (> 5x – 20 x LNS)	Frecvente	Mai puțin frecvente
Orice grad CTCAE <sup>d</sup>	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Concentrații plasmatică crescute ale aspartataminotransferazei <sup>b</sup>		
Orice grad CTCAE <sup>d</sup>	Foarte frecvente	Foarte frecvente

<b>Tulburări vasculare</b>		
Hipertensiune arterială <sup>a</sup>	Foarte frecvente	Foarte frecvente
<sup>a</sup>	Frecvența se bazează pe date privind reacțiile adverse.	
	- Un subiect cu apariții multiple ale unei reacții adverse este luat în calcul numai o dată în categoria respectivă de reacții adverse.	
	- Reacțiile adverse raportate apar în timpul tratamentului sau într-o perioadă de până la 28 de zile de la data încheierii tratamentului.	
<sup>b</sup>	Frecvența se bazează pe valorile de laborator.	
	- Un subiect cu apariții multiple ale unei reacții adverse este luat în calcul numai o dată în categoria respectivă de reacții adverse.	
	- Reacțiile adverse raportate apar în timpul tratamentului sau într-o perioadă de până la 28 de zile de la data încheierii tratamentului.	
<sup>c</sup>	Pancitopenia este definită ca valoare a hemoglobinei de <100 g/l, numărul trombocitelor <100x10 <sup>9</sup> /l și numărul neutrofilelor de <1,5x10 <sup>9</sup> /l (sau număr scăzut al leucocitelor de gradul 2 dacă numărul neutrofilelor lipsește), simultan în aceeași analiză de laborator	
<sup>d</sup>	Criteriile terminologiei comune pentru reacții adverse (CTCAE) versiunea 3.0; gradul 1 = ușoare, gradul 2 = moderate, gradul 3 = severe, gradul 4 = cu potențial letal	
<sup>e</sup>	Aceste reacții adverse sunt discutate în text.	
<sup>f</sup>	Frecvența se bazează pe numărul tuturor pacienților expuși la ruxolitinib în cadrul studiilor clinice (N=4755)	
<sup>g</sup>	Reacții adverse derivate din experiența de după punerea pe piață	

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

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### Anemie

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

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

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

În perioada de randomizare din studiile pivot, anemia a fost mai puțin frecventă la pacienții cu PV decât la pacienții cu MF (40,8% comparativ cu 82,4%). La categoria de pacienți cu PV, au fost raportate evenimente de gradul 3 și 4 CTCAE la 2,7%, în timp ce la pacienții cu MF, frecvența a fost de 42,56%.

### Trombocitopenie

În cadrul studiilor clinice de fază III privind MF, la pacienții care au dezvoltat trombocitopenie de gradul 3 sau 4, timpul median până la apariția 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 50000/mm<sup>3</sup> a fost de 14 zile. În perioada de randomizare, au fost administrate transfuzii cu trombocite la 4,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat ruxolitinib și la 4,0% dintre pacienții cărora li s-au administrat scheme de control. Întreruperea tratamentului din cauza trombocitopeniei a avut loc la 0,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat ruxolitinib și 0,9% dintre pacienții cărora li s-au administrat scheme de control. Pacienții cu un număr de trombocite între 100000/mm<sup>3</sup> și 200000/mm<sup>3</sup> înainte de începerea administrării ruxolitinib au prezentat o frecvență mai ridicată a apariției trombocitopeniei de gradul 3 sau 4 comparativ cu pacienții cu număr de trombocite > 200000/mm<sup>3</sup> (64,2% comparativ cu 38,5%).

În perioada de randomizare din studiile pivot, rata pacienților care au prezentat trombocitopenie a fost mai mică la pacienții cu PV (16,8%) decât la pacienții cu MF (69,8%). Frecvența trombocitopeniei severe (și anume gradul 3 și 4 CTCAE) a fost mai mică la pacienții cu PV (2,7%) decât la pacienții cu MF (11,6%).

### Neutropenie

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

În perioada de randomizare din studiile de fază 3 la pacienții 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 gradul 4 CTCAE. O urmărire extinsă a pacienților tratați cu ruxolitinib a evidențiat 2 pacienți care au raportat neutropenie de gradul 4 CTCAE.

### Hemoragie

În cadrul studiilor clinice de fază III privind MF, evenimentele referitoare la hemoragie (inclusiv intracraniană și gastro-intestinală, echimoze și alt fel de hemoragie) au fost raportate la 32,6% dintre pacienții expuși la ruxolitinib și la 23,2% dintre pacienții expuși la tratamentele de referință (placebo sau cel mai bun tratament disponibil). Frecvența evenimentelor de gradul 3-4 a fost similară la pacienții cărora li s-au administrat ruxolitinib sau tratamentele de referință (4,7% comparativ cu 3,1%). Cei mai mulți pacienți cu reacții adverse de hemoragie în timpul tratamentului au raportat echimoze (65,3%). Echimozele au fost cel mai frecvent eveniment raportat la pacienți cărora li s-a administrat ruxolitinib comparativ cu pacienții cărora li s-au administrat tratamentele de referință (21,3% comparativ cu 11,6%). Hemoragia intracraniană a fost raportată la 1% dintre pacienții expuși la ruxolitinib și la 0,9% dintre pacienții expuși la tratamentele de referință. Hemoragia gastro-intestinală a fost raportată la 5,0% dintre pacienții expuși la ruxolitinib comparativ cu 3,1% dintre pacienții expuși la tratamentele de referință. Alte evenimente care au constat în hemoragie (inclusiv evenimente cum sunt epistaxis, hemoragie post-procedurală și hematurie) au fost raportate la 13,3% dintre pacienții tratați cu ruxolitinib și la 10,3% dintre pacienții tratați cu tratamentele de referință.

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 pacienții cu PV, au fost raportate evenimente care au constat în hemoragie (inclusiv hemoragie intracraniană și gastro-intestinală, echimoze și alte tipuri de hemoragie) la 16,8% dintre pacienții tratați cu ruxolitinib, la 15,3% dintre pacienții cărora li s-a administrat cel mai bun tratament disponibil în studiul RESPONSE și la 12,0% dintre pacienții 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 pacienții 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 gradul 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 pacienții tratați cu ruxolitinib, la 6,3% dintre pacienții tratați cu cel mai bun tratament disponibil în studiul RESPONSE și la 6,7% dintre pacienții tratați 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.

#### Infecții

În cadrul studiilor clinice pivot, de fază III privind MF, a fost raportată infecția tractului urinar de gradul 3 sau 4 la 1,0% dintre pacienți, herpes zoster la 4,3% dintre pacienți și tuberculoză la 1,0% dintre pacienți. În studiile clinice de fază 3, sepsisul a fost raportat la 3,0% dintre pacienți. O monitorizare extinsă a pacienților tratați cu ruxolitinib nu a evidențiat tendințe de creștere a ratei de apariție a sepsisului în timp.

În perioada de randomizare din studiile de fază 3 la pacienții cu PV, a fost raportat un caz (0,5%) de infecție de gradul 3 CTCAE la nivelul căilor urinare și niciun caz de infecție a căilor urinare de gradul 4. Rata apariției herpes zoster a fost similară la pacienții cu PV (4,3%) și la pacienții cu MF (4,0%). A fost raportat un caz de nevralgie post-herpetică de gradul 3 CTCAE la pacienții 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.

#### 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 gradul 1 (18,2% față de 8,1%). Creșterile de gradul  $\geq 2$  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 gradul 3 și gradul 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.

### Tensiune arterială sistolică crescută

În cadrul studiilor clinice pivot de fază III la pacienții cu MF, s-a înregistrat o creștere a tensiunii arteriale sistolice de 20 mmHg sau mai mult față de valoare de bază la 31,5% dintre pacienții care au efectuat minimum o vizită comparativ cu 19,5% dintre pacienții cărora li s-au administrat scheme de control. În studiul COMFORT-I (pacienți cu MF), creșterea medie față de valoare de bază a TA (tensiunii arteriale) sistolice a fost de 0-2 mmHg la administrarea ruxolitinib comparativ cu o scădere de 2-5 mmHg în brațul în care s-a administrat placebo. În studiul COMFORT-II, valorile medii au evidențiat o mică diferență între pacienții tratați cu ruxolitinib și pacienții cu MF tratați cu scheme de control.

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

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Nu se cunoaște 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 și trombocitopenie. Trebuie administrat tratamentul adecvat de susținere a funcțiilor vitale.

Nu se așteaptă ca hemodializa să crească eliminarea ruxolitinib.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antineoplazice, inhibitori ai protein kinazelor, codul ATC: L01XE18

#### Mecanism de acțiune

Ruxolitinib este un inhibitor selectiv al JAK kinazelor (JAK), JAK1 și JAK2 (valori  $IC_{50}$  de 3,3 nM și 2,8 nM pentru enzimele JAK1, respectiv JAK2). Acestea mediază semnalizarea unui număr de citokine și factori de creștere care sunt importanți în hematopoieză și funcția sistemului imun.

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

Ruxolitinib inhibă semnalizarea JAK-STAT și proliferarea celulară în cazul modelelor celulare dependente de citokine ale neoplaziilor hematologice, ca și proliferarea celulelor Ba/F3 devenite independente de citokine prin expresia proteinei mutante JAK2V617F, cu valori  $IC_{50}$  variind între 80 și 320 nM.



## Efecte farmacodinamice

Ruxolitinib inhibă fosforilarea STAT3 indusă de citokine în sângele integral la subiecții sănătoși, pacienții cu MF și pacienții cu PV. Ruxolitinib a dus la inhibarea maximă a fosforilării STAT3 la 2 ore de la administrarea dozei, aceasta revenind aproape la valoarea inițială într-un interval de timp de până la 8 ore atât la pacienții sănătoși, cât și la pacienții cu MF, fără a indica nicio acumulare de metaboliți primari sau activi.

Creșterile nivelurilor bazale ale markerilor inflamatori asociați cu simptome constituționale, cum sunt TNF $\alpha$ , IL-6 și CRP la subiecți cu MF, au scăzut în urma tratamentului cu ruxolitinib. Pacienții cu MF nu au devenit refractari, în timp, la efectele farmacodinamice ale tratamentului cu ruxolitinib. În mod similar, pacienții cu PV au prezentat, de asemenea, creșteri față de valoarea inițială a markerilor inflamatorii. Valorile acestor markeri au scăzut după tratamentul cu ruxolitinib.

În cadrul unui studiu minuțios privind intervalul QT la subiecții sănătoși, nu a existat nicio indicație a existenței vreunui efect de prelungire QT/QTc a ruxolitinib administrat în doze unice de până la doza supratherapeutică de 200 mg, evidențiind faptul că ruxolitinib nu are niciun efect asupra repolarizării cardiace.

## Eficacitate și siguranță clinică

### Mielofibroză

Au fost efectuate două studii randomizate, de fază III (COMFORT-I și COMFORT-II), la pacienții cu MF (MF primară, MF post-policitemie vera sau MF post-trombocitemie esențială). În ambele studii, pacienții au prezentat splenomegalie palpabilă de minimum 5 cm sub rebordul costal și o categorie de risc intermediar-2 sau risc ridicat în funcție de Criteriile Convenite de Grupul de Lucru Internațional (IWG). Doza inițială de Jakavi a fost stabilită în funcție de numărul de trombocite.

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

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

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

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

În cadrul COMFORT-I și COMFORT-II, datele demografice inițiale privind pacienții și caracteristicile bolii au fost comparabile între brațele de tratament.

**Tabelul 2 Procentul de pacienți care au atins o reducere mai mare sau egală cu 35% din valoarea inițială a volumului splenic, în săptămâna 24, în cadrul COMFORT-I, și 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 subiecți cu volumul splenic redus cu $\geq 35\%$	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 pacienți din cadrul brațului de tratament în care s-a administrat Jakavi a atins o reducere mai mare sau egală cu 35% din valoarea inițială a volumului splenic (Tabelul 2), indiferent de prezența sau absența mutației JAK2V617F sau de subtipul bolii (MF primară, MF post-policitemie vera sau MF post-trombocitemie esențială).

**Tabelul 3 Procentul de pacienți care au atins o reducere mai mare sau egală cu 35% din valoarea inițială a volumului splenic după prezența mutației JAK (set de siguranță)**

	COMFORT-I				COMFORT-II			
	Jakavi		Placebo		Jakavi		Cel mai bun tratament disponibil	
Prezența mutației 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 subiecți cu volum splenic redus cu $\geq 35\%$	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 menținerii răspunsului splenic (scădere  $\geq 35\%$ ) la administrarea Jakavi timp de minimum 24 săptămâni a fost de 89% în COMFORT-I și 87% în COMFORT-II; 52% dintre pacienți au menținut răspunsurile splenice timp de minimum 48 săptămâni în COMFORT-II.

În COMFORT-I, 45,9% subiecți din grupul Jakavi a obținut o îmbunătățire de  $\geq 50\%$  comparativ cu valoarea inițială 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 și -3,4 pentru placebo ( $p < 0,0001$ ).

În COMFORT-I, după o urmărire mediană de 34,3 luni, rata deceselor la pacienții randomizați în brațul în care s-a administrat ruxolitinib a fost de 27,1% comparativ cu 35,1% la pacienții randomizați pentru a li se administra placebo; RR 0,687; Î 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; ÎI 95% 0,50-0,96; p=0,025).

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

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; ÎI 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 pacienți cu PV, care au prezentat rezistență sau intoleranță la hidroxiuree, conform definiției bazate pe criteriile publicate de grupul internațional de lucru European LeukemiaNet (ELN). 110 pacienți au fost randomizați în brațul în care s-a administrat ruxolitinib și 112 pacienți în brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil. Doza inițială de Jakavi a fost de 10 mg de două ori pe zi. Dozele au fost ulterior ajustate la pacienți individuali în funcție de tolerabilitate și 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 și a inclus hidroxiuree (59,5%), interferon/ interferon pegilat (11,7%), anagrelide (7,2%), pipobroman (1,8%) și monitorizare (15,3%).

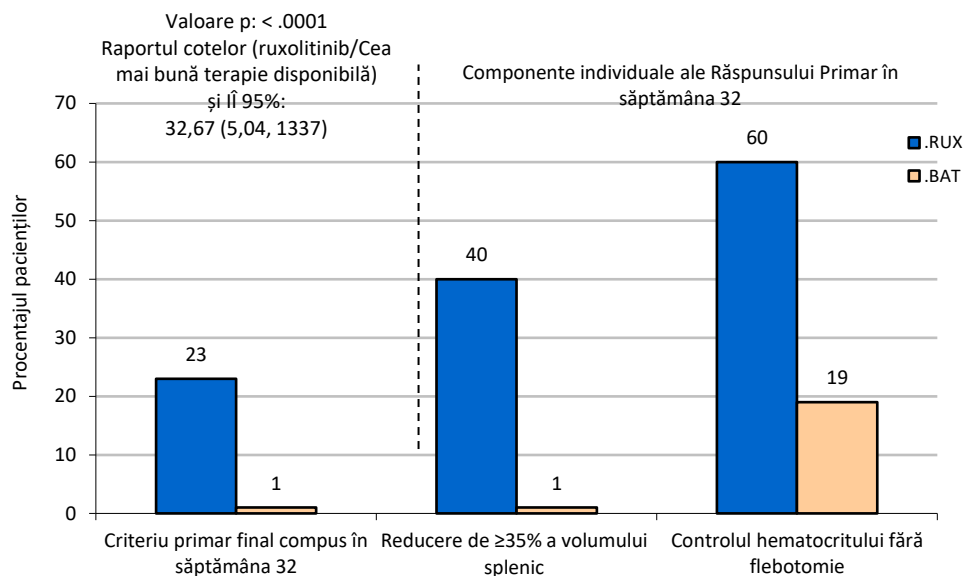
Datele demografice de la momentul inițial și caracteristicile bolii au fost comparabile între cele două brațe de tratament. Vârsta mediană a fost de 60 ani (în intervalul 33 - 90 ani). Pacienții din brațul în care s-a administrat ruxolitinib au fost diagnosticați cu PV pe o perioadă mediană de 8,2 ani. Acestora li se administrase anterior hidroxiuree pentru o perioadă mediană de aproximativ 3 ani. La cei mai mulți dintre pacienți (>80%) se efectuaseră minimum două flebotomii în cele 24 săptămâni de dinaintea screening-ului. Nu există date comparative privind supraviețuirea pe termen lung și incidența complicațiilor bolii.

Criteriul principal final compus a fost procentul de pacienți care au fost eligibili atât prin absența flebotomiei (control HCT), cât și prin reducerea cu  $\geq 35\%$  a volumului splenic comparativ cu valoarea inițială în săptămâna 32. Eligibilitatea pentru flebotomie a fost definită ca fiind un HCT confirmat de  $>45\%$ , și anume minimum 3 puncte procentuale peste valoarea HCT obținută inițial sau un HCT confirmat de  $>48\%$ , oricare dintre acesta a avut valoarea mai mică. Criteriile secundare finale importante au inclus procentul de pacienți care au îndeplinit criteriul principal final și nu au prezentat progresia bolii în săptămâna 48, ca și procentul de pacienți care au obținut o remisie hematologică completă în săptămâna 32.

Studiul și-a atins obiectivul principal și un procent mai mare dintre pacienții din grupul Jakavi a îndeplinit criteriul principal final compus și fiecare dintre componentele sale individuale. Mult mai mulți pacienți tratați cu Jakavi (23%) au obținut un răspuns primar ( $p<0,0001$ ) comparativ cu cel mai bun tratament disponibil (0,9%). A fost realizat controlul hematocritului la 60% dintre pacienții din brațul în care s-a administrat Jakavi comparativ cu 18,8% în brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil și a fost înregistrată o reducere de  $\geq 35\%$  a volumului splenic la 40% dintre pacienții din brațul în care s-a administrat Jakavi comparativ cu 0,9% din brațul în care s-a administrat cel mai bun tratament disponibil (Figura 1).

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

**Figura 1 Pacienți care au îndeplinit criteriul final principal și 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% și 64% dintre pacienții tratați cu ruxolitinib au prezentat o reducere de  $\geq 50\%$  a TSS-14, respectiv TSS-5, comparativ cu numai 5% și 11% dintre pacienții tratați cu cel mai bun tratament disponibil.

Percepția beneficiilor tratamentului a fost măsurată cu ajutorul Chestionarului referitor la impresia globală a pacientului privind modificările (PGIC). 66% dintre pacienții tratați cu ruxolitinib comparativ cu 19% dintre pacienții tratați cu cel mai bun tratament disponibil au raportat o ameliorare la numai patru săptămâni de la începerea tratamentului. Îmbunătățirea percepției beneficiilor tratamentului a fost, de asemenea, mai mare la pacienții tratați 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 4).

**Tabelul 4 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 $\geq 35\%$ 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).

#### Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Jakavi la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul MF și PV (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

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

## Distribuție

Volumul mediu de distribuție la starea de echilibru este de aproximativ 75 litri la pacienții cu MF și PV. La concentrațiile relevante din punct de vedere clinic ale ruxolitinib, legarea la proteinele plasmatică *in vitro* este de aproximativ 97%, în cea mai mare parte legându-se de albumină. Un studiu efectuat prin autoradiografia întregului corp la șobolan a evidențiat faptul că ruxolitinib nu trece de bariera heato-encefalică.

## Metabolizare

Ruxolitinib este metabolizat, în principal, de izoenzima CYP3A4 (>50%), cu o contribuție suplimentară de la izoenzima CYP2C9. Compusul primar este entitatea predominantă în plasma umană, reprezentând aproximativ 60% din materialul aferent medicamentului aflat în circulație. Doi metaboliți majori și activi sunt prezenți în plasmă, reprezentând 25% și 11% din ASC a compusului primar. Acești metaboliți dețin între o jumătate și o cincime din activitatea farmacologică aferentă JAK primar. Suma totală a tuturor metaboliților activi contribuie la 18% din farmacodinamica totală a ruxolitinib. La concentrații relevante din punct de vedere clinic, ruxolitinib nu inhibă izoenzimele CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 sau CYP3A4 și 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 și BCRP.

## Eliminare

Ruxolitinib este eliminat, în principal, prin metabolizare. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică a ruxolitinib este de aproximativ 3 ore. În urma administrării unei doze unice orale de ruxolitinib marcat cu [<sup>14</sup>C] la subiecți adulți sănătoși, 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 puțin de 1% din radioactivitatea totală eliminată.

## Liniaritate/Non-liniaritate

Proportionalitatea dozei a fost demonstrată în cadrul studiilor cu doză unică și multiplă.

## Grupe speciale de pacienți

### Efectele vârstei, sexului sau rasei

Pe baza studiilor efectuate la subiecții sănătoși, nu au fost observate diferențe relevante privind farmacocinetica ruxolitinib cu privire la sex și rasă. Într-o evaluare a farmacocineticii la pacienții cu MF, nu a fost evidentă nicio relație între clearance-ul oral și vârsta sau rasa pacientului. Clearance-ul oral anticipat a fost de 17,7 l/h la femei și 22,1 l/h la bărbați, cu o variabilitate între subiecți de 39% la pacienții cu MF. Clearance-ul a fost de 12,7 l/h la pacienții cu PV, cu o variabilitate între subiecți de 42% și fără nicio relație aparentă între clearance-ul oral și sexul, vârsta sau rasa pacientului, pe baza evaluării farmacocinetice a populației la pacienții cu PV.

### Copii și adolescenți

Nu s-au stabilit siguranța și eficacitatea Jakavi la copii și adolescenți (vezi pct. 5.1 „Copii și adolescenți”).

### Insuficiență renală

Funcția renală a fost stabilită utilizând atât Modificarea Dietei în Boala Renală (MDBR) și creatinina urinară. În urma administrării unei doze unice de ruxolitinib de 25 mg, expunerea la ruxolitinib a fost similară la pacienții cu diverse grade de insuficiență renală și la cei cu funcție renală normală. Cu toate acestea, valorile plasmatică ale ASC ale metaboliților ruxolitinib au avut tendința de a crește odată cu creșterea severității insuficienței renale, crescând cel mai pronunțat la subiecții cu insuficiență renală severă. Nu se cunoaște dacă expunerea crescută la metabolit ridică probleme de siguranță. Se recomandă modificarea dozei la pacienții cu insuficiență renală severă și cu boală renală terminală (vezi pct. 4.2). Administrarea numai odată cu efectuarea dializei reduce expunerea la metabolit, dar și efectul farmacodinamic, mai ales în zilele dintre ședințele de dializă.

### Insuficiență hepatică

În urma administrării unei doze unice de ruxolitinib de 25 mg la pacienții cu diverse grade de insuficiență hepatică, ASC medie a ruxolitinib a crescut la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată și severă, cu 87%, 28%, respectiv 65%, comparativ cu pacienții cu funcție hepatică normală. Nu a existat nicio relație clară între ASC și gradul de insuficiență hepatică pe baza scorurilor Child-Pugh. Timpul terminal de înjumătățire plasmatică a fost prelungit la pacienții cu insuficiență hepatică comparativ cu subiecții sănătoși (4,1-5,0 ore comparativ cu 2,8 ore). Se recomandă reducerea dozei cu aproximativ 50% la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2).

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Ruxolitinib a fost evaluat în cadrul studiilor farmacologice de siguranță, de toxicitatea dozei repetate, genotoxicitate și toxicitatea funcției de reproducere și în cadrul unui studiu de carcinogenitate. Organele-țintă asociate cu acțiunea farmacologică a ruxolitinib în cadrul studiilor privind toxicitatea la doze repetate includ măduva osoasă, sângele periferic și țesuturile limfoide. La câine au fost observate infecții asociate, în general, cu imunosupresia. În cadrul unui studiu de telemetrie la câine, au fost observate reduceri adverse ale tensiunii arteriale împreună cu creșteri ale ritmului cardiac și o reducere adversă a volumului pe minut a fost observată în cadrul unui studiu privind funcția respiratorie la șobolan. În cadrul studiilor la câine și șobolan, marjele (pe baza  $C_{max}$  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  $\geq 5$  mg/kg și zi atunci când tratamentul a început în ziua 7 după naștere (similar cu nou-născutul la om) și la  $\geq 15$  mg/kg și zi atunci când tratamentul a început în zilele 14 sau 21 (similar cu copilul mic 1–3 ani la om). S-a observat fracturi și avort prematur la șobolani, la doze de  $\geq 30$  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 șobolani 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 șobolani tineri au fost similare cu cele observate la șobolani adulți. Șobolani tineri au fost mai sensibili decât cei adulți la toxicitatea ruxolitinib.

Ruxolitinib a redus greutatea fetală și a crescut pierderea post-implantare în cadrul studiilor la animale. Nu au existat dovezi ale unui efect teratogen la șobolan și iepure. Cu toate acestea, marjele de expunere comparativ cu cea mai ridicată doză clinică au fost reduse, prin urmare, rezultatele au o relevanță limitată pentru om. Nu au fost observate efecte asupra fertilității. În cadrul unui studiu privind dezvoltarea prenatală și postnatală, au fost observate o perioadă gestațională ușor prelungită, un număr redus al situsurilor de implantare și un număr redus al puilor născuți. La pui, au fost observate o greutate corporală inițială medie scăzută și perioade scurte creștere ponderală medie scăzută. La șobolan, în timpul alăptării, ruxolitinib și/sau metaboliții săi au fost eliminați în lapte cu o concentrație de 13 ori mai mare decât concentrația plasmatică maternă. Ruxolitinib nu a fost mutagen sau clastogen. Ruxolitinib nu a fost carcinogen în modelul transgenic Tg.rasH2 la șoarece.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Celuloză microcristalină  
Stearat de magneziu  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Amidonglicolat de sodiu (tip A)  
Povidonă K30  
Hidroxiopropilceluloză 300 până la 600 cps  
Lactoză monohidrat

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Ambalaje cu blistere din PVC/PCTFE/aluminiu conținând 14 sau 56 comprimate sau ambalaje colective conținând 168 (3 ambalaje a 56) comprimate.

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

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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 AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 23 august 2012  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 24 aprilie 2017

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

### Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Germania

Novartis Farmacéutica S.A.  
Ronda de Santa Maria 158  
08210 Barberà del Vallès, Barcelona  
Spania

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

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

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

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

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

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

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

**CUTIA UNITĂȚII COMERCIALE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Jakavi 5 mg comprimate  
ruxolitinib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

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

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate

14 comprimate

56 comprimate

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

Administrare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII 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:

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

**CUTIE EXTERIOARĂ A AMBALAJULUI COLECTIV**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Jakavi 5 mg comprimate  
ruxolitinib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

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

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate

Ambalaj colectiv: 168 (3 ambalaje a 56) comprimate

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

Administrare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP



**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII 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:

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

**CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJULUI COLECTIV**

Jakavi 5 mg comprimate  
ruxolitinib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

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

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate

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

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

Administrare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

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

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Jakavi 5 mg

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

**BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Jakavi 5 mg comprimate  
ruxolitinib

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

Luni  
Marți  
Miercuri  
Joi  
Vineri  
Sâmbătă  
Duminică



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

**CUTIA UNITĂȚII COMERCIALE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Jakavi 10 mg comprimate  
ruxolitinib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

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

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate

14 comprimate

56 comprimate

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

Administrare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII 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:

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

**CUTIE EXTERIOARĂ A AMBALAJULUI COLECTIV**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Jakavi 10 mg comprimate  
ruxolitinib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

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

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate

Ambalaj colectiv: 168 (3 ambalaje a 56) comprimate

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

Administrare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

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

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII 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:



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

**CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJULUI COLECTIV**

Jakavi 10 mg comprimate  
ruxolitinib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

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

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate

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

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

Administrare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

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

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Jakavi 10 mg

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

**BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Jakavi 10 mg comprimate  
ruxolitinib

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

Luni  
Marți  
Miercuri  
Joi  
Vineri  
Sâmbătă  
Duminică



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

**CUTIA UNITĂȚII COMERCIALE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Jakavi 15 mg comprimate  
ruxolitinib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

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

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate

14 comprimate

56 comprimate

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

Administrare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII 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:

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

**CUTIE EXTERIOARĂ A AMBALAJULUI COLECTIV**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Jakavi 15 mg comprimate  
ruxolitinib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

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

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate

Ambalaj colectiv: 168 (3 ambalaje a 56) comprimate

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

Administrare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

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

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII 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:

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

**CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJULUI COLECTIV**

Jakavi 15 mg comprimate  
ruxolitinib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

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

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate

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

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

Administrare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.



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

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Jakavi 15 mg

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

**BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Jakavi 15 mg comprimate  
ruxolitinib

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

Luni  
Marți  
Miercuri  
Joi  
Vineri  
Sâmbătă  
Duminică



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

**CUTIA UNITĂȚII COMERCIALE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Jakavi 20 mg comprimate  
ruxolitinib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

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

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate

14 comprimate

56 comprimate

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

Administrare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

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

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII 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:

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

**CUTIE EXTERIOARĂ A AMBALAJULUI COLECTIV**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Jakavi 20 mg comprimate  
ruxolitinib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

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

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate

Ambalaj colectiv: 168 (3 ambalaje a 56) comprimate

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

Administrare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

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

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII 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:

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

**CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJULUI COLECTIV**

Jakavi 20 mg comprimate  
ruxolitinib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

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

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate

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

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

Administrare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

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

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Jakavi 20 mg



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

**BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Jakavi 20 mg comprimate  
ruxolitinib

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

Luni  
Marți  
Miercuri  
Joi  
Vineri  
Sâmbătă  
Duminică



## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru pacient

**Jakavi 5 mg comprimate**

**Jakavi 10 mg comprimate**

**Jakavi 15 mg comprimate**

**Jakavi 20 mg comprimate**

ruxolitinib

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Jakavi și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Jakavi
3. Cum să luați Jakavi
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Jakavi
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Jakavi și pentru ce se utilizează

Jakavi conține substanța 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 a trata pacienții cu policitemia vera care prezintă rezistență sau intoleranță la hidroxiuree.

#### Cum acționează Jakavi

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

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

Dacă aveți orice întrebări privind modul în care acționează Jakavi sau de ce acest medicament v-a fost prescris, adresați-vă medicului dumneavoastră.

## 2. Ce trebuie să știți înainte să luați Jakavi

Urmați cu atenție toate instrucțiunile medicului. Acestea pot diferi de informațiile generale din acest prospect.

### Nu luați Jakavi

- dacă sunteți alergic la ruxolitinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).
- dacă sunteți gravidă sau alăptați.

Dacă oricare dintre cele de mai sus vi se potrivește, spuneți medicului dumneavoastră care va decide dacă trebuie să începeți tratamentul cu Jakavi.

### Atenționări și precauții

Înainte să luați Jakavi, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului

- dacă aveți orice infecții. Poate fi necesară tratarea infecției înainte de a începe tratamentul cu Jakavi. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată tuberculoză sau dacă ați intrat în contact cu persoane care au sau au avut tuberculoză. Medicul dumneavoastră vă poate efectua teste pentru a vedea dacă aveți tuberculoză sau orice alte infecții. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată hepatita B.
- dacă aveți orice probleme cu rinichii. Medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză diferită de Jakavi.
- dacă aveți sau ați avut orice probleme cu ficatul. Medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză diferită de Jakavi.
- dacă luați alte medicamente (vezi pct. „Jakavi împreună cu alte medicamente”).
- dacă ați avut vreodată tuberculoză.
- dacă ați avut vreodată cancer al pielii.

Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul în timpul tratamentului cu Jakavi:

- dacă prezentați învinețire și/sau sângerări neașteptate, oboseală neobișnuită, lipsă de aer în timpul mișcării fizice sau odihnei, paloare neobișnuită a pielii sau infecții frecvente (acestea sunt semne ale unor tulburări ale sângelui).
- dacă prezentați febră, frisoane sau alte simptome ale infecțiilor.
- dacă prezentați tuse cronică însoțită de expectorații cu sânge, febră, transpirație nocturnă și pierdere în greutate (acestea pot fi semne ale tuberculozei).
- dacă prezentați oricare dintre simptomele următoare sau dacă orice persoană apropiată de dumneavoastră observă că prezentați 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 încețoșată și/sau pierdere a vederii. Acestea pot fi semne ale unei infecții grave a creierului, iar medicul dumneavoastră vă poate sugera efectuarea unor investigații suplimentare și monitorizarea stării dumneavoastră.
- dacă dezvoltați erupții trecătoare pe piele dureroase, însoțite de vezicule (acestea sunt semne ale herpesului).
- dacă observați modificări la nivelul pielii. Acest lucru poate necesita monitorizare ulterioară deoarece au fost raportate anumite tipuri de cancer al pielii (non-melanice).

### Analize ale sângelui

Înainte de a începe tratamentul cu Jakavi, medicul dumneavoastră vă va efectua analize ale sângelui pentru a stabili doza inițială optimă pentru dumneavoastră. Va trebui să efectuați și alte analize ale sângelui în timpul tratamentului, astfel încât medicul dumneavoastră să poată monitoriza numărul de celule ale sângelui (celule albe, celule roșii și trombocite) din organismul dumneavoastră și să poată evalua modul în care răspundeți la tratament și dacă Jakavi are un efect nedorit asupra acestor celule. 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. De asemenea, medicul dumneavoastră va verifica regulat concentrația lipidelor (grăsimilor) din sângele dumneavoastră.

### Încetarea administrării Jakavi

Atunci când încetați să luați Jakavi, este posibil ca simptomele mielofibrozei să reapară. Este posibil ca medicul dumneavoastră să dorească să reducă treptat cantitatea de Jakavi administrată de fiecare dată înainte de a înceta administrarea completă a medicamentului.

### **Copii și adolescenți**

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

### **Jakavi împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Este foarte important să menționați oricare dintre următoarele medicamente care conțin următoarele substanțe active, deoarece este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să vă modifice doza de Jakavi.

Următoarele pot crește riscul apariției reacțiilor adverse asociate administrării Jakavi:

- Unele medicamente utilizate pentru tratarea infecțiilor. Acestea includ medicamente utilizate pentru a trata boli fungice (cum sunt ketoconazol, itraconazol, posaconazol, fluconazol și voriconazol), medicamente utilizate pentru tratarea anumitor tipuri de infecții bacteriene (antibiotice, cum sunt claritromicină, telitromicină, ciprofloxacina sau eritromicină), medicamente pentru tratarea infecțiilor virale, inclusiv infecție cu HIV/AIDS (cum sunt amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), medicamente utilizate pentru tratarea hepatitei C (boceprevir, telaprevir).
- Nefazodon, un medicament pentru tratarea depresiei.
- Mibefradil sau diltiazem, medicamente pentru tratarea tensiunii arteriale crescute și anginei pectorale stabile.
- Cimetidină, un medicament pentru tratarea arsurilor la stomac.

Următoarele pot reduce eficacitatea Jakavi:

- Avasimib, un medicament pentru tratarea bolilor inimii.
- Fenitoină, carbamazepină sau fenobarbital și alte antiepileptice utilizate pentru oprirea convulsiilor sau crizelor epileptice.
- Rifabutină sau rifampicină, medicamente pentru tratarea tuberculozei (TB).
- Sunătoare (*Hypericum perforatum*), un medicament din plante utilizat pentru tratarea depresiei.

**În timpul tratamentului cu Jakavi**, nu trebuie să începeți administrarea unui nou medicament fără a cere mai întâi sfatul medicului care v-a prescris Jakavi, inclusiv medicamente eliberate pe baza unei prescripții medicale, medicamente eliberate fără prescripție medicală și medicamente din plante sau medicamente alternative.

### **Sarcina și alăptarea**

Nu luați Jakavi în timpul sarcinii. Discutați cu medicul dumneavoastră despre modul în care să luați măsuri adecvate pentru a evita să rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Jakavi.

Nu alăptați în timpul tratamentului cu Jakavi. Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Dacă prezentați amețeli după ce luați Jakavi, nu conduceți vehicule sau nu utilizați utilaje.

### **Jakavi conține lactoză**

Jakavi conține lactoză (zahăr din lapte). Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

### **3. Cum să luați Jakavi**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza de Jakavi depinde de numărul de celule ale pacientului. Medicul dumneavoastră vă va evalua numărul de celule din organism și va găsi doza optimă pentru dumneavoastră, mai ales dacă aveți probleme cu ficatul sau rinichii.

- Doza inițială recomandată în tratamentul mielofibrozei este de 15 mg de două ori pe zi sau 20 mg de două ori pe zi, în funcție de numărul dumneavoastră de celule din sânge.
- Doza inițială recomandată în tratamentul policitemiei vera este de 10 mg de două ori pe zi.
- Doza maximă este de 25 mg de două ori pe zi.

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

În timpul tratamentului, medicul dumneavoastră vă poate recomanda o doză mai mică sau mai mare dacă rezultatele testelor de sânge arată că acest lucru este necesar, dacă aveți probleme cu ficatul sau rinichii sau dacă aveți nevoie de tratament și cu alte anumite medicamente.

Dacă faceți dializă, luați fie o singură doză de Jakavi, fie două doze separate de Jakavi numai în zilele în care faceți dializă, după ce ați terminat efectuarea dializei. Medicul dumneavoastră vă va spune dacă trebuie să luați una sau două doze și cât de multe comprimate să luați pentru fiecare doză.

Trebuie să luați Jakavi în fiecare zi, la aceeași oră, cu sau fără alimente.

Trebuie să continuați să luați Jakavi atâta timp cât vă spune medicul dumneavoastră. Acesta este un tratament pe termen lung.

Medicul dumneavoastră vă va monitoriza regulat starea de sănătate pentru a se asigura că tratamentul are efectul dorit.

Dacă aveți întrebări despre cât timp să luați Jakavi, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

Dacă prezentați anumite reacții adverse (de exemplu afecțiuni ale sângelui), este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să modifice cantitatea de Jakavi pe care trebuie să o luați sau este posibil să vă spună să întrerupeți administrarea Jakavi pentru o anumită perioadă de timp.

#### **Dacă luați mai mult Jakavi decât trebuie**

Dacă luați din greșeală mai mult Jakavi decât v-a prescris medicul dumneavoastră, contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră sau farmacistul.

#### **Dacă uitați să luați Jakavi**

Dacă ați uitat să luați Jakavi, luați următoarea doză la ora potrivită. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

#### **Dacă încetați să luați Jakavi**

Dacă întrerupeți tratamentul cu Jakavi, este posibil ca simptomele legate de mielofibroză să reapară. Prin urmare, nu întrerupeți tratamentul cu Jakavi fără să discutați cu medicul dumneavoastră.

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

#### 4. Reacții adverse posibile

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

Cele mai multe reacții adverse asociate cu Jakavi sunt ușoare până la moderate și, în general, vor dispărea după câteva zile până la câteva săptămâni de tratament.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre următoarele reacții adverse. Unele sunt foarte frecvente (pot afecta peste 1 din 10 persoane), unele sunt frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- orice semn de sângerare la nivelul creierului, cum sunt modificarea bruscă a nivelului de conștiință, durere de cap persistentă, amorțeală, furnicături, slăbiciune sau paralizie (frecventă)
- orice semn de sângerare la nivelul stomacului sau intestinului, cum sunt scaune de culoare neagră sau scaune cu sânge sau vărsături cu sânge (foarte frecvente)
- învinețire și/sau sângerare neașteptate, oboseală neobișnuită, respirație întretăiată în timpul mișcării fizice sau la repaus, piele neobișnuit de palidă sau infecții frecvente (semne posibile ale unor afecțiuni ale sângelui) (foarte frecvente)
- erupții dureroase ale pielii însoțite de vezicule (acestea sunt semne ale herpesului (*herpes zoster*)) (foarte frecvente)
- febră, frisoane sau alte simptome ale infecțiilor (foarte frecvente)
- număr redus al celulelor roșii din sânge (*anemie*), număr redus al celulelor albe din sânge (*neutropenie*) sau număr redus de trombocite (*trombocitopenie*) (foarte frecvente)

Alte reacții adverse care pot apărea la administrarea Jakavi

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

- concentrație mare a colesterolului sau grăsimilor din sânge (*hipertrigliceridemie*)
- rezultate anormale ale analizelor funcției ficatului
- amețeli
- durere de cap
- infecții ale tractului urinar
- creștere în greutate
- febră, tuse, dificultate sau durere la respirație, respirație șuierătoare, durere în piept în timpul respirației (simptome posibile ale pneumoniei)
- tensiune arterială mare (*hipertensiune arterială*), care poate fi, de asemenea, cauza amețelilor și 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 (*flatulență*)

Mai puțin 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).

#### Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Jakavi

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie sau blister după "EXP".

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

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

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Jakavi

- Substanța activă a Jakavi este ruxolitinib.
- Fiecare comprimat de Jakavi 5 mg conține ruxolitinib 5 mg.
- Fiecare comprimat de Jakavi 10 mg conține ruxolitinib 10 mg.
- Fiecare comprimat de Jakavi 15 mg conține ruxolitinib 15 mg.
- Fiecare comprimat de Jakavi 20 mg conține ruxolitinib 20 mg.
- Celelalte componente sunt: celuloză microcristalină, stearat de magneziu, dioxid de siliciu coloidal anhidru, amidonglicolat de sodiu, povidonă, hidroxipropilceluloză, lactoză monohidrat.

### Cum arată Jakavi și conținutul ambalajului

Jakavi 5 mg comprimate sunt comprimate rotunde, de culoare albă până la aproape albă, cu „NVR” marcate pe o parte și 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 și 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 și 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 și cu „L20” marcate pe cealaltă parte.

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

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

### Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

### Fabricantul

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Germania

Novartis Farmaceutica S.A.  
Ronda de Santa Maria 158  
08210 Barberà del Vallès, Barcelona  
Spania



Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Acest prospect a fost revizuit în****Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

**ANEXA IV**

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR  
AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ**

## **Concluzii științifice**

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS(-uri) pentru ruxolitinib, concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile privind riscul(urile) provenite din studiul(ii) clinic(e) și surse de după punerea pe piață, inclusiv unele cazuri de întrerupere a administrării, cu rezultate pozitive, și având în vedere un mecanism plauzibil de acțiune, PRAC consideră că o relație cauzală între ruxolitinib și pancitopenie este cel puțin o posibilitate rezonabilă.

Având în vedere datele disponibile privind riscul(urile) provenite din experiența de după punerea pe piață și/sau cazuri din literatură de specialitate în care asocierea cauzală este posibilă și plauzibilă din punct de vedere biologic, PRAC consideră că o relație cauzală între ruxolitinib și HBV este cel puțin o posibilitate rezonabilă.

CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

### **Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață**

Pe baza concluziilor științifice pentru ruxolitinib, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conțin ruxolitinib este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață.