

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Jakavi 5 mg tablety
Jakavi 10 mg tablety
Jakavi 15 mg tablety
Jakavi 20 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jakavi 5 mg tablety

Každá tableta obsahuje 5 mg ruxolitinibu (ako fosfátu).

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tableta obsahuje 71,45 mg monohydrátu laktózy.

Jakavi 10 mg tablety

Každá tableta obsahuje 10 mg ruxolitinibu (ako fosfátu).

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tableta obsahuje 142,90 mg monohydrátu laktózy.

Jakavi 15 mg tablety

Každá tableta obsahuje 15 mg ruxolitinibu (ako fosfátu).

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tableta obsahuje 214,35 mg monohydrátu laktózy.

Jakavi 20 mg tablety

Každá tableta obsahuje 20 mg ruxolitinibu (ako fosfátu).

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tableta obsahuje 285,80 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Jakavi 5 mg tablety

Okrúhle zaoblené biele až takmer biele tablety v priemere približne 7,5 mm, s „NVR“ vyrazeným na jednej strane a „L5“ vyrazeným na druhej strane.

Jakavi 10 mg tablety

Okrúhle zaoblené biele až takmer biele tablety v priemere približne 9,3 mm, s „NVR“ vyrazeným na jednej strane a „L10“ vyrazeným na druhej strane.

Jakavi 15 mg tablety

Oválne zaoblené biele až takmer biele tablety v priemere približne 15,0 x 7,0 mm, s „NVR“ vyrazeným na jednej strane a „L15“ vyrazeným na druhej strane.

Jakavi 20 mg tablety

Podlhovasté zaoblené biele až takmer biele tablety v priemere približne 16,5 x 7,4 mm, s „NVR“ vyrazeným na jednej strane a „L20“ vyrazeným na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Myelofibróza (MF)

Jakavi je indikované na liečbu splenomegálie súvisiacej s ochorením alebo jeho príznakov u dospelých pacientov s primárnou myelofibrózou (známou aj ako chronická idiopatická myelofibróza), myelofibrózou po polycytémii vera alebo myelofibrózou po esenciálnej trombocytémii.

Polycytémia vera (PV)

Jakavi je indikované na liečbu dospelých pacientov s polycytémiou vera s rezistenciou alebo intoleranciou na hydroxyureu.

Imunologická reakcia štetu proti hostiteľovi (GvHD, *Graft versus host disease*)

Jakavi je indikované na liečbu pacientov vo veku 12 rokov a starších s akútnou imunologickou reakciou štetu proti hostiteľovi alebo chronickou imunologickou reakciou štetu proti hostiteľovi, ktorí neodpovedajú adekvátne na kortikosteroidy alebo inú systémovú liečbu (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Jakavi má začať iba lekár, ktorý má skúsenosti s podávaním protinádorových liekov.

Pred začatím liečby Jakavi sa musí vykonať kompletne vyšetrenie krvného obrazu, vrátane diferenciálneho počtu bielych krviniek.

Pokým nie sú dávky Jakavi stabilizované, je potrebné každé 2 – 4 týždne monitorovať a kompletne vyšetriť krvný obraz, vrátane diferenciálneho počtu bielych krviniek, a následne podľa klinickej indikácie (pozri časť 4.4).

Dávkovanie

Začiatková dávka

Odporúčaná začiatková dávka Jakavi pri myelofibróze (MF) je založená na počte krvných doštičiek (pozri Tabuľku 1):

Tabuľka 1 Začiatková dávka pri myelofibróze

Počet krvných doštičiek	Začiatková dávka
Vyšší ako 200 000/mm ³	20 mg perorálne dvakrát denne
100 000 až 200 000/mm ³	15 mg perorálne dvakrát denne
75 000 až menej ako 100 000/mm ³	10 mg perorálne dvakrát denne
50 000 až menej ako 75 000/mm ³	5 mg perorálne dvakrát denne

Odporúčaná začiatková dávka Jakavi pri polycytémii vera (PV) je 10 mg podávaná perorálne dvakrát denne.

Odporúčaná začiatková dávka Jakavi pri akútnej a chronickej imunologickej reakcii štetu proti hostiteľovi (GvHD) je 10 mg podávaná perorálne dvakrát denne. Jakavi sa môže pridať k pokračujúcemu užívaniu kortikosteroidov a/alebo inhibítorov kalcineurínu (CNI, *calcineurin inhibitors*).

Úpravy dávky

Dávky možno titrovať na základe účinnosti a bezpečnosti.

Myelofibróza a polycytémia vera

Ak sa účinnosť považuje za nedostatočnú a hodnoty krvného obrazu sú adekvátne, môžu sa dávky zvýšiť maximálne o 5 mg dvakrát denne až po maximálnu dávku 25 mg dvakrát denne.

Začiatková dávka sa nesmie zvyšovať počas prvých štyroch týždňov liečby a potom nie častejšie ako v 2-týždňových intervaloch.

Liečba sa musí prerušiť pri počte krvných doštičiek nižšom ako 50 000/mm³ alebo pri absolútnom počte neutrofilov nižšom ako 500/mm³. Liečba pri PV sa má prerušiť aj vtedy, ak sú hodnoty hemoglobínu nižšie ako 8 g/dl. Po obnovení hodnôt krvného obrazu nad tieto hodnoty možno pokračovať v dávkovaní 5 mg dvakrát denne a postupne zvyšovať na základe podrobného monitorovania kompletného krvného obrazu vrátane diferenciálneho počtu bielych krviniek.

Ak počet krvných doštičiek klesne, ako je vyznačené v Tabuľke 2, je potrebné zvážiť zníženie dávky, aby sa predišlo prerušeniu užívania pre trombocytopéniu.

Tabuľka 2 Odporúčané dávkovanie pre pacientov s MF, ktorí majú trombocytopéniu

	Dávka v čase poklesu krvných doštičiek				
	25 mg dvakrát denne	20 mg dvakrát denne	15 mg dvakrát denne	10 mg dvakrát denne	5 mg dvakrát denne
Počet krvných doštičiek	Nová dávka				
100 000 až <125 000/mm ³	20 mg dvakrát denne	15 mg dvakrát denne	Bez zmeny	Bez zmeny	Bez zmeny
75 000 až <100 000/mm ³	10 mg dvakrát denne	10 mg dvakrát denne	10 mg dvakrát denne	Bez zmeny	Bez zmeny
50 000 až <75 000/mm ³	5 mg dvakrát denne	5 mg dvakrát denne	5 mg dvakrát denne	5 mg dvakrát denne	Bez zmeny
Menej ako 50 000/mm ³	Pozastaviť	Pozastaviť	Pozastaviť	Pozastaviť	Pozastaviť

Zníženie dávky pri PV sa má zvážiť aj vtedy, ak hemoglobín klesne pod 12 g/dl a odporúča sa, ak klesne pod 10 g/dl.

Imunologická reakcia štepu proti hostiteľovi

Zníženie dávky a dočasné prerušenie liečby môže byť potrebné u pacientov s GvHD, ktorí majú trombocytopéniu, neutropéniu alebo zvýšený celkový bilirubín po štandardnej podpornej liečbe vrátane rastových faktorov, po liečbach antiinfektívami a transfúziách. Odporúča sa zníženie dávky o jednu úroveň (z 10 mg dvakrát denne na 5 mg dvakrát denne alebo z 5 mg dvakrát denne na 5 mg jedenkrát denne). U pacientov, ktorí nie sú schopní tolerovať Jakavi v dávke 5 mg jedenkrát denne, sa má liečba prerušiť. Podrobné odporúčania pre dávkovanie sú uvedené v Tabuľke 3.

Tabuľka 3 Odporúčané dávkovanie pre pacientov s GvHD počas liečby ruxolitinibom, ktorí majú trombocytopéniu, neutropéniu alebo zvýšený celkový bilirubín

Laboratórny parameter	Odporúčané dávkovanie
Počet krvných doštičiek <20 000/mm ³	Znížiť dávku Jakavi o jednu úroveň. Ak sa v priebehu siedmich dní zvýši počet krvných doštičiek na ≥20 000/mm ³ , dávka sa môže zvýšiť na začiatočnú úroveň dávky, v opačnom prípade ponechať zníženú dávku.
Počet krvných doštičiek <15 000/mm ³	Pozastaviť Jakavi, kým sa počet krvných doštičiek nezvýši na ≥20 000/mm ³ , potom pokračovať so zníženou dávkou o jednu úroveň.
Absolútny počet neutrofilov (ANC) ≥500/mm ³ až <750/mm ³	Znížiť dávku Jakavi o jednu úroveň. Ak sa ANC zvýši na >1 000/mm ³ , pokračovať so začiatočnou dávkou.
Absolútny počet neutrofilov <500/mm ³	Pozastaviť Jakavi, kým sa nezvýši ANC na >500/mm ³ , potom pokračovať so zníženou dávkou o jednu úroveň. Ak bude ANC >1 000/mm ³ , dávkovanie môže pokračovať na úrovni začiatočnej dávky.
Zvýšenie celkového bilirubínu nespôsobené GvHD (bez pečenevej GvHD)	>3,0 až 5,0 x horná hranica normálu (ULN): Pokračovať s Jakavi so zníženou dávkou o jednu úroveň až do ≤3,0 x ULN.
	>5,0 až 10,0 x ULN: Pozastaviť Jakavi na maximálne 14 dní, až kým nebude celkový bilirubín ≤3,0 x ULN. Ak bude celkový bilirubín ≤3,0 x ULN, dávkovanie môže pokračovať aktuálnou dávkou. Ak po 14 dňoch nebude ≤3,0 x ULN, pokračovať so zníženou dávkou o jednu úroveň.
	>10,0 x ULN: Pozastaviť Jakavi, až kým nebude celkový bilirubín ≤3,0 x ULN, potom pokračovať so zníženou dávkou o jednu úroveň.
Zvýšenie celkového bilirubínu spôsobené GvHD (s pečenevou GvHD)	>3,0 x ULN: Pokračovať s Jakavi so zníženou dávkou o jednu úroveň, až kým nebude celkový bilirubín ≤3,0 x ULN.

Úprava dávky pri súbežnom podávaní silných CYP3A4 inhibítorov alebo duálnych CYP2C9/3A4 inhibítorov

Ak sa ruxolitinib podáva so silnými CYP3A4 inhibítormi alebo s duálnymi inhibítormi enzýmov CYP2C9 a CYP3A4 (napr. flukonazol), jednotlivá dávka ruxolitinibu sa má znížiť o približne 50 % a má sa podávať dvakrát denne (pozri časť 4.5). Ruxolitinib nemá byť podávaný súbežne s flukonazolom v dávkach vyšších ako 200 mg denne.

Počas podávania silných CYP3A4 inhibítorov alebo duálnych inhibítorov enzýmov CYP2C9 a CYP3A4 sa odporúča častejšie monitorovanie (napr. dvakrát do týždňa) hematologických parametrov a klinických prejavov a príznakov nežiaducich reakcií na liek spojených s ruxolitinibom.

Osobité populácie

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje úprava dávky.

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu menej ako 30 ml/min) sa má začiatočná dávka odporúčaná na základe počtu krvných doštičiek pre pacientov s MF znížiť približne o 50 % a má sa podávať dvakrát denne. Odporúčaná začiatočná dávka pre pacientov s PV a GvHD s ťažkou poruchou funkcie obličiek je 5 mg dvakrát denne. Počas liečby ruxolitinibom je potrebné pacientov dôsledne monitorovať so zameraním na bezpečnosť a účinnosť.

Dostupné sú iba obmedzené údaje, ktoré by pomohli určiť najvhodnejšie dávkovanie u pacientov s renálnym ochorením v konečnom štádiu (ESRD) na hemodialýze.

Farmakokinetické/farmakodynamické simulácie na základe dostupných údajov u tejto populácie naznačujú, že začiatočná dávka pre pacientov s MF s ESRD na hemodialýze je jednorazová dávka 15 – 20 mg alebo dve dávky po 10 mg s 12 hodinovým odstupom, ktoré majú byť podané po dialýze a iba v deň hemodialýzy. Jednorazová dávka 15 mg sa odporúča pre pacientov s MF s počtom krvných doštičiek medzi 100 000/mm³ a 200 000/mm³. Jednorazová dávka 20 mg alebo dve dávky po 10 mg s 12 hodinovým odstupom sa odporúčajú pre pacientov s MF s počtom krvných doštičiek > 200 000/mm³. Následné dávky (jednorazové podanie alebo dve dávky po 10 mg podané s 12 hodinovým odstupom) sa majú podať iba v dňoch hemodialýzy, po každej dialýze.

Odporúčaná začiatočná dávka pre pacientov s PV s ESRD na hemodialýze je jednorazová dávka 10 mg alebo dve dávky po 5 mg podané s 12 hodinovým odstupom, ktoré majú byť podané po dialýze a iba v deň hemodialýzy. Tieto odporúčania dávkovania sú založené na simuláciách a akákoľvek úprava dávky pri ESRD sa má robiť po dôslednom sledovaní bezpečnosti a účinnosti u jednotlivých pacientov. Nie sú dostupné žiadne údaje o dávkovaní u pacientov, ktorí podstupujú peritoneálnu dialýzu alebo kontinuálnu venóznú hemofiltráciu (pozri časť 5.2).

K dispozícii nie sú žiadne údaje o pacientoch s GvHD, ktorí majú ESRD.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s MF s akoukoľvek poruchou funkcie pečene sa má začiatočná dávka odporúčaná na základe počtu krvných doštičiek znížiť o približne 50 % a má sa podávať dvakrát denne. Následné dávky sa majú upraviť na základe dôsledného monitorovania bezpečnosti a účinnosti. Odporúčaná začiatočná dávka je 5 mg dvakrát denne u pacientov s PV. U pacientov s poruchou funkcie pečene diagnostikovaným počas užívania ruxolitinibu sa má sledovať kompletný krvný obraz, vrátane diferenciálneho počtu bielych krviniek každý až každý druhý týždeň počas prvých 6 týždňov od začatia liečby ruxolitinibu a podľa klinickej indikácie aj následne po stabilizácii funkcie pečene a krvného obrazu. Dávku ruxolitinibu možno titrovať aby sa znížilo riziko cytopénie.

U pacientov s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene, ktorá nesúvisí s GvHD, sa má začiatočná dávka ruxolitinibu znížiť o 50 % (pozri časť 5.2).

U pacientov s postihnutím pečene pri GvHD a zvýšeným celkovým bilirubínom na >3 x ULN sa má krvný obraz kvôli toxicite kontrolovať častejšie a odporúča sa zníženie dávky o jednu úroveň.

Starší pacienti (≥65 rokov)

U starších pacientov sa neodporúčajú žiadne dodatočné úpravy dávky.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Jakavi u detí a dospelých vo veku do 18 rokov s MF a s PV neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje (pozri časť 5.1).

U pediatrických pacientov (vo veku 12 rokov a starších) s GvHD je bezpečnosť a účinnosť Jakavi podporená dôkazmi z 3. fázy randomizovaných štúdií REACH2 a REACH3. Dávka Jakavi u pediatrických pacientov s GvHD vo veku 12 rokov a starších je rovnaká ako u dospelých. Bezpečnosť a účinnosť Jakavi nebola stanovená u pacientov vo veku do 12 rokov.

Ukončenie liečby

V liečbe MF a PV možno pokračovať dovtedy, kým podiel prínos-riziko zostáva pozitívny. Pokiaľ však do 6 mesiacov od začatia liečby nedôjde k zmenšeniu objemu sleziny alebo zlepšeniu príznakov, má byť liečba ukončená.

U pacientov, ktorí vykazujú istý stupeň klinického zlepšenia sa odporúča ukončiť liečbu ruxolitinibom v prípade, že u nich naďalej dochádza k zväčšeniu dĺžky sleziny o 40 % v porovnaní s východiskovou hodnotou (približne ekvivalentné 25 % zväčšeniu objemu sleziny) a nie je už u nich viac preukázateľné zlepšenie príznakov súvisiacich s ochorením.

Pri GvHD sa môže zníženie dávky Jakavi zväziť u pacientov, ktorí reagujú na liečbu a po vysadení kortikosteroidov. Odporúča sa zníženie dávky Jakavi o 50 % každé dva mesiace. Ak sa prejavy alebo príznaky GvHD počas liečby s postupným znižovaním dávky Jakavi alebo po jej ukončení znovu objavia, má sa zväziť opätovné eskalovanie liečby.

Spôsob podávania

Jakavi sa užíva perorálne s jedlom alebo bez jedla.

Pri vynechaní dávky pacient nemá užiť dávku navyše, ale má užiť obvyklú predpísanú najbližšiu dávku.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Gravidita a laktácia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Myelosupresia

Liečba s Jakavi môže spôsobiť hematologické nežiaduce reakcie na liek vrátane trombocytopenie, anémie a neutropénie. Pred začatím liečby s Jakavi je potrebné urobiť kompletný krvný obraz, vrátane diferenciálneho počtu bielych krviniek. Liečba sa má ukončiť u pacientov s MF s počtom krvných doštičiek nižším ako 50 000/mm³ alebo s absolútnym počtom neutrofilov nižším ako 500/mm³ (pozri časť 4.2).

U pacientov s MF s nízkym počtom krvných doštičiek (< 200 000/mm³) na začiatku liečby sa pozorovala vyššia pravdepodobnosť vzniku trombocytopenie počas liečby.

Trombocytopenia je spravidla reverzibilná a obvykle sa upraví po znížení dávky alebo po dočasnom vynechaní Jakavi (pozri časti 4.2 a 4.8). Napriek tomu, môže byť potrebná transfúzia krvných doštičiek, ak je to klinicky indikované.

Pacienti, u ktorých sa vyvinie anémia, môžu potrebovať transfúziu krvi. U týchto pacientov, môže byť potrebné zväziť aj úpravu dávkovania alebo prerušenie liečby.

Pacienti s hladinou hemoglobínu pod 10,0 g/dl na začiatku liečby majú vyššie riziko nábehu na pokles hladiny hemoglobínu pod 8,0 g/dl počas liečby v porovnaní s pacientmi s vyššími východiskovými hladinami hemoglobínu (79,3 % oproti 30,1 %). U pacientov s hladinou hemoglobínu pod 10,0 g/dl sa odporúča častejšie monitorovanie hematologických parametrov a klinických prejavov a príznakov nežiaducich reakcií na liek spojených s Jakavi.

Neutropénia (absolútny počet neutrofilov < 500) bola spravidla reverzibilná a upravila sa po dočasnom vynechaní Jakavi (pozri časti 4.2 a 4.8).

Kompletný krvný obraz sa má sledovať podľa klinickej indikácie a dávka sa má upravovať podľa potreby (pozri časti 4.2 a 4.8).

Infekcie

U pacientov liečených Jakavi sa vyskytli závažné bakteriálne, mykobakteriálne, hubové, vírusové a iné oportúnne infekcie. U pacientov sa má vyhodnotiť riziko vzniku závažných infekcií.

U pacientov, ktorí dostávajú Jakavi, musia lekári pozorne sledovať prejavy a príznaky infekcií a okamžite začať vhodnú liečbu. Liečba s Jakavi sa nesmie začať, pokiaľ závažné aktívne infekcie neodznejú.

U pacientov užívajúcich Jakavi bola hlásená tuberkulóza. Pred začiatkom liečby majú byť pacienti v súlade s národnými odporúčaniami vyšetrení na prítomnosť aktívnej a inaktívnej („latentnej“) tuberkulózy. Vyšetrenie môže zahŕňať anamnézu, možný kontakt s tuberkulózou a/alebo vhodný skrining ako napr. röntgen pľúc, tuberkulínový test a/alebo imunologické vyšetrenie IGRA (interferon-gamma release assay). Predpisujúci lekár musí mať na pamäti riziko falošne negatívnych výsledkov tuberkulínových kožných testov, najmä u ťažko chorých alebo imunokompromitovaných pacientov.

U pacientov s chronickou infekciou HBV užívajúcich Jakavi bolo hlásené zvýšenie vírusovej záťaže hepatitídy B (titer HBV-DNA) s alebo bez súvisiacich zvýšení alanínaminotransferázy a aspartátaminotransferázy. Pred začatím liečby Jakavi sa odporúča urobiť testy na prítomnosť HBV. Pacienti s chronickou infekciou HBV sa majú liečiť a monitorovať v súlade s klinickými smernicami.

Herpes zoster

Lekári musia pacientov poučiť o včasných prejavoch a príznakoch herpes zoster s odporúčením, aby čo najskôr vyhľadali lekársku pomoc.

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia

Pri liečbe s Jakavi bola hlásená progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML). Lekári musia byť mimoriadne ostražití na príznaky naznačujúce PML, ktoré pacienti nemusia spozorovať (napr. kognitívne, neurologické alebo psychické príznaky alebo prejavy). U pacientov je potrebné sledovať akékoľvek nové alebo zhoršujúce sa uvedené príznaky alebo prejavy a v prípade ich výskytu je potrebné zvážiť konzultáciu s neurológom a vhodné diagnostické opatrenia pre PML. Ak je podozrenie na PML, ďalšie podávanie musí byť pozastavené, až kým nie je PML vylúčená.

Lipidové abnormality/zvýšené hladiny lipidov

Liečba Jakavi bola asociovaná so zvýšením lipidových parametrov vrátane celkového cholesterolu, cholesterolových lipoproteínov s vysokou hustotou (HDL, high density lipoprotein), cholesterolových lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL, low density lipoprotein) a triglyceridov. Odporúča sa monitorovanie lipidov a liečba dyslipidémie podľa klinických odporúčaní.

Závažné nežiaduce srdcové príhody (MACE, major adverse cardiac events)

Vo veľkej randomizovanej aktívne kontrolovanej štúdií s tofacitinibom (iný JAK inhibítor) u pacientov s reumatoidnou artritídou vo veku 50 rokov a starších s aspoň jedným ďalším rizikovým kardiovaskulárnym faktorom bol pri tofacitinibe pozorovaný vyšší výskyt MACE, definovaný ako kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu (IM) a nefatálna cievna mozgová príhoda, v porovnaní s inhibítormi tumor nekrotizujúceho faktora (TNF, tumour necrosis factor).

MACE boli hlásené u pacientov užívajúcich Jakavi. Pred začatím alebo pokračovaním liečby s Jakavi sa má zvážiť pomer prínosu a rizika pre individuálneho pacienta, obzvlášť u pacientov vo veku 65 rokov a viac, pacientov, ktorí v súčasnosti fajčia alebo v minulosti dlhodobo fajčili a u pacientov s aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením alebo inými rizikovými kardiovaskulárnymi faktormi v anamnéze.

Thrombóza

Vo veľkej randomizovanej aktívne kontrolovanej štúdií s tofacitinibom (iný JAK inhibítor) u pacientov s reumatoidnou artritídou vo veku 50 rokov a starších s aspoň jedným ďalším rizikovým kardiovaskulárnym faktorom bol pri tofacitinibe pozorovaný na dávke závislý vyšší výskyt venózných tromboembolických príhod (VTE, venous thromboembolic events), vrátane hlbokaj venóznej trombózy (DVT, deep venous thrombosis) a pľúcnej embólie (PE, pulmonary embolism) v porovnaní s inhibítormi TNF.

U pacientov užívajúcich Jakavi boli hlásené prípady hlbokaj venóznei trombózy (DVT) a pľúcnej embólie (PE). U pacientov s MF a PV liečených s Jakavi v klinických štúdiách bol výskyt tromboembolických príhod podobný ako u pacientov liečených v kontrolnom ramene.

Pred začatím alebo pokračovaním liečby s Jakavi sa má zvážiť pomer prínosu a rizika pre individuálneho pacienta, obzvlášť u pacientov s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi (pozri tiež časť 4.4 “Závažné nežiaduce srdcové príhody (MACE)”).

Pacienti s príznakmi trombózy majú byť okamžite vyšetrení a vhodne liečení.

Sekundárne primárne malignity

Vo veľkej randomizovanej aktívne kontrolovanej štúdii s tofacitinibom (iný JAK inhibítor) u pacientov s reumatoidnou artritídou vo veku 50 rokov a starších s aspoň jedným ďalším rizikovým kardiovaskulárnym faktorom bol pri tofacitinibe pozorovaný vyšší výskyt malignít, najmä rakoviny pľúc, lymfómu a nemelanómového karcinómu kože (NMSC, non-melanoma skin cancer) v porovnaní s inhibítormi TNF.

U pacientov užívajúcich JAK inhibítory, vrátane Jakavi, boli hlásené lymfómy a iné malignity.

U pacientov liečených ruxolitiniibom boli hlásené nemelanómové karcinómy kože (NMSCs), vrátane bazocelulárneho karcinómu, skvamocelulárneho karcinómu a karcinómu Merkelových buniek. Väčšina pacientov s MF a PV v minulosti podstúpila dlhodobú liečbu hydroxyureou a už sa u nich vyskytol NMSC alebo pre-malígne kožné lézie. U pacientov so zvýšeným rizikom kožných nádorov sa odporúčajú pravidelné vyšetrenia kože.

Osobité populácie

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek je potrebné znížiť začiatočnú dávku Jakavi. U pacientov na hemodialýze s renálnym ochorením v konečnom štádiu sa má začiatočná dávka pre pacientov s MF stanoviť na základe počtu krvných doštičiek, zatiaľ čo odporúčaná začiatočná dávka pre pacientov s PV je jednorazová dávka 10 mg (pozri časť 4.2). Následné dávky (jednorazová dávka 20 mg alebo dve dávky po 10 mg podané s 12 hodinovým odstupom u pacientov s MF; jednorazová dávka 10 mg alebo dve dávky po 5 mg podané s 12 hodinovým odstupom u pacientov s PV) sa majú podať iba v dňoch hemodialýzy, po každej dialýze. Ďalšia úprava dávky sa má robiť pri dôslednom sledovaní bezpečnosti a účinnosti (pozri časti 4.2 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s MF a PV, ktorí majú poruchu funkcie pečene, sa má začiatočná dávka znížiť približne o 50 %. Následné úpravy dávky majú vychádzať z bezpečnosti a účinnosti lieku. U pacientov s GvHD, ktorí majú poruchu funkcie pečene nesúvisiacu s GvHD, sa má začiatočná dávka Jakavi znížiť približne o 50 % (pozri časti 4.2 a 5.2).

Interakcie

Ak sa Jakavi podáva súčasne so silnými CYP3A4 inhibítormi alebo s duálnymi inhibítormi enzýmov CYP3A4 a CYP2C9 (napr. flukonazol), jednotlivá dávka Jakavi sa má znížiť približne o 50 % a má sa podávať dvakrát denne (k frekvencii monitorovania pozri časti 4.2 a 4.5).

Súbežné podávanie cytoredukčnej liečby s Jakavi bolo spájané so zvládnuteľnými cytopéniami (pozri časť 4.2 pre úpravu dávky počas cytopénie).

Príznaky z vysadenia

V dôsledku prerušenia alebo ukončenia podávania Jakavi sa približne v priebehu jedného týždňa môžu príznaky MF znovu objaviť. Boli prípady pacientov so závažnými nežiaducimi udalosťami po prerušení Jakavi, obzvlášť počas akútneho pridruženého ochorenia. Nie je jasné, či náhle prerušenie Jakavi prispelo k tomuto stavu. Pokiaľ nie je potrebné náhle prerušenie, odporúča sa zvážiť postupné znižovanie dávky Jakavi, aj keď prínos postupného znižovania nie je preukázaný.

Pomocné látky

Jakavi obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Eliminácia ruxolitinibu je sprostredkovaná metabolizáciou katalyzovanou enzýmami CYP3A4 a CYP2C9. Lieky inhibujúce uvedené enzýmy preto môžu zapríčiniť zvýšenú expozíciu ruxolitinibu.

Interakcie vedúce k zníženiu dávky ruxolitinibu

CYP3A4 inhibítory

Silné CYP3A4 inhibítory (ako sú, ale nie len, boceprevir, klaritromycín, indinavir, itraconazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, ritonavir, mibefradil, nefazodón, nelfinavir, posakonazol, sakvinavir, telaprevir, telitromycín, vorikonazol)

U zdravých jedincov súbežné podávanie ruxolitinibu (jednotlivá dávka 10 mg) so silným CYP3A4 inhibítorom ketokonazolom viedlo k zvýšeniu C_{max} ruxolitinibu o 33 % a AUC o 91 %, v porovnaní so samotným ruxolitinibom. Počas eliminácie sa pri súčasnom podávaní ketokonazolu predĺžil z 3,7 na 6,0 hodín.

Ak sa ruxolitinib podáva súčasne so silnými CYP3A4 inhibítormi, jednotlivá dávka ruxolitinibu sa má znížiť približne o 50 % a má sa podávať dvakrát denne.

Pacienti majú byť starostlivo monitorovaní (napr. dvakrát do týždňa) so zameraním na cytopénie a dávku je potrebné titrovať na základe bezpečnosti a účinnosti (pozri časť 4.2).

Duálne CYP2C9 a CYP3A4 inhibítory

U zdravých jedincov súčasné podávanie ruxolitinibu (jednotlivá dávka 10 mg) s duálnym CYP2C9 a CYP3A4 inhibítorom, flukonazolom, viedlo k zvýšeniu C_{max} ruxolitinibu o 47 % a AUC o 232 %, v porovnaní so samotným ruxolitinibom.

Zníženie dávkovania o 50 % sa má zvážiť aj pri užívaní liekov, ktoré sú duálnymi inhibítormi enzýmov CYP2C9 a CYP3A4 (napr. flukonazol). Vyhnite sa súbežnému používaniu ruxolitinibu s flukonazolom v dávkach vyšších ako 200 mg denne.

Induktory enzýmov

CYP3A4 induktory (ako sú, ale nie len, avasimib, karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, rifabutín, rifampín (rifampicín), ľubovník bodkovaný (Hypericum perforatum))

Pacienti majú byť starostlivo monitorovaní a dávku je potrebné titrovať na základe bezpečnosti a účinnosti (pozri časť 4.2).

U zdravých jedincov po podaní Jakavi (50 mg jednotlivá dávka) následne po silnom CYP3A4 induktore rifampicíne (denná dávka 600 mg počas 10 dní), bola AUC ruxolitinibu o 70 % nižšia ako po podaní samotného ruxolitinibu. Expozícia aktívnym metabolitom ruxolitinibu nebola zmenená. Celková farmakodynamická aktivita ruxolitinibu bola podobná, naznačujúc tak minimálny vplyv indukcie CYP3A4 na farmakodynamiku. To však môže byť spojené s vysokou dávkou ruxolitinibu zapríčínujúcou farmakodynamický účinok blízky E_{max} . U jednotlivých pacientov je možná potreba zvýšiť dávku ruxolitinibu v prípade začatia liečby silným enzýmovým induktorom.

Iné interakcie vyžadujúce obozretnosť s vplyvom na ruxolitinib

Mierne alebo stredne silné CYP3A4 inhibítory (ako sú, ale nie len, ciprofloxacín, erytromycín, amprenavir, atazanavir, diltiazém, cimetidín)

U zdravých jedincov súčasné podávanie ruxolitinibu (jednotlivá dávka 10 mg) s erytromycínom 500 mg dvakrát denne počas štyroch dní, viedlo k zvýšeniu C_{max} ruxolitinibu o 8 % a AUC o 27 %, v porovnaní so samotným ruxolitinibom.

Keď sa ruxolitinib podáva súčasne s miernymi alebo stredne silnými CYP3A4 inhibítormi (napr. erytromycín), nie je potrebná úprava dávky. Pri začatí liečby so stredne silnými CYP3A4 inhibítormi je však potrebné pacientov dôsledne monitorovať so zameraním na cytopéniu.

Vplyv ruxolitinibu na iné lieky

Liečivá prenášané P-glykoproteínom a inými transportérmi

Ruxolitinib môže inhibovať P-glykoproteín a proteín rezistencie rakoviny prsníka (BCRP) v čreve. To môže mať za následok zvýšenú expozíciu substrátom týchto transportérov, ako napr. dabigatran etexilát, cyklosporín, rosuvastatín a možno digoxín. Odporúča sa terapeutické monitorovanie lieku alebo klinické monitorovanie ovplyvneného liečiva.

Je možné, že potenciálna inhibícia P-glykoproteínu a BCRP v čreve môže byť minimalizovaná, ak sa predĺži čas medzi podaniami na čo najdlhší časový interval.

Skúšanie na zdravých jedincoch naznačilo, že ruxolitinib nemal inhibičný účinok na metabolizmus perorálne podaného midazolamu, substrátu CYP3A4. Pri súčasnom podaní substrátov CYP3A4 s ruxolitinibom sa preto nepredpokladá zvýšenie ich expozície. Ďalšie skúšanie na zdravých jedincoch naznačilo, že ruxolitinib nemá vplyv na farmakokinetiku perorálnych kontraceptív obsahujúcich etinylestradiol a levonorgestrel. Nie je preto predpoklad, že by bol účinok uvedenej kombinácie kontraceptív oslabený spoločným podávaním s ruxolitinibom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití Jakavi u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali že ruxolitinib je embryotoxický a fetotoxický. Teratogenita sa nezaznamenala u potkanov a králikov. Rozsah expozície bol však v porovnaní s najvyššou klinickou dávkou nízky, výsledok má preto len obmedzený význam pre ľudí (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe. Ako preventívne opatrenie, je použitie Jakavi počas gravidity kontraindikované (pozri časť 4.3).

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepčia

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby s Jakavi používať účinnú antikoncepciu. V prípade, že by došlo ku gravidite počas liečby s Jakavi, je potrebné individuálne prehodnotiť prínos/riziko s dôkladnou konzultáciou ohľadom možných rizík pre plod (pozri časť 5.3).

Dojčenie

Jakavi sa nemá užívať počas dojčenia (pozri časť 4.3), preto musí byť pri začatí liečby dojčenie ukončené. Nie je známe, či sa ruxolitinib a/alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u dojčiat nemôže byť vylúčené. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie ruxolitinibu a jeho metabolitov do mlieka (pozri časť 5.3).

Fertilita

Nie sú dostupné údaje o účinkoch ruxolitinibu na fertilitu u ľudí. V štúdiách na zvieratách sa nepozorovali účinky na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Jakavi nemá žiaden alebo má zanedbateľný sedatívny účinok. Pacienti, u ktorých sa po užití Jakavi vyskytnú závraty, nemajú viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Myelofibróza

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami boli trombocytopenia a anémia.

K hematologickým nežiaducim reakciám na liek (všetkých stupňov škály spoločných kritérií pre názvoslovie nežiaducich udalostí [CTCAE]) patrila anémia (83,8 %), trombocytopenia (80,5 %) a neutropénia (20,8 %).

Anémia, trombocytopenia a neutropénia sú reakcie úmerné dávke.

Tri najčastejšie nehematologické nežiaduce reakcie na liek boli tvorenie podliatin (33,3 %), iné krvácanie (vrátane epistaxy, postprocedurálnej hemorágie a hematúrie) (24,3 %) a závraty (21,9 %).

Tri najčastejšie nehematologické abnormálne laboratórne nálezy identifikované ako nežiaduce reakcie na liek boli zvýšená alanínaminotransferáza (40,7 %), zvýšená aspartátaminotransferáza (31,5 %) a hypertriglyceridémia (25,2 %). V 3.fáze klinických skúšaní u MF nebola pozorovaná ani hypertriglyceridémia stupňa 3 alebo 4 podľa CTCAE alebo zvýšená aspartátaminotransferáza, ani zvýšená alanínaminotransferáza stupňa 4 podľa CTCAE alebo hypercholesterolémia.

Ukončenie liečby z dôvodu nežiaducich udalostí, bez ohľadu na kauzalitu, bolo pozorované u 30,0 % pacientov.

Polycytémia vera

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie na liek boli anémia a zvýšená alanínaminotransferáza.

Hematologické nežiaduce reakcie (akéhokol'vek stupňa podľa CTCAE) zahŕňali anémiu (61,8 %), trombocytopeniu (25,0 %) a neutropéniu (5,3 %). Anémia a trombocytopenia stupňa 3 alebo 4 podľa CTCAE bola hlásená u 2,9 % a 2,6 % pacientov, v uvedenom poradí.

Tri najčastejšie nehematologické nežiaduce reakcie boli nárast hmotnosti (20,3 %), závrat (19,4 %) a bolesti hlavy (17,9 %).

Tromi najčastejšími nehematologickými laboratórnymi abnormalitami (akéhokol'vek stupňa podľa CTCAE) identifikovanými ako nežiaduce reakcie boli zvýšená alanínaminotransferáza (45,3 %), zvýšená aspartátaminotransferáza (42,6 %), a hypercholesterolémia (34,7 %). Nebola pozorovaná žiadna zvýšená alanínaminotransferáza alebo hypercholesterolémia stupňa 4 podľa CTCAE a bol jeden prípad zvýšenej aspartátaminotransferázy stupňa 4 podľa CTCAE.

Ukončenie liečby z dôvodu nežiaducich udalostí, bez ohľadu na kauzalitu, bolo pozorované u 19,4 % pacientov.

Akútna GvHD

Najčastejšie hlásené celkové nežiaduce reakcie na liek boli trombocytopénia, anémia a neutropénia.

Hematologické laboratórne abnormality identifikované ako nežiaduce reakcie na liek zahŕňali trombocytopéniu (85,2 %), anémiu (75,0 %) a neutropéniu (65,1 %). Anémia stupňa 3 bola hlásená u 47,7 % pacientov (stupeň 4 nie je aplikovateľný podľa CTCAE v4.03). Trombocytopénia stupňa 3 a 4 bola hlásená u 31,3 % a 47,7 % pacientov, v uvedenom poradí.

Tri najčastejšie nehematologické nežiaduce reakcie na liek boli cytomegalovírusová (CMV) infekcia (32,3 %), sepsa (25,4 %) a infekcie močových ciest (17,9 %).

Tri najčastejšie nehematologické laboratórne abnormality identifikované ako nežiaduce reakcie na liek boli zvýšená alanínaminotransferáza (54,9 %), zvýšená aspartátaminotransferáza (52,3 %) a hypercholesterolémia (49,2 %). Väčšina bola stupňa 1 a 2.

Ukončenie liečby z dôvodu nežiaducich udalostí, bez ohľadu na kauzalitu, bolo pozorované u 29,4 % pacientov.

Chronická GvHD

Najčastejšie hlásené celkové nežiaduce reakcie na liek boli anémia, hypercholesterolémia a zvýšená aspartátaminotransferáza.

Hematologické laboratórne abnormality identifikované ako nežiaduce reakcie zahŕňali anémiu (68,6 %), trombocytopéniu (34,4 %) a neutropéniu (36,2 %). Anémia stupňa 3 bola hlásená u 14,8 % pacientov (stupeň 4 nie je aplikovateľný podľa CTCAE v4.03). Neutropénia stupňa 3 a 4 bola hlásená u 9,5 % a 6,7 % pacientov, v uvedenom poradí.

Tri najčastejšie nehematologické nežiaduce reakcie na liek boli hypertenzia (15,0 %), bolesť hlavy (10,2 %) a infekcie močových ciest (9,3 %).

Tri najčastejšie nehematologické laboratórne abnormality identifikované ako nežiaduce reakcie na liek boli hypercholesterolémia (52,3 %), zvýšená aspartátaminotransferáza (52,2 %) a zvýšená alanínaminotransferáza (43,1 %). Väčšina bola stupňa 1 a 2.

Ukončenie liečby z dôvodu nežiaducich udalostí, bez ohľadu na kauzalitu, bolo pozorované u 18,1 % pacientov.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií z klinických štúdií

Bezpečnosť Jakavi u pacientov s MF bola hodnotená na základe údajov z dlhodobého sledovania z dvoch klinických štúdií 3. fázy (COMFORT-I a COMFORT-II) vrátane údajov od pacientov, ktorí boli začiatocne randomizovaní na ruxolitinib (n=301) a pacientov, ktorí dostali ruxolitinib po prechode z kontrolných skupín (n=156). Priemerná doba expozície, na ktorej sú založené kategórie frekvencie nežiaducich reakcií na liek u pacientov s MF, bola 30,5 mesiaca (rozpätie 0,3 až 68,1 mesiacov).

Bezpečnosť Jakavi u pacientov s PV bola hodnotená na základe údajov z dlhodobého sledovania z dvoch klinických štúdií 3. fázy (RESPONSE, RESPONSE 2), vrátane údajov od pacientov, ktorí boli začiatocne randomizovaní na ruxolitinib (n=184) a pacientov, ktorí dostali ruxolitinib po prechode z kontrolných skupín (n=156). Priemerná doba expozície, na ktorej sú založené kategórie frekvencie nežiaducich reakcií na liek u pacientov s PV, bola 41,7 mesiaca (rozpätie 0,03 až 59,7 mesiacov).

Bezpečnosť Jakavi u pacientov s akútnou GvHD bola hodnotená v 3. fáze štúdie REACH2 vrátane údajov od pacientov pôvodne randomizovaných na Jakavi (n=152) a pacientov, ktorí dostávali Jakavi po prechode z ramena s najlepšou dostupnou liečbou (BAT, *best available therapy*) (n=49). Priemerná doba expozície, na ktorej sú založené kategórie frekvencie nežiaducich reakcií, bola 8,9 týždňov (rozpätie 0,3 až 66,1 týždňov).

Bezpečnosť Jakavi u pacientov s chronickou GvHD bola hodnotená v 3. fáze štúdie REACH3 vrátane údajov od pacientov pôvodne randomizovaných na Jakavi (n=165) a pacientov, ktorí dostávali Jakavi po prechode z BAT (n=61). Priemerná doba expozície, na ktorej sú založené kategórie frekvencie nežiaducich reakcií, bola 41,4 týždňov (rozpätie 0,7 až 127,3 týždňov).

V programe klinických štúdií sa závažnosť nežiaducich reakcií hodnotila podľa kritérií CTCAE definujúcich stupeň 1 = mierny, stupeň 2 = stredný, stupeň 3 = závažný, stupeň 4 = život ohrozujúci alebo spôsobujúci zdravotné postihnutie, stupeň 5 = smrť.

Nežiaduce reakcie nahlásené z klinických štúdií s MF a PV (Tabuľka 4) a s akútnou a chronickou GvHD (Tabuľka 5) sú zoradené podľa triedy orgánových systémov MedDRA. V každej triede orgánových systémov sú nežiaduce reakcie zoradené podľa frekvencie, pričom najčastejšie sú uvedené ako prvé. Frekvencie sú definované podľa nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 4 Kategória frekvencie výskytu nežiaducich reakcií na liek hlásených v štúdiách 3. fázy pri MF a PV

Nežiaduca reakcia na liek	Kategória frekvencie výskytu u pacientov s MF	Kategória frekvencie výskytu u pacientov s PV
Infekcie a nákazy		
Infekcie močového traktu ^d	Veľmi časté	Veľmi časté
Herpes zoster ^d	Veľmi časté	Veľmi časté
Pneumónia	Veľmi časté	Časté
Sepsa	Časté	Menej časté
Tuberkulóza	Menej časté	Neznáme ^e
Reaktivácia HBV	Neznáme ^e	Menej časté
Poruchy krvi a lymfatického systému^{a,d}		
Anémia ^a		
CTCAE ^c stupeň 4 ($< 6,5\text{g/dl}$)	Veľmi časté	Menej časté
CTCAE ^c stupeň 3 ($< 8,0 - 6,5\text{g/dl}$)	Veľmi časté	Časté
Akýkoľvek CTCAE ^c stupeň	Veľmi časté	Veľmi časté
Trombocytopenia ^a		
CTCAE ^c stupeň 4 ($< 25\ 000/\text{mm}^3$)	Časté	Menej časté
CTCAE ^c stupeň 3 ($50\ 000 - 25\ 000/\text{mm}^3$)	Veľmi časté	Časté
Akýkoľvek CTCAE ^c stupeň	Veľmi časté	Veľmi časté
Neutropénia ^a		
CTCAE ^c stupeň 4 ($< 500/\text{mm}^3$)	Časté	Menej časté
CTCAE ^c stupeň 3 ($< 1\ 000 - 500/\text{mm}^3$)	Časté	Menej časté
Akýkoľvek CTCAE ^c stupeň	Veľmi časté	Časté
Pancytopenia ^{a,b}	Časté	Časté

Krvácanie (akékoľvek krvácanie vrátane intrakraniálneho, gastrointestinálne krvácanie, podliatiny a iné krvácanie)	Veľmi časté	Veľmi časté
Podliatiny	Veľmi časté	Veľmi časté
Gastrointestinálne krvácanie	Veľmi časté	Časté
Intrakraniálne krvácanie	Časté	Menej časté
Iné krvácanie (vrátane epistaxy, postprocedurálnej hemorágie a hematórie)	Veľmi časté	Veľmi časté
Poruchy metabolizmu a výživy		
Hypercholesterolémia ^a akéhokoľvek CTCAE ^c stupňa	Veľmi časté	Veľmi časté
Hypertriglyceridémia ^a akéhokoľvek CTCAE ^c stupňa	Veľmi časté	Veľmi časté
Nárast hmotnosti	Veľmi časté	Veľmi časté
Poruchy nervového systému		
Závraty	Veľmi časté	Veľmi časté
Bolesť hlavy	Veľmi časté	Veľmi časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu		
Zvýšená lipáza, akéhokoľvek CTCAE ^c stupňa	Veľmi časté	Veľmi časté
Zápcha	Veľmi časté	Veľmi časté
Plynatosť	Časté	Časté
Poruchy pečene a žlčových ciest		
Zvýšená alanínaminotransferáza ^a CTCAE ^c stupeň 3 (> 5x – 20 x ULN)	Časté	Časté
Akýkoľvek CTCAE ^c stupeň	Veľmi časté	Veľmi časté
Zvýšená aspartátaminotransferáza ^a Akýkoľvek CTCAE ^c stupeň	Veľmi časté	Veľmi časté
Poruchy ciev		
Hypertenzia	Veľmi časté	Veľmi časté
^a Frekvencia vychádza z nových alebo zhoršených laboratórnych abnormalít v porovnaní s východiskovou hodnotou. ^b Pancytopenia je definovaná ako hladina hemoglobínu <100 g/l, krvných doštičiek <100x10 ⁹ /l a počet neutrofilov <1,5x10 ⁹ /l (alebo nízky počet bielych krviniek stupňa 2, ak chýba počet neutrofilov), naraz počas jedného laboratórneho vyšetrenia ^c Všeobecné terminologické kritériá pre nežiaduce účinky (CTCAE) verzia 3.0; stupeň 1 = mierne, stupeň 2 = stredné, stupeň 3 = závažné, stupeň 4 = život ohrozujúce ^d Tieto ADRs (nežiaduce reakcie) sú bližšie popísané v texte. ^e ADR získané zo skúseností po uvedení lieku na trh		

Po ukončení liečby sa u pacientov s MF môžu vrátiť príznaky MF ako napr. únava, bolesť kostí, horúčka, pruritus, nočné potenie, symptomatická splenomegália a pokles telesnej hmotnosti. V klinických štúdiách s MF sa celkové skóre symptómov pre symptómy MF postupne vrátilo na začiatkové hodnoty do 7 dní od ukončenia liečby (pozri časť 4.4).

Tabuľka 5 Kategória frekvencie výskytu nežiaducich reakcií hlásených v štúdiách 3. fázy s GvHD

	Akútna GvHD (REACH2)	Chronická GvHD (REACH3)
Nežiaduca reakcia na liek	Kategória frekvencie výskytu	Kategória frekvencie výskytu
Infekcie a nákazy		
CMV infekcie	Veľmi časté	Časté
CTCAE ³ stupeň ≥3	Veľmi časté	Časté
Sepsa	Veľmi časté	-
CTCAE stupeň ≥3	Veľmi časté	-
Infekcie močových ciest	Veľmi časté	Časté
CTCAE stupeň ≥3	Časté	Časté
BK vírusové infekcie	-	Časté
CTCAE stupeň ≥3	-	Menej časté
Poruchy krvi a lymfatického systému		
Trombocytopenia ¹	Veľmi časté	Veľmi časté
CTCAE stupeň 3	Veľmi časté	Časté
CTCAE stupeň 4	Veľmi časté	Veľmi časté
Anémia ¹	Veľmi časté	Veľmi časté
CTCAE stupeň 3	Veľmi časté	Veľmi časté
Neutropénia ¹	Veľmi časté	Veľmi časté
CTCAE stupeň 3	Veľmi časté	Časté
CTCAE stupeň 4	Veľmi časté	Časté
Pancytopenia ^{1,2}	Veľmi časté	-
Poruchy metabolizmu a výživy		
Hypercholesterolémia ¹	Veľmi časté	Veľmi časté
CTCAE stupeň 3	Časté	Časté
CTCAE stupeň 4	Časté	Menej časté
Nárast hmotnosti	-	Časté
CTCAE stupeň ≥3	-	N/A ⁵
Poruchy nervového systému		
Bolesť hlavy	Časté	Veľmi časté
CTCAE stupeň ≥3	Menej časté	Časté
Poruchy ciev		
Hypertenzia	Veľmi časté	Veľmi časté
CTCAE stupeň ≥3	Časté	Časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu		
Zvýšená lipáza ¹	-	Veľmi časté
CTCAE stupeň 3	-	Časté
CTCAE stupeň 4	-	Menej časté
Zvýšená amyláza ¹	-	Veľmi časté
CTCAE stupeň 3	-	Časté
CTCAE stupeň 4	-	Časté
Nauzea	Veľmi časté	-
CTCAE stupeň ≥3	Menej časté	-
Zápcha	-	Časté
CTCAE stupeň ≥3	-	N/A ⁵

Poruchy pečene a žlčových ciest		
Zvýšená alanínaminotransferáza ¹	Veľmi časté	Veľmi časté
CTCAE stupeň 3	Veľmi časté	Časté
CTCAE stupeň 4	Časté	Menej časté
Zvýšená aspartátamino-transferáza ¹	Veľmi časté	Veľmi časté
CTCAE stupeň 3	Časté	Časté
CTCAE stupeň 4	N/A ⁵	Menej časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		
Zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi ¹	-	Veľmi časté
CTCAE stupeň 3	-	Časté
CTCAE stupeň 4	-	Časté
Poruchy obličiek a močových ciest		
Zvýšená hladina kreatinínu v krvi ¹	-	Veľmi časté
CTCAE stupeň 3	-	Časté
CTCAE stupeň 4	-	N/A ⁵
¹	Frekvencia vychádza z nových alebo zhoršených laboratórných abnormalít v porovnaní s východiskovou hodnotou.	
²	Pancytopenia je definovaná ako hladina hemoglobínu <100 g/l, krvných doštičiek <100x10 ⁹ /l a počet neutrofilov <1,5x10 ⁹ /l (alebo nízky počet bielych krviniek stupňa 2, ak chýba počet neutrofilov), simultánne počas jedného laboratórneho vyšetrenia	
³	CTCAE verzia 4.03.	
⁴	Sepsa stupňa ≥3 zahŕňa 20 (10 %) udalostí stupňa 5.	
⁵	Neaplikovateľné: neboli hlásené žiadne prípady	

Popis vybraných nežiaducich reakcií na liek

Anémia

V klinických štúdiách 3. fázy s MF, bol medián nástupu anémie CTCAE stupňa 2 alebo vyššieho 1,5 mesiaca. Jeden pacient (0,3 %) ukončil liečbu v dôsledku anémie.

U pacientov užívajúcich ruxolitínib dosiahli priemerné poklesy hemoglobínu minimum približne o 10 g/liter pod začiatocnými hodnotami po 8 až 12 týždňoch liečby a potom postupne narastali, kým nedosiahli nový stabilný stav, ktorý bol približne o 5 g/liter pod začiatocnými hodnotami. Takýto vzorec sa u pacientov pozoroval bez ohľadu na to, či počas liečby dostali transfúziu.

V randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdií COMFORT-I 60,6 % pacientov s MF užívajúcich Jakavi a 37,7 % pacientov s MF užívajúcich placebo dostalo počas randomizovanej liečby transfúziu s červenými krvinkami. V štúdií COMFORT-II bol podiel transfúzií s červenými krvinkami 53,4 % v ramene s Jakavi a 41,1 % v ramene s najlepšou dostupnou liečbou.

Vo fáze randomizácie v pivotných štúdiách bola anémia menej častá u pacientov s PV ako u pacientov s MF (40,8 % oproti 82,4 %). V PV populácii boli udalosti CTCAE stupňa 3 a 4 hlásené u 2,7 % pacientov, kým frekvencia u pacientov s MF bola 42,56 %.

V štúdiách 3. fázy s akútnou a chronickou GvHD bola hlásená anémia CTCAE stupňa 3 u 47,7 % a 14,8 % pacientov, v uvedenom poradí.

Trombocytopenia

V klinických štúdiách 3. fázy s MF, u pacientov, u ktorých sa vyvinula trombocytopenia stupňa 3 alebo 4, bol medián jej nástupu približne 8 týždňov. Trombocytopenia bola vo všeobecnosti reverzibilná a ustúpila po znížení dávky alebo po prerušení liečby. Medián času potrebného na návrat počtu krvných doštičiek nad $50\,000/\text{mm}^3$ bol 14 dní. Počas randomizovaného obdobia boli transfúzie s krvnými doštičkami podané 4,7 % pacientov užívajúcich ruxolitiniib a 4,0 % pacientov užívajúcich kontrolné režimy. K ukončeniu liečby v dôsledku trombocytopenie došlo u 0,7 % pacientov užívajúcich ruxolitiniib a 0,9 % pacientov užívajúcich kontrolné režimy. U pacientov, ktorí mali pred začiatkom liečby s ruxolitiniibom počet krvných doštičiek od $100\,000/\text{mm}^3$ do $200\,000/\text{mm}^3$, bola vyššia frekvencia trombocytopenie stupňa 3 alebo 4 v porovnaní s pacientmi, ktorí mali počet krvných doštičiek $> 200\,000/\text{mm}^3$ (64,2 % verus 38,5 %).

Vo fáze randomizácie v pivotných štúdiách bol podiel pacientov, u ktorých sa vyskytla trombocytopenia nižší u pacientov s PV (16,8 %), ako u pacientov s MF (69,8 %). Frekvencia výskytu závažnej trombocytopenie (t.j. CTCAE stupňa 3 a 4) bola nižšia u pacientov s PV (2,7 %) ako u pacientov s MF (11,6 %).

V štúdií 3. fázy s akútnou GvHD bola pozorovaná trombocytopenia stupňa 3 a 4 u 31,3 % a 47,7 % pacientov, v uvedenom poradí. V štúdií 3. fázy s chronickou GvHD bol výskyt trombocytopenie stupňa 3 a 4 nižší (5,9 % a 10,7 %) ako pri akútnej GvHD.

Neutropénia

V klinických štúdiách 3. fázy s MF, u pacientov, u ktorých sa vyvinula neutropénia stupňa 3 alebo 4, bol medián jej nástupu 12 týždňov. Počas randomizovaného obdobia sa pozastavenie liečby alebo zníženie dávky v dôsledku neutropénie hlásilo u 1,0 % pacientov a 0,3 % pacientov ukončilo liečbu pre neutropéniu.

Vo fáze randomizácie v štúdiách 3. fázy u pacientov s PV bola neutropénia hlásená u 1,6 % pacientov exponovaných ruxolitiniibu v porovnaní so 7 % pacientov s referenčnou liečbou. V ramene s ruxolitiniibom sa u jedného pacienta vyskytla neutropénia CTCAE stupňa 4. Predĺžené sledovanie pacientov liečených ruxolitiniibom preukázalo u 2 pacientov hlásenú neutropéniu CTCAE stupňa 4.

V štúdií 3. fázy s akútnou GvHD bola pozorovaná neutropénia stupňa 3 a 4 u 17,9 % a 20,6 % pacientov, v uvedenom poradí. V štúdií 3. fázy s chronickou GvHD bol výskyt neutropénie stupňa 3 a 4 nižší (9,5 % a 6,7 %) ako pri akútnej GvHD.

Krvácanie

V pivotných štúdiách 3. fázy s MF boli udalosti krvácania (vrátane intrakraniálneho a gastrointestinálneho krvácania, podliatin a iných udalostí krvácania) hlásené u 32,6 % pacientov liečených ruxolitiniibom a u 23,2 % pacientov liečených referenčnou liečbou (placebom alebo najlepšou dostupnou liečbou). Frekvencia udalostí stupňa 3 – 4 bola u pacientov liečených ruxolitiniibom alebo referenčnou liečbou podobná (4,7 % verus 3,1 %). Väčšina pacientov s príhodou krvácania počas liečby hlásila podliatiny (65,3 %). Podliatiny boli častejšie hlásené u pacientov užívajúcich ruxolitiniib v porovnaní s referenčnou liečbou (21,3 % verus 11,6 %). Intrakraniálne krvácanie bolo hlásené u 1 % pacientov exponovaných ruxolitiniib a u 0,9 % pacientov exponovaných referenčnej liečbe. Gastrointestinálne krvácanie bolo hlásené u 5,0 % pacientov exponovaných ruxolitiniibu oproti 3,1 % pacientov exponovaných referenčnej liečbe. Iné udalosti krvácania (vrátane epistaxy, postprocedurálnej hemorágie a hematúrie) boli hlásené u 13,3 % pacientov liečených ruxolitiniibom a u 10,3 % pacientov liečených referenčnou liečbou.

Počas predĺženého sledovania 3. fázy klinických štúdií s MF sa kumulatívna frekvencia udalostí krvácania zvýšila proporcionálne k nárastu v období sledovania. Podliatiny boli najčastejšie hlásené udalosti krvácania (33,3 %). Udalosti intrakraniálneho a gastrointestinálneho krvácania boli hlásené u 1,3 % a 10,1 % pacientov, v uvedenom poradí.

V porovnatel'nom období štúdií 3. fázy u pacientov s PV boli hlásené udalosti krvácania (vrátane intrakraniálneho a gastrointestinálneho krvácania, tvorby podliatin a iného krvácania) u 16,8 % pacientov liečených ruxolitiniibom, 15,3 % pacientov, ktorí dostávali najlepšiu dostupnú liečbu v štúdií RESPONSE a u 12,0 % pacientov ktorí dostávali najlepšiu dostupnú liečbu v štúdií RESPONSE 2. Podliatiny boli hlásené u 10,3 % pacientov liečených ruxolitiniibom, 8,1 % pacientov, ktorí dostávali najlepšiu dostupnú liečbu v štúdií RESPONSE a 2,7 % pacientov ktorí dostávali najlepšiu dostupnú liečbu v štúdií RESPONSE 2. U pacientov užívajúcich ruxolitiniib neboli hlásené žiadne udalosti intrakraniálneho ani gastrointestinálneho krvácania. U jedného pacienta liečeného ruxolitiniibom sa vyskytla udalosť krvácania stupňa 3 (postprocedurálne krvácanie); nebolo hlásené žiadne krvácanie stupňa 4. Udalosti iného krvácania (vrátane takých udalostí ako epistaxa, postprocedurálne krvácanie, gingiválne krvácanie) boli hlásené u 8,7 % pacientov liečených ruxolitiniibom, u 6,3 % pacientov liečených najlepšou dostupnou liečbou v štúdií RESPONSE a 6,7 % pacientov liečených najlepšou dostupnou liečbou v štúdií RESPONSE 2.

Počas predĺženého sledovania 3. fázy klinických štúdií s PV sa kumulatívna frekvencia udalostí krvácania zvýšila proporcionálne k nárastu v období sledovania. Podliatiny boli najčastejšie hlásené udalosti krvácania (17,4 %). Udalosti intrakraniálneho a gastrointestinálneho krvácania boli hlásené u 0,3 % a 3,5 % pacientov, v uvedenom poradí.

V porovnatel'nom období štúdií 3. fázy s akútnou GvHD boli udalosti krvácania hlásené u 25,0 % pacientov s ruxolitiniibom a u 22,0 % pacientov, ktorí dostávali BAT. Podskupiny s udalosťami krvácania boli vo všeobecnosti podobné medzi liečebnými ramenami: udalosti podliatin (5,9 % s ruxolitiniibom oproti 6,7 % s BAT), gastrointestinálne udalosti (9,2 % v porovnaní s 6,7 %) a iné hemoragické udalosti (13,2 % oproti 10,7 %). Udalosti intrakraniálneho krvácania boli hlásené u 0,7 % pacientov, ktorí dostávali BAT a u žiadneho pacienta v ramene s ruxolitiniibom.

V porovnatel'nom období štúdií 3. fázy s chronickou GvHD boli udalosti krvácania hlásené u 11,5 % pacientov s ruxolitiniibom a u 14,6 % pacientov, ktorí dostávali BAT. Podskupiny s udalosťami krvácania boli vo všeobecnosti podobné medzi liečebnými ramenami: udalosti podliatin (4,2 % s ruxolitiniibom oproti 2,5 % s BAT), gastrointestinálne udalosti (1,2 % v porovnaní s 3,2 %) a iné hemoragické udalosti (6,7 % oproti 10,1 %). Udalosti intrakraniálneho krvácania neboli hlásené v žiadnom liečebnom ramene.

Infekcie

V pivotných štúdiách 3. fázy s MF boli hlásené infekcie močových ciest stupňa 3 alebo 4 u 1,0 % pacientov, herpes zoster u 4,3 % a tuberkulóza u 1,0 %. V 3. fáze klinickej štúdie bola sepsa hlásená u 3,0% pacientov. Predĺžené sledovanie pacientov liečených ruxolitiniibom nepreukázalo s postupom času žiadny zvýšený trend v rozsahu sepsy.

Vo fáze randomizácie v štúdiách 3. fázy bola u pacientov s PV hlásená jedna infekcia močových ciest (0,5 %) CTCAE stupňa 3 a žiadna infekcia močových ciest stupňa 4. Miera výskytu herpes zoster bola podobná u pacientov s PV (4,3 %) a u pacientov s MF (4,0 %). U pacientov s PV sa vyskytlo jedno hlásenie postherpetickej neuralgie CTCAE stupňa 3. Pneumónia bola hlásená u 0,5 % pacientov liečených ruxolitiniibom v porovnaní s 1,6 % pacientov liečených referenčnou liečbou. U žiadneho pacienta v ramene s ruxolitiniibom nebola hlásená sepsa alebo tuberkulóza.

Počas predĺženého sledovania 3. fázy štúdií s PV boli často hlásenými infekciami močových ciest (11,8 %), herpes zoster (14,7 %) and pneumónia (7,1 %). Sepsa bola hlásená u 0,6 % pacientov. Počas predĺženého sledovania nebola hlásená tuberkulóza ani u jedného pacienta.

V 3. fáze štúdie s akútnou GvHD, počas *porovnatel'ného obdobia*, boli infekcie močových ciest hlásené u 9,9 % (stupeň ≥ 3 ; 3,3 %) pacientov v ramene s ruxolitiniibom v porovnaní s 10,7 % (stupeň ≥ 3 ; 6,0 %) v ramene BAT. CMV infekcie boli hlásené u 28,3 % (stupeň ≥ 3 ; 9,3 %) pacientov v ramene s ruxolitiniibom v porovnaní s 24,0 % (stupeň ≥ 3 ; 10,0 %) v ramene s BAT. Udalosti sepsy boli hlásené u 12,5 % (stupeň ≥ 3 ; 11,1 %) pacientov v ramene s ruxolitiniibom v porovnaní s 8,7 % (stupeň ≥ 3 ; 6,0 %) v ramene BAT. Infekcia vírusom BK bola hlásená len v ramene s ruxolitiniibom u 3 pacientov s jednou udalosťou stupňa 3. Počas *predĺženého sledovania* pacientov liečených ruxolitiniibom boli hlásené infekcie močových ciest u 17,9 % (stupeň ≥ 3 ; 6,5 %) pacientov a CMV infekcie boli hlásené u 32,3 % (stupeň ≥ 3 ; 11,4 %) pacientov. CMV infekcia s postihnutím orgánov bola pozorovaná u veľmi malého počtu pacientov; CMV kolitída, CMV enteritída a CMV gastrointestinálna infekcia akéhokoľvek stupňa bola hlásená u štyroch, dvoch a jedného pacienta, v uvedenom poradí. Udalosti sepsy vrátane septického šoku akéhokoľvek stupňa boli hlásené u 25,4 % (stupeň ≥ 3 ; 21,9 %) pacientov.

V 3. fáze štúdie s chronickou GvHD, počas *porovnatel'ného obdobia*, boli infekcie močových ciest hlásené u 8,5 % (stupeň ≥ 3 ; 1,2 %) pacientov v ramene s ruxolitiniibom v porovnaní so 6,3 % (stupeň ≥ 3 ; 1,3 %) v ramene s BAT. Infekcia vírusom BK bola hlásená u 5,5 % (stupeň ≥ 3 ; 0,6 %) pacientov v ramene s ruxolitiniibom v porovnaní s 1,3 % v ramene s BAT. CMV infekcie boli hlásené u 9,1 % (stupeň ≥ 3 ; 1,8 %) pacientov v ramene s ruxolitiniibom v porovnaní s 10,8 % (stupeň ≥ 3 ; 1,9 %) v ramene s BAT. Udalosti sepsy boli hlásené u 2,4 % (stupeň ≥ 3 ; 2,4 %) pacientov v ramene s ruxolitiniibom v porovnaní so 6,3 % (stupeň ≥ 3 ; 5,7 %) v ramene BAT. Počas *predĺženého sledovania* pacientov liečených ruxolitiniibom boli hlásené infekcie močových ciest a infekcie vírusom BK u 9,3 % (stupeň ≥ 3 ; 1,3 %) a 4,9 % (stupeň ≥ 3 ; 0,4 %) pacientov, v uvedenom poradí. CMV infekcie a sepsa boli hlásené u 8,8 % (stupeň ≥ 3 ; 1,3 %) a 3,5 % (stupeň ≥ 3 ; 3,5 %) pacientov, v uvedenom poradí.

Zvýšená lipáza

V období randomizácie v štúdií RESPONSE bolo zhoršenie hodnôt lipázy vyššie v ramene s ruxolitiniibom v porovnaní s kontrolným ramenom, hlavne v dôsledku rozdielov medzi zvýšeniami v stupni 1. (18,2 % oproti 8,1 %). Zvýšenia stupňa ≥ 2 boli medzi liečebnými ramenami podobné. V RESPONSE 2 boli frekvencie porovnateľné medzi ruxolitiniibom, a kontrolným ramenom (10,8 % oproti 8 %). Počas predĺženého sledovania 3. fázy štúdie s PV 7,4 % a 0,9 % pacientov hlásilo zvýšenie hladiny lipázy stupňa 3 a 4. U týchto pacientov neboli hlásené súčasné prejavy a príznaky pankreatitídy so zvýšenými hodnotami lipázy.

V 3. fáze štúdií s MF boli hlásené vysoké hladiny lipázy u 18,7 % a 19,3 % pacientov v ramene s ruxolitiniibom v porovnaní so 16,6 % a 14,0 % v kontrolnom ramene, v štúdiách COMFORT-I a COMFORT-II, v uvedenom poradí. U pacientov so zvýšenými hladinami lipázy neboli hlásené súčasné prejavy a príznaky pankreatitídy.

V *porovnatel'nom období* 3. fázy štúdie s akútnou GvHD, boli nové alebo zhoršené hodnoty lipázy hlásené u 19,7 % pacientov v ramene s ruxolitiniibom v porovnaní s 12,5 % v ramene s BAT; zodpovedajúce zvýšenia stupňa 3 (3,1 % verzus 5,1 %) a stupňa 4 (0 % verzus 0,8 %) boli podobné. Počas *predĺženého sledovania* pacientov liečených ruxolitiniibom boli zvýšené hodnoty lipázy hlásené u 32,2 % pacientov; stupňa 3 a 4 boli hlásené u 8,7 % a 2,2 % pacientov, v uvedenom poradí.

V *porovnatel'nom období* 3. fázy štúdie s chronickou GvHD boli nové alebo zhoršené hodnoty lipázy hlásené u 32,1 % pacientov v ramene s ruxolitiniibom v porovnaní s 23,5 % v ramene s BAT; zodpovedajúce zvýšenia stupňa 3 (10,6 % verzus 6,2 %) a stupňa 4 (0,6 % verzus 0 %) boli podobné. Počas *predĺženého sledovania* pacientov liečených ruxolitiniibom boli zvýšené hodnoty lipázy hlásené u 35,9 % pacientov; stupeň 3 a 4 boli pozorované u 9,5 % a 0,4 % pacientov, v uvedenom poradí.

Zvýšený systolický krvný tlak

V pivotných štúdiách 3. fázy s MF bolo hlásené minimálne počas jednej vizity zvýšenie systolického krvného tlaku oproti východiskovej hodnote o 20 mmHg alebo viac u 31,5 % pacientov v porovnaní s 19,5 % výskytom u pacientov na kontrolnej liečbe. V skúšaní COMFORT-I (pacienti s MF) bol oproti východiskovej hodnote pri ruxolitinibe priemerne zvýšený systolický krvný tlak o 0 – 2 mmHg v porovnaní s poklesom o 2 – 5 mmHg v ramene s placebom. V skúšaní COMFORT-II boli medzi priemernými hodnotami MF pacientov liečených ruxolitinibom alebo kontrolnou liečbou len malé rozdiely.

Vo fáze randomizácie v pivotných štúdiách bol u pacientov s PV sa priemerný systolický krvný tlak v liečebnej skupine s ruxolitinibom zvýšil o 0,65 mmHg, kým v skupine s BAT klesol o 2 mmHg.

Pediatrickí pacienti

Z hľadiska bezpečnosti bolo analyzovaných celkovo 20 pacientov vo veku 12 až <18 rokov s GvHD: 9 pacientov (5 v ramene s ruxolitinibom a 4 v ramene s BAT) v štúdi REACH2 a 11 pacientov (4 v ramene s ruxolitinibom a 7 v ramene s BAT) v štúdi REACH3. Na základe podobnej expozície pozorovanej u dospievajúcich a dospelých je bezpečnosť ruxolitinibu v odporúčanej dávke 10 mg dvakrát denne podobná, pokiaľ ide o frekvenciu a závažnosť.

Starší pacienti

Z hľadiska bezpečnosti bolo analyzovaných celkovo 29 pacientov v štúdi REACH2 a 25 pacientov v REACH3 vo veku >65 rokov liečených ruxolitinibom. Celkovo neboli identifikované žiadne nové bezpečnostné riziká a bezpečnostný profil pacientov vo veku >65 rokov je vo všeobecnosti konzistentný s profilom pacientov vo veku 18 – 65 rokov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Nie je známe antidotum pri predávkovaní s Jakavi. Jednorazové dávky do 200 mg boli podané s prijateľnou akútnou znášanlivosťou. Vyššie ako odporúčané, opakované dávky sú spojené so zvýšenou myelosupresiou vrátane leukopénie, anémie a trombocytopenie. Je potrebné podať vhodnú podpornú liečbu.

Nepredpokladá sa, že hemodialýza zvyšuje elimináciu ruxolitinibu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastiká, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01EJ01

Mechanizmus účinku

Ruxolitinib je selektívny inhibítor Janusových kináz (JAK), JAK1 a JAK2 (IC₅₀ hodnoty 3,3 nM pre enzýmy JAK1 a 2,8 nM pre enzýmy JAK2, Tieto sprostredkujú signalizáciu mnohých cytokínov a rastových faktorov, ktoré sú dôležité pre hemopoézu a imunitné funkcie.

MF a PV sú myeloproliferatívne nádorové ochorenia, o ktorých je známe že súvisia s poruchou signalizácie JAK1 a JAK2. Predpokladá sa že k základom týchto porúch patrí vysoká hladina cirkulujúcich cytokínov, ktoré aktivujú JAK-STAT dráhou, mutácie pridávajúce funkcie ako napr. JAK2V617F a utlmenie negatívnych regulačných mechanizmov. Pacienti s MF vykazujú poruchu JAK signalizácie bez ohľadu na stav JAK2V617F mutácie. U > 95 % pacientov s PV sa vyskytujú aktivujúce mutácie JAK2 (V617F alebo exón 12).

Ruxolitinib inhibuje JAK-STAT signalizáciu a bunkovú proliferáciu bunkových modelov hematologických malignít závislých od cytokínov ako aj Ba/F3 buniek nezávislých od cytokínov expresiou JAK2V617F mutovaného proteínu, s hodnotou IC₅₀ v rozsahu 80 – 320 nM.

Signálne dráhy JAK-STAT hrajú úlohu pri regulácii vývoja, proliferácie a aktivácie niekoľkých typov imunitných buniek dôležitých pre patogenézu GvHD.

Farmakodynamické účinky

Ruxolitinib inhibuje cytokínmi indukovanú STAT3 fosforyláciu v celej krvi od zdravých dobrovoľníkov, pacientov s MF a pacientov s PV. Ruxolitinib vyvolal maximálnu inhibíciu STAT3 fosforylácie 2 hodiny po podaní dávky, ktorá sa vrátila do normálu do 8 hodín u zdravých dobrovoľníkov aj u pacientov s MF, čo naznačuje že nedochádza k akumulácii pôvodných ani aktívnych metabolitov.

Zvýšené východiskové zápalové markery súvisiace so základnými konštitučnými príznakmi ako TNF α , IL-6 a CRP u osôb s MF po liečbe ruxolitinibom poklesli. Počas liečby ruxolitinibom sa u pacientov s MF nevytvorila odolnosť voči jeho farmakodynamickým účinkom. Rovnako aj u pacientov s PV sa vyskytli zvýšené východiskové zápalové markery a tieto markery sa po liečbe ruxolitinibom znížili.

V podrobnej QT štúdií so zdravými dobrovoľníkmi nič nepoukazovalo na predlžujúci účinok ruxolitinibu na QT/QTc v jednotlivých dávkach až po supratherapeutickú dávku 200 mg, čo naznačuje že ruxolitinib nemá účinok na kardiálnu repolarizáciu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Myelofibróza

U pacientov s MF (primárna MF, MF v dôsledku polycytémia vera, alebo MF v dôsledku esenciálnej trombocytémie) sa realizovali 2 randomizované štúdie 3. fázy (COMFORT-I a COMFORT-II). V oboch štúdiách mali pacienti hmatateľnú splenomegáliu najmenej 5 cm pod rebrovým oblúkom a rizikovou kategóriu strednú-2 alebo vysokú, podľa IWG kritérií (International Working Group Consensus Criteria). Začiatková dávka Jakavi sa stanovila na základe počtu krvných doštičiek. Pacienti s počtom krvných doštičiek $\leq 100\,000/\text{mm}^3$ neboli vhodní na zaradenie do štúdie COMFORT, ale 69 pacientov bolo zaradených do štúdie EXPAND, otvorenej štúdií na stanovenie dávkovania fázy 1b u pacientov s MF (primárnou MF, myelofibrózou po polycytémii vera alebo myelofibrózou po esenciálnej trombocytémii) a východiskovým počtom krvných doštičiek $\geq 50\,000$ a $< 100\,000/\text{mm}^3$.

COMFORT-I bola dvojito zaslepená, randomizovaná, placebom kontrolovaná štúdia s 309 pacientmi, ktorí nereagovali na dostupnú liečbu alebo táto pre nich nebola vhodná. Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti bol definovaný ako podiel pacientov, u ktorých došlo k $\geq 35\%$ zmenšeniu objemu sleziny v 24. týždni v porovnaní s východiskom, merané zobrazovaním magnetickou rezonanciou (MRI) alebo počítačovou tomografiou (CT).

Sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti zahrňovali trvanie $\geq 35\%$ zmenšenia objemu sleziny v porovnaní s východiskovou hodnotou, podiel pacientov s $\geq 50\%$ znížením skóre celkových príznakov, zmeny v celkových skóre príznakov v porovnaní s východiskovou hodnotou v 24. týždni hodnotené pomocou modifikovaného MFSAF (Myelofibrosis Symptom Assessment Form) v2.0 denníka, a celkové prežívanie.

COMFORT-II bola otvorená, randomizovaná štúdia s 219 pacientmi. Pacienti boli randomizovaní 2:1 do skupín s ruxolitiniomom a s najlepšou dostupnou liečbou. V ramene s najlepšou dostupnou liečbou 47 % pacientov dostalo hydroxyureu a 16 % pacientov glukokortikoidy. Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti bol podiel pacientov, ktorí dosiahli $\geq 35\%$ zmenšenie objemu sleziny v 48. týždni v porovnaní s východiskovou hodnotou, merané MRI alebo CT.

Sekundárne cieľové ukazovatele zahrňovali podiel pacientov, ktorí dosiahli $\geq 35\%$ zmenšenie objemu sleziny v 24. týždni v porovnaní s východiskovou hodnotou a trvanie $\geq 35\%$ zmenšenia objemu sleziny v porovnaní s východiskovou hodnotou.

Základné demografické charakteristiky a charakteristika ochorenia pacientov boli porovnateľné pre obe ramená v štúdiách COMFORT-I a COMFORT-II.

Tabuľka 6 Percento pacientov s $\geq 35\%$ zmenšením sleziny v 24. týždni v porovnaní s východiskovou hodnotou v COMFORT-I a v 48. týždni v COMFORT-II (ITT)

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Jakavi (N=155)	Placebo (N=153)	Jakavi (N=144)	Najlepšia dostupná liečba (N=72)
Čas	24. týždeň		48. týždeň	
Počet (%) pacientov s objemom sleziny zmenšeným o $\geq 35\%$	65 (41,9)	1 (0,7)	41 (28,5)	0
95 % intervaly spôľahlivosti	34,1; 50,1	0; 3,6	21,3; 36,6	0,0; 5,0
p-hodnota	< 0,0001		< 0,0001	

Významne väčší podiel pacientov v skupine s Jakavi dosiahol $\geq 35\%$ zmenšenie objemu sleziny (Tabuľka 6) v porovnaní s východiskovou hodnotou bez ohľadu na prítomnosť alebo neprítomnosť JAK2V617F mutácie (Tabuľka 7) alebo subtyp ochorenia (primárna MF, MF v dôsledku polycytémia vera, alebo MF v dôsledku esenciálnej trombocytémie).

Tabuľka 7 Percento pacientov s ≥ 35 % zmenšením sleziny v porovnaní s východiskovou hodnotou podľa stavu mutácie JAK (súbor bezpečnosti)

	COMFORT-I				COMFORT-II			
	Jakavi		Placebo		Jakavi		Najlepšia dostupná liečba	
Stav mutácie JAK	Pozitívny (N=113) n (%)	Negatívny (N=40) n (%)	Pozitívny (N=121) n (%)	Negatívny (N=27) n (%)	Pozitívny (N=110) n (%)	Negatívny (N=35) n (%)	Pozitívny (N=49) n (%)	Negatívny (N=20) n (%)
Počet (%) pacientov s objemom sleziny zmenšeným o ≥ 35 %	54 (47,8)	11 (27,5)	1 (0,8)	0	36 (32,7)	5 (14,3)	0	0
Časový bod	Po 24 týždňoch				Po 48 týždňoch			

Pravdepodobnosť udržania odpovede sleziny (≥ 35 % redukcia) na Jakavi v priebehu najmenej 24 týždňov bola 89 % v štúdiu COMFORT I a 87 % v štúdiu COMFORT II; v štúdiu COMFORT II udržalo odpoveď sleziny 52 % počas aspoň 48 týždňov.

V štúdiu COMFORT I 45,9 % subjektov v skupine s Jakavi dosiahlo v 24. týždni ≥ 50 % zlepšenie celkového skóre príznakov v porovnaní s východiskovou hodnotou (získované podľa denníka MFSAF v2.0), v porovnaní s 5,3 % v skupine s placebom ($p < 0,0001$ pomocou chi-kvadrát testu). Priemerná zmena v celkovom zdravotnom stave v 24. týždni získaná podľa EORTC QLQ C30 bola +12,3 u Jakavi a -3,4 u placeba ($p < 0,0001$).

V štúdiu COMFORT-I bola úmrtnosť pacientov randomizovaných do skupiny s ruxolitiniibom po priemernej dobe sledovania 34,3 mesiacov 27,1 %, v porovnaní s 35,1 % u pacientov randomizovaných na placebo; HR 0,687; 95 % IS 0,459 – 1,029; $p=0,0668$.

V štúdiu COMFORT-I bola úmrtnosť pacientov randomizovaných do skupiny s ruxolitiniibom po priemernej dobe sledovania 61,7 mesiacov 44,5% (69 zo 155 pacientov) oproti 53,2% (82 zo 154 pacientov) randomizovaných na placebo. Zníženie rizika smrti bolo 31% v ramene s ruxolitiniibom v porovnaní s placebom (HR 0,69; 95 % IS 0,50-0,96; $p=0,025$).

V štúdiu COMFORT-II bola úmrtnosť pacientov randomizovaných na ruxolitiniib po priemernej dobe sledovania 34,7 mesiacov 19,9 %, v porovnaní s 30,1 % u pacientov randomizovaných na najlepšiu dostupnú liečbu (BAT); HR 0,48; 95 % IS 0,28 – 0,85; $p=0,009$. V oboch štúdiách bola nižšia úmrtnosť zaznamenaná v skupine s ruxolitiniibom, čo bolo spôsobené predovšetkým výsledkami získanými v podskupinách po polycytémii vera a po esenciálnej trombocytemii.

V štúdiu COMFORT-II bola úmrtnosť pacientov randomizovaných do skupiny s ruxolitiniibom po priemernej dobe sledovania 55,9 mesiacov 40,4% (59 zo 146 pacientov) oproti 47,9% (35 zo 73 pacientov) randomizovaných na najlepšiu dostupnú liečbu (BAT, best available therapy). Zníženie rizika smrti bolo 33% v ramene s ruxolitiniibom v porovnaní s ramenom s BAT (HR 0,67; 95 % IS 0,44-1,02; $p=0,062$).

Polycytémia vera

Randomizované, otvorené, aktívne kontrolované klinické skúšanie 3. fázy (RESPONSE) bolo vykonané u 222 pacientov s PV s rezistenciou alebo intoleranciou na hydroxyureu definované podľa publikovaných kritérií medzinárodnej pracovnej skupiny European LeukemiaNet (ELN).

110 pacientov bolo randomizovaných do skupiny s ruxolitiniibom a 112 pacientov do skupiny s BAT. Začiatková dávka Jakavi bola 10 mg dvakrát denne. Dávky sa potom u jednotlivých pacientov upravili podľa znášateľnosti a účinnosti na maximálnu dávku 25 mg dvakrát denne. BAT vybral skúšajúci lekár pre každého pacienta individuálne a zahŕňala hydroxyureu (59,5 %), interferón/peglyovaný interferón (11,7 %), anagrelid (7,2 %), pipobroman (1,8 %) a pozorovanie (15,3 %).

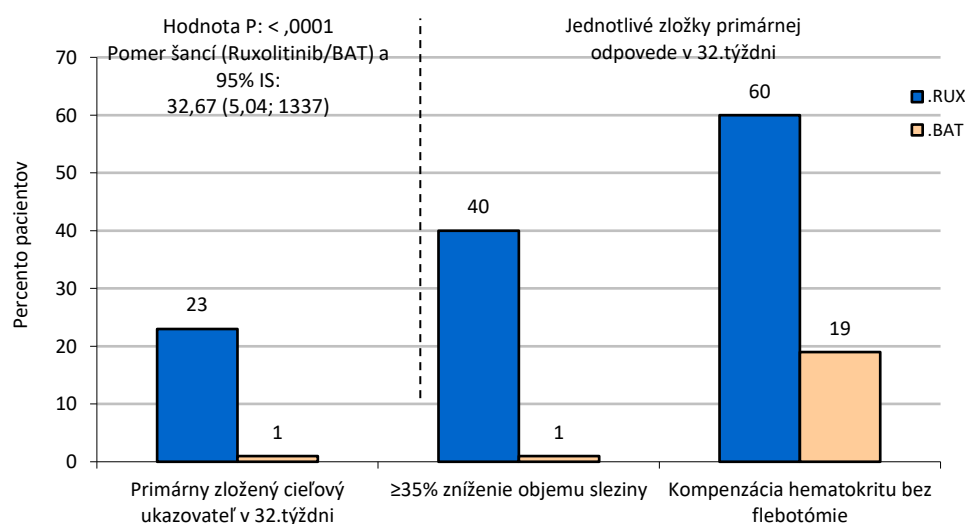
Vstupné demografické údaje a charakteristika ochorenia boli v dvoch liečebných skupinách porovnateľné. Priemerný vek bol 60 rokov (rozpätie 33 až 90 rokov). Pacienti v skupine s ruxolitiniibom mali diagnózu PV v priemere 8,2 roka a predtým užívali v priemere približne 3 roky hydroxyureu. Väčšina pacientov (> 80 %) podstúpila v priebehu posledných 24 týždňov pred skrúingom najmenej dve flebotómie. Porovnávacie údaje týkajúce sa dlhodobého prežitia a výskytu komplikácií ochorenia nie sú dostupné.

Primárnym zloženým cieľovým ukazovateľom bolo percento pacientov, ktorí dosiahli aj absenciu indikácie flebotómie (kontrola HCT) a $\geq 35\%$ zmenšenie objemu sleziny v porovnaní so vstupnými hodnotami v 32. týždni. Indikácia flebotómie bola definovaná ako potvrdené HCT s hodnotou > 45 %, t.j. aspoň o 3 percentuálne body vyššie ako HCT získané pri vstupnom vyšetrení alebo potvrdené HCT s hodnotou > 48 %, podľa toho, ktorá hodnota bola nižšia. Kľúčové sekundárne cieľové ukazovatele zahrňovali percento pacientov, ktorí dosiahli primárny cieľový ukazovateľ a v 48. týždni ostali bez progresie, ako aj percento pacientov, ktorí dosiahli úplnú hematologickú remisiu v 32. týždni.

Štúdia splnila svoj primárny cieľ a vyššie percento pacientov v skupine s Jakavi dosiahlo primárny zložený cieľový ukazovateľ aj každú z jeho jednotlivých zložiek. Podstatne viac pacientov liečených Jakavi (23 %) dosiahlo primárnu odpoveď ($p < 0,0001$) v porovnaní s BAT (0,9 %). Kompenzácia hematokritu sa dosiahla u 60 % pacientov v skupine s Jakavi v porovnaní s 18,8 % v skupine s BAT a $\geq 35\%$ zmenšenie objemu sleziny sa dosiahlo u 40 % pacientov v skupine s Jakavi v porovnaní s 0,9 % v skupine s BAT (obr. č. 1).

Splnené boli aj oba kľúčové sekundárne cieľové ukazovatele. Percento pacientov, ktorí dosiahli úplnú hematologickú remisiu, bolo 23,6 % s Jakavi v porovnaní s 8,0 % s BAT ($p=0,0013$) a percento pacientov, ktorí dosiahli dlhotrvajúcu primárnu odpoveď v 48. týždni, bolo 20 % s Jakavi a 0,9 % s BAT ($p < 0,0001$).

Obrázok č. 1 Pacienti dosahujúci primárny cieľový ukazovateľ a zložky primárneho cieľového ukazovateľa v 32. týždni



Príznaková záťaž bola hodnotená pomocou MPN-SAF celkového skóre príznakov (total symptom score - TSS) elektronického denníka pacienta, ktorý obsahoval 14 otázok. V 32. týždni dosiahlo 49 % pacientov liečených ruxolitiniibom $\geq 50\%$ zníženie TSS-14 a 64 % pacientov $\geq 50\%$ zníženie TSS-5, v porovnaní s iba 5 % a 11 % pacientov na BAT.

Vnímanie liečebného prínosu bolo zisťované v dotazníku Celkový dojem pacienta zo zmeny (Patient Global Impression of Change - PGIC). 66 % pacientov liečených ruxolitiniibom, v porovnaní s 19 % liečenými BAT, hlásilo zlepšenie už štyri týždne po začiatku liečby. Zlepšenie vo vnímaní liečebného prínosu bolo tiež vyššie u pacientov liečených ruxolitiniibom v 32. týždni (78 % oproti 33 %).

Dodatočné analýzy v štúdií RESPONSE hodnotiace trvanie odpovede boli vykonané v 80. a 256. týždni po randomizácii. Z 25 pacientov, ktorí dosiahli primárnu odpoveď v 32. týždni, mali 3 pacienti progresiu v 80. týždni a 6 pacienti v 256. týždni. Pravdepodobnosť udržania odpovede od 32. týždňa do 80. a 256. týždňa bola 92 % a 74 %, v uvedenom poradí (pozri Tabuľku 8).

Tabuľka 8 Trvanie primárnej odpovede v štúdií RESPONSE

	32. týždeň	80. týždeň	256. týždeň
Primárna odpoveď dosiahnutá v 32. týždni* n/N (%)	25/110 (23%)	n/a	n/a
Pacienti udržiavajúci primárnu odpoveď	n/a	22/25	19/25
Pravdepodobnosť udržania primárnej odpovede	n/a	92%	74%
* Podľa kritérií primárneho zloženého cieľového ukazovateľa: absencia indikácie flebotómie (kontrola HCT) a ≥ 35 % zmenšenie objemu sleziny v porovnaní so vstupnými hodnotami n/a: neaplikovateľné			

Druhá randomizovaná, otvorená, aktívne kontrolovaná štúdia fázy 3b (RESPONSE 2) bola vykonaná u 149 pacientov s PV, ktorí boli rezistentní alebo netolerovali hydroxyureu, ale bez hmatateľnej splenomegálie. Primárny ukazovateľ, definovaný ako percento pacientov, ktorí dosiahli kontrolu HCT (absenciu indikácie flebotómie) v 28. týždni, bol splnený (62,2 % v ramene s Jakavi oproti 18,7 % v ramene s BAT). Sekundárny ukazovateľ, definovaný ako percento pacientov, ktorí dosiahli úplnú hematologickú remisiu v 28. týždni, bol tiež splnený (23,0 % v ramene Jakavi oproti 5,3 % v ramene BAT).

Imunologická reakcia štepu proti hostiteľovi

Dve randomizované, otvorené, multicentrické štúdie 3. fázy skúmali Jakavi u pacientov vo veku 12 rokov a starších s akútnou GvHD (REACH2) a chronickou GvHD (REACH3) po alogénnej transplantácii hematopoetických kmeňových buniek (alloSCT) s nedostatočnou odpoveďou na kortikosteroidy a/alebo inú systémovú liečbu. Začiatková dávka Jakavi bola 10 mg dvakrát denne.

Akútna imunologická reakcia štepu proti hostiteľovi

V REACH2 bolo 309 pacientov s akútnou GvHD refraktérnou na kortikosteroidy stupňa II až IV randomizovaných v pomere 1:1 na Jakavi alebo BAT. Pacienti boli stratifikovaní podľa závažnosti akútnej GvHD v čase randomizácie. Refraktérnosť kortikosteroidov bola stanovená, keď mali pacienti progresiu po najmenej 3 dňoch, nedosiahli odpoveď po 7 dňoch alebo znižovanie dávky kortikosteroidov bolo neúspešné.

BAT vybral skúšajúci pre každého pacienta individuálne a zahŕňala antitymocytovej globulín (ATG), mimotelovú fotoforézu (ECP), mezenchýmové stromálne bunky (MSC), nízke dávky metotrexátu (MTX), mofetil-mykofenolát (MMF), inhibítory mTOR (everolimus alebo sirolimus), etanercept alebo infliximab.

Okrem Jakavi alebo BAT mohli pacienti dostať štandardnú podpornú starostlivosť pri alogénnej transplantácii kmeňových buniek vrátane antiinfektív a podporných transfúzií. Ruxolitinib bol pridaný k pokračujúcemu používaniu kortikosteroidov a/alebo inhibítorov kalcineurínu (CNI), ako je cyklosporín alebo takrolimus a/alebo liečbe topickými alebo inhalačnými kortikosteroidmi podľa inštitucionálnych usmernení.

Pacienti, ktorí dostali jednu predchádzajúcu systémovú liečbu inú ako kortikosteroidy a CNI pre akútnu GvHD, boli vhodní na zaradenie do štúdie. Okrem kortikosteroidov a CNI, bolo možné pokračovať v liečbe predchádzajúcim systémovým liekom na akútnu GvHD iba vtedy, ak sa užíval na profylaxiu akútnej GvHD (t. j. začal sa užívať pred diagnózou akútnej GvHD) podľa správnej lekárskej praxe.

Pacienti na BAT mohli prejsť na ruxolitinib po 28. dni, ak splnili nasledujúce kritériá:

- Nedosiahli definíciu odpovede primárneho koncového ukazovateľa (kompletná odpoveď [CR] alebo čiastočná odpoveď [PR]) na 28. deň; ALEBO
- Prestali neskôr reagovať na liečbu a splnili kritéria pre progresiu, zmiešanú odpoveď alebo žiadnu odpoveď, čo si vyžadovalo novú dodatočnú systémovú imunosupresívnu liečbu akútnej GvHD, A
- Nemali prejavy/príznaky chronickej GvHD.

Znižovanie dávky Jakavi bolo povolené po 56. dni návštevy u pacientov s odpoveďou na liečbu.

Základné demografické údaje a charakteristiky ochorenia boli porovnateľné pre obe liečebné ramená. Medián veku bol 54 rokov (rozpätie 12 až 73 rokov). Štúdia zahŕňala 2,9 % dospievajúcich, 59,2 % mužov a 68,9 % pacientov bielej rasy. Väčšina zaradených pacientov mala malígne základné ochorenie.

V ramenách Jakavi a BAT bola závažnosť akútnej GvHD stupňa II v 34 % a 34 %, stupňa III v 46 % a 47 % a stupňa IV v 20 % a 19 %, v uvedenom poradí.

Dôvody nedostatočnej odpovede pacientov na kortikosteroidy v ramene Jakavi a v ramene BAT boli i) neschopnosť dosiahnuť odpoveď po 7 dňoch liečby kortikosteroidmi (46,8 % a 40,6 %, v uvedenom poradí), ii) zlyhanie zníženia dávky kortikosteroidov (30,5 % a 31,6 %, v uvedenom poradí) alebo iii) progresia ochorenia po 3 dňoch liečby (22,7 %, a 27,7 %, v uvedenom poradí).

Medzi všetkými pacientmi boli najčastejšími orgánmi postihnutými pri akútnej GvHD koža (54,0 %) a dolný gastrointestinálny trakt (68,3 %). Viac pacientov v ramene Jakavi malo akútnu GvHD ovplyvňujúcu kožu (60,4 %) a pečeň (23,4 %) v porovnaní s ramenom BAT (koža: 47,7 % a pečeň: 16,1 %).

Najčastejšie používaná predchádzajúca systémová liečba akútnej GvHD boli kortikosteroidy + CNI (49,4 % v ramene Jakavi a 49,0 % v ramene BAT).

Primárnym koncovým ukazovateľom bola celková miera odpovede (ORR) na 28. deň, definovaná ako percento pacientov v každom ramene s kompletnou odpoveďou (CR) alebo čiastočnou odpoveďou (PR) bez potreby dodatočnej systémovej liečby na skoršiu progresiu, zmiešanú odpoveď alebo žiadnu odpoveď na základe hodnotenia skúšajúceho podľa kritérií Harrisa a kol. (2016).

Hlavným sekundárnym koncovým ukazovateľom bolo percento pacientov, ktorí dosiahli CR alebo PR na 28. deň a udržali si CR alebo PR na 56. deň.

REACH2 splnil svoj hlavný cieľ. ORR na 28. deň liečby bola vyššia v ramene Jakavi (62,3 %) v porovnaní s ramenom BAT (39,4 %). Medzi liečebnými ramenami bol štatisticky významný rozdiel (stratifikovaný Cochrane-Mantel-Haenszelov test $p < 0,0001$, obojstranný, OR: 2,64; 95 % IS: 1,65, 4,22).

V ramene Jakavi bolo tiež vyššie percento pacientov s kompletnou odpoveďou (34,4 %) v porovnaní s ramenom BAT (19,4 %).

Na 28. deň bola ORR 76 % pre GvHD stupňa II, 56 % pre GvHD stupňa III a 53 % pre GvHD stupňa IV v ramene Jakavi a 51 % pre GvHD stupňa II, 38 % pre GvHD stupňa III a 23 % pre GvHD stupňa IV v ramene BAT.

Medzi pacientmi, ktorí nereagovali na liečbu na 28. deň v ramenách Jakavi a BAT, malo 2,6 % a 8,4 % progresiu ochorenia, v uvedenom poradí.

Celkové výsledky sú uvedené v Tabuľke 9.

Tabuľka 9 Celková miera odpovede na 28. deň v REACH2

	Jakavi N=154		BAT N=155	
	n (%)	95 % IS	n (%)	95 % IS
Celková odpoveď	96 (62,3)	54,2; 70,0	61 (39,4)	31,6; 47,5
OR (95 % IS)	2,64 (1,65; 4,22)			
p-hodnota (obojstranná)	p <0,0001			
Kompletná odpoveď	53 (34,4)		30 (19,4)	
Čiastočná odpoveď	43 (27,9)		31 (20,0)	

Štúdia splnila svoj hlavný sekundárny koncový ukazovateľ na základe primárnej analýzy údajov (uzávierka údajov: 25. júla 2019). Trvalá ORR na 56. deň bola 39,6 % (95 % IS: 31,8; 47,8) v ramene Jakavi a 21,9 % (95 % IS: 15,7; 29,3) v ramene BAT. Medzi dvoma liečebnými ramenami bol štatisticky významný rozdiel (OR: 2,38; 95 % IS: 1,43; 3,94; p=0,0007). Podiel pacientov s CR bol 26,6 % v ramene Jakavi oproti 16,1 % v ramene BAT. Celkovo 49 pacientov (31,6 %) pôvodne randomizovaných do ramena BAT prešlo do ramena Jakavi.

Chronická imunologická reakcia štepu proti hostiteľovi

V REACH3 bolo 329 pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou chronickou GvHD refraktérnou na kortikosteroidy randomizovaných v pomere 1:1 na Jakavi alebo BAT. Pacienti boli stratifikovaní podľa závažnosti chronickej GvHD v čase randomizácie. Refraktérnosť kortikosteroidov bola stanovená, keď pacienti po 7 dňoch nereagovali alebo mali progresiu ochorenia, alebo ak ochorenie pretrvávalo 4 týždne alebo dvakrát zlyhalo zníženie dávky kortikosteroidov.

BAT vybral skúšajúci pre každého pacienta individuálne a zahŕňala mimotelovú fotoforézu (ECP), nízku dávku metotrexátu (MTX), mofetil-mykofenolát (MMF), inhibítory mTOR (everolimus alebo sirolimus), infliximab, rituximab, pentostatín, imatinib alebo ibrutinib.

Okrem Jakavi alebo BAT mohli pacienti dostať štandardnú podpornú starostlivosť pri alogénnej transplantácii kmeňových buniek vrátane antiinfektív a podporných transfúzií. Pokračujúce používanie kortikosteroidov a CNI, ako je cyklosporín alebo takrolimus, a liečby topickými alebo inhalačnými kortikosteroidmi boli povolené podľa inštitucionálnych usmernení.

Pacienti, ktorí dostali jednu predchádzajúcu systémovú liečbu inú ako kortikosteroidy a/alebo CNI pre chronickú GvHD, boli vhodní na zaradenie do štúdie. Okrem kortikosteroidov a CNI bolo možné pokračovať v liečbe predchádzajúcim systémovým liekom na chronickú GvHD iba vtedy, ak sa užíval na profylaxiu chronickej GvHD (t. j. začal sa pred diagnózou chronickej GvHD) podľa správnej lekárskej praxe.

Pacienti na BAT mohli prejsť na ruxolitinib na 1. deň cyklu 7 a neskôr v dôsledku progresie ochorenia, zmiešanej odpovedi alebo nezmenenej odpovedi, kvôli toxicite na BAT alebo v dôsledku vzplanutia chronickej GvHD.

Účinnosť u pacientov, ktorí prechádzajú z aktívnej akútnej GvHD na chronickú GvHD bez znižovania dávky kortikosteroidov a akejkoľvek systémovej liečby, nie je známa. Účinnosť pri akútnej alebo chronickej GvHD po infúzii darcovských lymfocytov (DLI, *donor lymphocyte infusion*) a u pacientov, ktorí netolerovali liečbu steroidmi, nie je známa.

Znižovanie dávky Jakavi bolo povolené po návšteve v prvý deň cyklu 7.

Základné demografické údaje a charakteristiky ochorenia boli vyvážené medzi oboma liečebnými ramenami. Medián veku bol 49 rokov (rozpätie 12 až 76 rokov). Štúdia zahŕňala 3,6 % dospievajúcich, 61,1 % mužov a 75,4 % pacientov bielej rasy. Väčšina zaradených pacientov mala malígne základné ochorenie.

Závažnosť pri diagnóze chronickej GvHD refraktérnej na kortikosteroidy bola porovnateľná pre obe liečebné ramená, pričom 41 % a 45 % boli stredne závažné a 59 % a 55 % závažné v ramenách Jakavi a BAT, v uvedenom poradí.

Nedostatočná odpoveď pacientov na kortikosteroidy v ramene Jakavi a BAT bola charakterizovaná i) nedostatočnou odpoveďou alebo progresiou ochorenia po liečbe kortikosteroidmi počas najmenej 7 dní pri dávke 1 mg/kg/deň ekvivalentov prednizónu (37,6 % a 44,5 %, v uvedenom poradí), ii) pretrváváním ochorenia po 4 týždňoch pri dávke 0,5 mg/kg/deň (35,2 % a 25,6 %) alebo iii) závislosťou od kortikosteroidov (27,3 % a 29,9 %, v uvedenom poradí).

Spomedzi všetkých pacientov malo 73 % a 45 % postihnutie kože a pľúc v ramene Jakavi, v porovnaní so 69 % a 41 % v ramene BAT.

Najčastejšie používaná predchádzajúca systémová liečba chronickej GvHD boli len kortikosteroidy (43 % v ramene Jakavi a 49 % v ramene BAT) a kortikosteroidy + CNI (41 % pacientov v ramene Jakavi a 42 % v ramene BAT).

Primárnym koncovým ukazovateľom bola ORR v prvý deň cyklu 7, definovaná ako percento pacientov v každom ramene s CR alebo PR bez potreby dodatočnej systémovej liečby pre skoršiu progresiu, zmiešanú odpoveď alebo žiadnu odpoveď na základe hodnotenia skúšajúceho podľa kritérií Národného inštitútu zdravia (NIH, *National Institutes of Health*).

Hlavným sekundárnym koncovým ukazovateľom bolo prežívanie bez zlyhania (FFS), zložený čas do koncového ukazovateľa udalosti, ktorý zahŕňal najskoršie z nasledujúcich udalostí: i) relaps alebo recidíva základného ochorenia alebo úmrtie v dôsledku základného ochorenia, ii) mortalita bez relapsu alebo iii) pridanie alebo začatie ďalšej systémovej liečby chronickej GvHD.

REACH3 splnil svoj hlavný cieľ. V čase primárnej analýzy (uzávierka údajov: 08. máj 2020) bola ORR v 24. týždni vyššia v ramene Jakavi (49,7 %) v porovnaní s ramenom s BAT (25,6 %). Medzi liečebnými ramenami bol štatisticky významný rozdiel (stratifikovaný Cochrane-Mantel-Haenszelov test $p < 0,0001$, obojstranný, OR: 2,99; 95 % IS: 1,86; 4,80). Výsledky sú uvedené v Tabuľke 10.

Medzi pacientmi, ktorí nereagovali na prvý deň cyklu 7 v ramenách Jakavi a BAT, malo 2,4 % a 12,8 % progresiu ochorenia, v uvedenom poradí.

Tabuľka 10 Celková miera odpovede v prvý deň cyklu 7 v REACH3

	Jakavi N=165		BAT N=164	
	n (%)	95 % IS	n (%)	95 % IS
Celková odpoveď	82 (49,7)	41,8; 57,6	42 (25,6)	19,1; 33,0
OR (95 % IS)	2,99 (1,86; 4,80)			
p-hodnota (obojstranná)	$p < 0,0001$			
Kompletná odpoveď	11 (6,7)		5 (3,0)	
Čiastočná odpoveď	71 (43,0)		37 (22,6)	

Kľúčový sekundárny koncový ukazovateľ, FFS, preukázal štatisticky významné 63 % zníženie rizika Jakavi oproti BAT (HR: 0,370; 95 % IS: 0,268; 0,510, $p < 0.0001$). Po 6 mesiacoch, väčšina FFS udalostí bola „pridanie alebo začatie inej systémovej liečby cGvHD“ (pravdepodobnosť tejto udalosti bola 13,4 % a 48,5 % pre ramená Jakavi a BAT, v uvedenom poradí). Výsledky pre “relaps základného ochorenia” a mortalitu bez relapsu (NRM, *non-relapse mortality*) boli 2,46 % oproti 2,57 % a 9,19 % oproti 4,46 %, pre rameno s Jakavi a BAT, v uvedenom poradí. Pri zameraní sa len na NMR sa nepozoroval žiadny rozdiel v kumulatívnom výskyte medzi liečebnými ramenami.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Jakavi vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe MF a PV. U pediatrických pacientov s GvHD (vo veku 12 rokov a starších) je bezpečnosť a účinnosť Jakavi podporená dôkazmi z randomizovaných štúdií fázy 3 REACH2 a REACH3 (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2). V REACH2 sa odpovede pozorovali na 28. deň u 4/5 dospelých pacientov s akútnou GvHD (3 mali CR a 1 mal PR) v ramene s ruxolitínom a u 3/4 dospelých pacientov (3 mali CR) v ramene BAT. V REACH3 sa odpovede pozorovali na 1. deň cyklu 7 u 3/4 dospelých pacientov s chronickou GvHD (všetci mali PR) v ramene s ruxolitínom a u 2/8 dospelých pacientov (obaja mali PR) v ramene BAT.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Ruxolitínib je látka I. triedy Biofarmaceutického klasifikačného systému (BCS), s vysokou permeabilitou, vysokou rozpustnosťou a rýchlou disolúciou. V klinických štúdiách sa ruxolitínib rýchlo absorboval po perorálnom podaní, maximálnu plazmatickú koncentráciu (C_{max}) dosiahol asi po 1 hodine po podaní dávky. Na základe humánnej štúdie hmotnostnej bilancie sa zistilo, že perorálna absorpcia ruxolitínibu, v podobe ruxolitínibu alebo metabolitov vzniknutých v priebehu presystémovej eliminácie je 95 % alebo vyššia. Priemerné hodnoty C_{max} a celkovej expozície (AUC) ruxolitínibu sa priamoúmerne zvýšili po jednotlivých dávkach v rozsahu 5 – 200 mg. Nezistili sa klinicky relevantné zmeny farmakokinetiky ruxolitínibu po podaní s jedlom s vysokým obsahom tuku. Priemerná C_{max} sa mierne znížila (24 %), kým priemerná AUC zostala takmer nezmenená (4 % vzostup) po podaní s jedlom s vysokým obsahom tuku.

Distribúcia

Priemerný objem distribúcie v rovnovážnom stave je u pacientov s MF aj s PV približne 75 litrov. Pri klinicky relevantných koncentráciách ruxolitínibu je väzba na plazmatické bielkoviny približne 97 %, prevažne na albumín. Celotelové autoradiografické štúdie na potkanoch ukázali, že ruxolitínib nepenetruje cez krvno-mozgovú bariéru.

Biotransformácia

Ruxolitínib je prevažne metabolizovaný enzýmom CYP3A4 (> 50 %) s čiastočnou účasťou CYP2C9. Materská zlúčenina je hlavným prvkom v ľudskej plazme, pričom predstavuje približne 60 % materiálu súvisiaceho s liekom v obehu. V plazme sú prítomné dva hlavné a aktívne metabolity, ktoré reprezentujú 25 % a 11 % materskej AUC. Tieto metabolity majú polovicu až pätinu pôvodnej farmakologickej aktivity súvisiacej s JAK. Celkové množstvo všetkých aktívnych metabolitov prispieva 18 % k celkovej farmakodynamike ruxolitínibu. Podľa *in vitro* štúdií, ruxolitínib v klinicky relevantných koncentráciách neinhibuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 alebo CYP3A4 a nie je účinný induktor CYP1A2, CYP2B6 alebo CYP3A4. *In vitro* údaje naznačujú, že ruxolitínib môže byť inhibítor P-gp a BCRP.

Eliminácia

Ruxolitinib sa prevažne eliminuje metabolizmom. Priemerný polčas eliminácie ruxolitinibu sú približne 3 hodiny. U zdravých dobrovoľníkov, po jednorazovej perorálnej dávke rádioaktívne značeného [¹⁴C] ruxolitinibu došlo k eliminácii prevažne metabolizáciou, pričom 74 % rádioaktivity sa vylúčilo močom a 22 % stolicou. Na nezmenenú materskú zlúčeninu pripadlo menej ako 1 % celkovej vylúčenej rádioaktivity.

Linearita/nelinearita

Priama úmera v závislosti od dávky sa dokázala v štúdiách s jednorazovými aj viacnásobnými dávkami.

Osobité populácie

Vplyv plochy povrchu tela, veku, pohlavia a rasy

Na základe štúdií so zdravými subjektmi sa nepozorovali žiadne relevantné rozdiely vo farmakokinetike ruxolitinibu v závislosti od pohlavia a rasy. Na základe analýzy farmakokinetiky u populácie pacientov s MF sa nepotvrdil vzťah medzi perorálnym klírensom a vekom alebo rasou pacienta. Odhadovaný perorálny klírens bol u žien 17,7 l/h a u mužov 22,1 l/h, s 39 % interindividuálnou variabilitou u pacientov s MF. Klírens u pacientov s PV bol 12,7 l/h, s 42 % interindividuálnou variabilitou a nebol zaznamenaný žiaden zjavný vzťah medzi perorálnym klírensom a pohlavím, pacientovým vekom alebo rasou, na základe farmakokinetického hodnotenia populácie pacientov s PV. Klírens bol 10,4 l/h u pacientov s akútnou GvHD a 7,8 l/h u pacientov s chronickou GvHD, so 49 % variabilitou medzi osobami. Na základe populačného farmakokinetického hodnotenia u pacientov s GvHD nebol zrejмый žiadny vzťah medzi perorálnym klírensom a pohlavím, vekom pacienta alebo rasou. Expozícia sa zvýšila u pacientov s GvHD s nízkou plochou povrchu tela (BSA, *body surface area*). U jedincov s BSA 1 m²; 1,25 m² a 1,5 m², bola predpokladaná priemerná expoziícia (AUC) vyššia o 31 %, 22 % a 12 %, v uvedenom poradí, ako u typického dospelého jedinca (1,79 m²).

Pediatrická populácia

Farmakokinetika Jakavi u pediatrických pacientov vo veku <18 rokov s MF a PV nebola stanovená. Farmakokinetický profil pozorovaný u dospievajúcich pacientov s akútnou alebo chronickou GvHD bol porovnateľný s celkovou populáciou pacientov (pozri časť 5.1 „Pediatrická populácia“). Ruxolitinib sa zatiaľ nehodnotil u pediatrických pacientov s akútnou alebo chronickou GvHD mladších ako 12 rokov.

Porucha funkcie obličiek

Funkcia obličiek sa hodnotila štúdiami úpravy diéty pri ochorení obličiek (MDRD) a kreatinínu v moči. Po jednorazovej dávke ruxolitinibu 25 mg bola jeho expoziícia podobná u jedincov s rôznymi stupňami poruchy funkcie obličiek s tými, ktorí mali normálnu funkciu obličiek. Avšak plazmatické hodnoty AUC metabolitov ruxolitinibu mali tendenciu stúpať so závažnosťou poruchy funkcie obličiek a najvýraznejšie zvýšenie bolo u jedincov s ťažkou poruchou funkcie obličiek. Nie je zrejmé, či zvýšená expoziícia metabolitu predstavuje bezpečnostné riziko. Odporúča sa upraviť dávku u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek a v konečnom štádiu renálneho ochorenia (pozri časť 4.2). Podávanie iba v dňoch dialýzy znižuje expoziáciu metabolitu ale zároveň aj farmakodynamický účinok, najmä počas dní medzi dialýzami.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s rôznym stupňom poruchy funkcie pečene, sa priemerná AUC ruxolitinibu po jednorazovej dávke 25 mg zvýšila u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene o 87 %, s stredne ťažkou poruchou funkcie o 28 % a s ťažkou o 65 %, v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene. Nebol jasný vzťah medzi AUC a stupňom poruchy funkcie pečene klasifikovanom podľa Childovho-Pughovho skóre. U pacientov s poruchou funkcie pečene sa konečný polčas eliminácie v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi predĺžil (4,1 – 5,0 hodín oproti 2,8 hodiny). U pacientov s MF a PV, ktorí majú poruchu funkcie pečene, sa odporúča zníženie dávky približne o 50 % (pozri časť 4.2).

U pacientov s GvHD, ktorí majú poruchu funkcie pečene nesúvisiacu s GvHD, sa má začiatočná dávka ruxolitinibu znížiť o 50 %.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Ruxolitinib sa hodnotil na základe štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, reprodukčnej toxicity a karcinogenity. K cieľovým orgánom, súvisiacim s farmakologickým účinkom ruxolitinibu, v štúdiách toxicity po opakovanom podaní, patrili kostná dreň, periférna krv a lymfatické tkanivo. U psov sa pozorovali infekcie, vo všeobecnosti spojené s imunosupresiou. Nepriaznivé zníženie krvného tlaku spolu so zvýšením pulzu sa pozorovalo u psov v telemetrickej štúdií. Nepriaznivý pokles minútového objemu sa pozoroval v respiračných štúdiách u potkanov. Hranice (na základe neviazaného C_{max}) na hladine bez nežiaducich účinkov v štúdiách so psami a potkanmi boli 15,7-krát vyššie a 10,4-krát vyššie, ako maximálna dávka 25 mg dvakrát denne, odporúčaná u ľudí. V hodnotení neurofarmakologických vplyvov ruxolitinibu sa nezaznamenali žiadne účinky.

V štúdiách na mladých potkanoch sa ukázalo, že podávanie ruxolitinibu vplývalo na rast a veľkosť kostí. Znížený rast kostí sa pozoroval pri dávkach ≥ 5 mg/kg/deň, keď sa liečba začala na 7. postnatálny deň (porovnateľné s ľudským novorodencom) a pri dávke ≥ 15 mg/kg/deň, keď sa liečba začala na 14. alebo 21. postnatálny deň (porovnateľné s ľudským dojčat'om, 1–3 roky). Pri dávkach ≥ 30 mg/kg/deň, keď sa liečba začala na 7. postnatálny deň, sa pozorovali zlomeniny a predčasné uhynutie potkanov. Na základe AUC voľného ruxolitinibu bola expozícia pri NOAEL (no observed adverse effect level, hladina bez pozorovaného nepriaznivého účinku) u mladých potkanov liečených už na 7. postnatálny deň 0,3 násobkom hodnoty u dospelých jedincov pri dávke 25 mg dvakrát denne. Zatiaľ čo znížený rast kostí sa pozoroval pri hodnotách, ktoré boli 1,5 násobkom a zlomeniny 13 násobkom expozície u dospelých jedincov pri dávke 25 mg dvakrát denne. Vo všeobecnosti boli nežiadúce účinky závažnejšie ak sa s liečbou začalo v kratšom čase po narodení. Okrem vývoja kostí, boli nežiadúce účinky ruxolitinibu u mladých potkanov podobné ako u dospelých potkanov. Mladé potkany sú citlivejšie na toxicitu ruxolitinibu ako dospelé potkany.

Ruxolitinib v štúdiách u zvierat znižoval váhu plodu a zvyšoval poimplantačné straty. U králikov a potkanov nebol zaznamenaný dôkaz o teratogénnom účinku. Rozsah expozície bol však v porovnaní s najvyššou klinickou dávkou nízky, výsledok má preto len obmedzený význam pre ľudí. Nepozorovali sa účinky na fertilitu. V štúdiách prenatálneho a postnatálneho vývoja sa pozorovala mierne predĺžená gestačná doba, znížený počet miest implantácie a menší počet narodených šteniat. U šteniat sa pozorovala znížená priemerná začiatočná telesná hmotnosť a krátke obdobie nárastu zníženej priemernej telesnej hmotnosti. U dojčiacich potkanov sa ruxolitinib a/alebo jeho metabolity vylučovali do mlieka v koncentrácii 13-krát vyššej ako materské plazmatické koncentrácie. Ruxolitinib nebol mutagénny alebo klastogénny. Ruxolitinib nebol karcinogénny v modeloch Tg.rasH2 transgénnych myší.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

mikrokryštalická celulóza
magnéziumstearát
koloidný bezvodý oxid kremičitý
sodná soľ karboxymetylcelulózy (typ A)
povidón K30
hydroxypropylcelulóza 300 až 600 cps
monohydrát laktózy

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PCTFE/hliníkové blistrové balenia obsahujúce 14 alebo 56 tabliet alebo multibalenia obsahujúce 168 (3 balenia po 56) tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

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

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

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. august 2012
Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. apríl 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Novartis Farmaceutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Španielsko

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Norimberg
Nemecko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA BALENIA

1. NÁZOV LIEKU

Jakavi 5 mg tablety
ruxolitinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 5 mg ruxolitinibu (ako fosfátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tablety

14 tabliet
56 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Jakavi 5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA MULTIBALENIA

1. NÁZOV LIEKU

Jakavi 5 mg tablety
ruxolitinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 5 mg ruxolitinibu (ako fosfátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tablety

Multibalenie: 168 (3 balenia po 56) tabliet.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Jakavi 5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽA MULTIBALENIA

1. NÁZOV LIEKU

Jakavi 5 mg tablety
ruxolitinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 5 mg ruxolitinibu (ako fosfátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tablety

56 tabliet. Súčasť multibalenia. Nesmie byť predávané samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Jakavi 5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Jakavi 5 mg tablety
ruxolitinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Pondelok
Utorok
Streda
Štvrtok
Piatok
Sobota
Nedeľa



ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA BALENIA

1. NÁZOV LIEKU

Jakavi 10 mg tablety
ruxolitinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 10 mg ruxolitinibu (ako fosfátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tablety

14 tabliet
56 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Jakavi 10 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA MULTIBALENIA

1. NÁZOV LIEKU

Jakavi 10 mg tablety
ruxolitinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 10 mg ruxolitinibu (ako fosfátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tablety

Multibalenie: 168 (3 balenia po 56) tabliet.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Jakavi 10 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽA MULTIBALENIA

1. NÁZOV LIEKU

Jakavi 10 mg tablety
ruxolitiniib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 10 mg ruxolitiniibu (ako fosfátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tablety

56 tabliet. Súčasť multibalenia. Nesmie byť predávané samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajújte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajújte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Jakavi 10 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Jakavi 10 mg tablety
ruxolitinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Pondelok
Utorok
Streda
Štvrtok
Piatok
Sobota
Nedeľa



ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA BALENIA

1. NÁZOV LIEKU

Jakavi 15 mg tablety
ruxolitinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 15 mg ruxolitinibu (ako fosfátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tablety

14 tabliet
56 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Jakavi 15 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA MULTIBALENIA

1. NÁZOV LIEKU

Jakavi 15 mg tablety
ruxolitinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 15 mg ruxolitinibu (ako fosfátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tablety

Multibalenie: 168 (3 balenia po 56) tabliet.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Jakavi 15 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽA MULTIBALENIA

1. NÁZOV LIEKU

Jakavi 15 mg tablety
ruxolitinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 15 mg ruxolitinibu (ako fosfátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tablety

56 tabliet. Súčasť multibalenia. Nesmie byť predávané samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Jakavi 15 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Jakavi 15 mg tablety
ruxolitinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Pondelok
Utorok
Streda
Štvrtok
Piatok
Sobota
Nedeľa



ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA BALENIA

1. NÁZOV LIEKU

Jakavi 20 mg tablety
ruxolitinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 20 mg ruxolitinibu (ako fosfátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tablety

14 tabliet
56 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Jakavi 20 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA MULTIBALENIA

1. NÁZOV LIEKU

Jakavi 20 mg tablety
ruxolitinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 20 mg ruxolitinibu (ako fosfátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tablety

Multibalenie: 168 (3 balenia po 56) tabliet.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Jakavi 20 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽA MULTIBALENIA

1. NÁZOV LIEKU

Jakavi 20 mg tablety
ruxolitiniib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 20 mg ruxolitiniibu (ako fosfátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tablety

56 tabliet. Súčasť multibalenia. Nesmie byť predávané samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Jakavi 20 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Jakavi 20 mg tablety
ruxolitinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Pondelok
Utorok
Streda
Štvrtok
Piatok
Sobota
Nedeľa



B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Jakavi 5 mg tablety
Jakavi 10 mg tablety
Jakavi 15 mg tablety
Jakavi 20 mg tablety
ruxolitinib

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Jakavi a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Jakavi
3. Ako užívať Jakavi
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Jakavi
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Jakavi a na čo sa používa

Jakavi obsahuje liečivo ruxolitinib.

Jakavi sa používa na liečbu dospelých pacientov so zväčšenou slezinou alebo s príznakmi spojenými s myelofibrózou, zriedkavou formou rakoviny krvi.

Jakavi sa používa aj na liečbu dospelých pacientov s polycytémiou vera, ktorí sú rezistentní alebo netolerujú hydroxyureu.

Jakavi sa používa aj na liečbu pacientov vo veku 12 rokov a starších a dospelých s imunologickou reakciou štepu proti hostiteľovi (GvHD, graft-versus-host disease). Existujú dve formy GvHD: skorá forma nazývaná akútna GvHD, ktorá sa zvyčajne vyvinie krátko po transplantácii a môže postihovať kožu, pečeň a tráviaci trakt a forma nazývaná chronická GvHD, ktorá sa vyvíja neskôr, zvyčajne týždne až mesiace po transplantácii. Chronickou GvHD môže byť postihnutý takmer každý orgán.

Ako Jakavi pôsobí

Zväčšenie sleziny je typický znak myelofibrózy. Myelofibróza je porucha kostnej drene, pri ktorej je kostná dreň nahradená jazvovitým tkanivom. Abnormálna kostná dreň nemôže ďalej tvoriť dostatok normálnych krvných buniek a následkom toho sa slezina výrazne zväčšuje. Blokovaním pôsobenia určitých enzýmov (nazývajú sa Janusove kinázy (JAK)), môže Jakavi zmenšiť veľkosť sleziny u pacientov s myelofibrózou a zmierniť príznaky ako je horúčka, nočné potenie, bolesti kostí a úbytok telesnej hmotnosti u pacientov s myelofibrózou. Jakavi môže pomôcť znížiť riziko závažných krvných a cievnych komplikácií.

Polycytémia vera je porucha kostnej drene, pri ktorej dreň tvorí priveľa červených krviniek. V dôsledku zvýšenia množstva červených krviniek krv hustne. Jakavi prináša úľavu od prejavov, znižuje objem sleziny a znižuje množstvo červených krviniek tvoriacich sa u pacientov s polycytémiou vera selektívnym blokovaním enzýmov, ktoré sa nazývajú Janusove kinázy (Janus Associated Kinases - JAK1 a JAK2), a tak potenciálne znižuje riziko závažných krvných alebo cievnych komplikácií.

Imunologická reakcia štepu proti hostiteľovi je komplikácia, ku ktorej dochádza po transplantácii, keď špecifické bunky (T bunky) v štepe darcu (napr. kostná dreň) nerozpoznajú hostiteľské bunky/orgány a napadnú ich. Selektívnym blokovaním enzýmov nazývaných Janusove kinázy (JAK1 a JAK2) Jakavi zmiernuje prejavy a príznaky akútnej a chronickej formy imunologickej reakcie štepu proti hostiteľovi, čo vedie k zlepšeniu ochorenia a prežitiu transplantovaných buniek.

Ak máte akúkoľvek otázku o pôsobení Jakavi alebo prečo bol tento liek predpísaný vám, opýtajte sa lekára.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užíjete Jakavi

Dôsledne dodržiajte všetky pokyny vášho lekára. Môžu sa líšiť od všeobecných údajov uvedených v tejto písomnej informácii.

Neužívajte Jakavi

- ak ste alergický na ruxolitiniib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste tehotná alebo dojčíte.

Ak sa vás niečo z uvedeného týka, povedzte to svojmu lekárovi, ktorý rozhodne, či máte začať užívať Jakavi.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Jakavi, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika

- ak máte akúkoľvek infekciu. Pred začatím liečby s Jakavi môže byť potrebné najprv liečiť vašu infekciu. Ak ste už niekedy prekonali tuberkulózu alebo ste boli v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu, je veľmi dôležité, aby ste to povedali svojmu lekárovi. Váš lekár vám možno urobí testy na zistenie prítomnosti tuberkulózy alebo iných infekcií. Ak ste niekedy mali hepatitídu B, je dôležité, aby ste to povedali lekárovi.
- ak máte akékoľvek ťažkosti s obličkami. Váš lekár vám možno bude musieť predpísať inú dávku Jakavi.
- ak máte alebo ste niekedy mali akékoľvek problémy s pečeňou. Váš lekár vám možno bude musieť predpísať inú dávku Jakavi.
- ak užívate iné lieky (pozri časť „Iné lieky a Jakavi“).
- ak ste niekedy mali tuberkulózu.
- ak ste niekedy mali rakovinu, obzvlášť rakovinu kože.
- ak máte alebo ste mali problémy so srdcom.
- ak máte 65 rokov a viac. Pacienti vo veku 65 rokov a starší môžu mať zvýšené riziko srdcových problémov, vrátane infarktu myokardu a niektorých typov rakoviny.
- ak ste fajčiar alebo ste fajčili v minulosti.

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi počas liečby s Jakavi

- ak zistíte nečakané podliatiny a/alebo krvácanie, nezvyklú únavu, namáhavé dýchanie pri záťaži alebo v pokoji, neobvykle bledú pokožku alebo časté infekcie (toto sú prejavy porúch krvi).
- ak sa u vás objaví horúčka, zimnica alebo iné príznaky infekcie.
- ak sa u vás objaví chronický kašeľ s krvavo zafarbeným hlienom, horúčka, nočné potenie a úbytok telesnej hmotnosti (toto môžu byť prejavy tuberkulózy).
- ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z uvedených príznakov, alebo ak u vás niekto z vášho okolia spozoruje tieto príznaky: zmätenosť alebo ťažkosti pri rozmýšľaní, strata rovnováhy alebo problémy s chôdzou, nešikovnosť, problémy pri hovorení, úbytok sily alebo slabosť na jednej strane vášho tela, zahmlené videnie alebo strata zraku. Toto môžu byť znaky závažnej infekcie mozgu a váš lekár môže odporučiť ďalšie kontroly a sledovanie.
- ak sa u vás objavia bolestivé kožné vyrážky a pľuzgiere (toto sú prejavy pásového oparu).
- ak spozorujete zmeny na koži. Môžu vyžadovať ďalšie pozorovanie, pretože boli hlásené určité typy kožných nádorov (nemelanómových).
- ak sa u vás vyskytne náhla dýchavičnosť alebo ťažkosti s dýchaním, bolesť na hrudníku alebo bolesť v hornej časti chrbta, opuch nohy alebo ruky, bolesť alebo citlivosť nôh alebo začervenanie a zmena farby na nohe alebo ruke, keďže to môžu byť prejavy krvných zrazenín v žilách.

Krvné testy

Skôr ako začnete liečbu s Jakavi, lekár vám urobí krvné testy, aby mohol určiť pre vás najvhodnejšiu začiatočnú dávku. Krvné testy bude potrebné počas liečby opakovať tak, aby lekár mohol sledovať počet krvných buniek (biele krvinky, červené krvinky a krvné doštičky) vo vašom organizme a mohol vyhodnotiť ako reagujete na liečbu a či Jakavi nemá nežiaduci účinok na tieto bunky. Lekár možno bude musieť upraviť dávku alebo zastaviť liečbu. Váš lekár bude starostlivo sledovať, či máte príznaky alebo prejavy infekcie pred začatím alebo počas liečby Jakavi a bude pravidelne kontrolovať hladinu lipidov (tukov) v krvi.

Deti a dospelí

Tento liek nie je určený na používanie u detí alebo dospelých vo veku do 18 rokov, ktoré majú ochorenie myelofibrózu alebo polycytémiu vera, pretože sa neskúmal v tejto vekovej skupine.

Na liečbu imunologickej reakcie štetu proti hostiteľovi sa Jakavi môže použiť u pacientov vo veku 12 rokov a starších.

Iné lieky a Jakavi

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Zvlášť dôležité je povedať lekárovi, ak užívate lieky obsahujúce ktorékoľvek z nasledujúcich liečiv, pretože lekár možno bude musieť upraviť vašu dávku Jakavi.

Nasledujúce liečivá môžu zvýšiť riziko vedľajších účinkov Jakavi:

- Niektoré lieky, ktoré sa používajú pri liečbe infekcií. Patria k nim lieky na liečbu hubových infekcií (ako napr. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, flukonazol a vorikonazol), lieky používané na liečbu niektorých druhov bakteriálnych infekcií (antibiotiká ako klaritromycín, telitromycín, ciprofloxacín alebo erytromycín), lieky používané na liečbu vírusových infekcií, vrátane HIV infekcie/AIDS (ako napr. amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, sachinavir), lieky na liečbu hepatitídy C (boceprevir, telaprevir).
- Nefazodón, liek na liečbu depresie.
- Mibefradil alebo diltiazem, lieky na liečbu vysokého krvného tlaku a chronickej srdcovej angíny.
- Cimetidín, liek proti páleniu záhy.

Nasledujúce liečivá môžu znížiť účinnosť Jakavi:

- Avasimib liek určený na liečbu ochorenia srdca.
- Fenytoín, karbamazepín alebo fenobarbital a iné antiepileptiká, používané na zastavenie záchvatov alebo kŕčov.
- Rifabutín alebo rifampicín, lieky používané na liečbu tuberkulózy (TBC).
- Ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), liek rastlinného pôvodu používaný na liečbu depresie.

Počas liečby s Jakavi nezačnite užívať nový druh lieku bez toho, že by ste sa neporadili s lekárom, ktorý vám Jakavi predpísal. Toto platí aj pre lieky na lekárske predpis, lieky, ktoré nie sú viazané na lekárske predpis, rastlinné lieky a lieky používané v alternatívnej medicíne.

Tehotenstvo a dojčenie

Neužívajte Jakavi počas tehotenstva. Poradte sa s lekárom o vhodných opatreniach na zabránenie otehotneniu počas liečby s Jakavi.

Počas liečby s Jakavi nedojčíte. Povedzte svojmu lekárovi, ak dojčíte.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poradte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ak cítite po užití Jakavi závrat, nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje.

Jakavi obsahuje laktózu a sodík

Jakavi obsahuje laktózu (mliečny cukor). Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Jakavi

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Dávka Jakavi závisí od počtu krvných buniek pacienta. Lekár vám urobí testy na vyšetrenie počtu krvných buniek vo vašom organizme a určí pre vás najvhodnejšiu začiatočnú dávku, najmä ak máte ťažkosti s pečeňou alebo obličkami.

- Odporúčaná začiatočná dávka pri myelofibróze je 5 mg dvakrát denne, 10 mg dvakrát denne, 15 mg dvakrát denne alebo 20 mg dvakrát denne, v závislosti od počtu krvných buniek.
- Odporúčaná začiatočná dávka pri polycytémii vera a pri imunologickej reakcii štepu proti hostiteľovi je 10 mg dvakrát denne.
- Najvyššia dávka je 25 mg dvakrát denne.

Váš lekár vám vždy presne povie, koľko tabliet Jakavi máte užívať.

Počas liečby vám lekár môže odporučiť znížiť alebo zvýšiť dávku ak krvné testy ukážu, že je to potrebné, ak máte problémy s pečeňou alebo obličkami, alebo ak sa liečite určitými inými liekmi.

Ak chodíte na dialýzu, užite buď jednu jediná dávku alebo dve oddelené dávky Jakavi iba v deň dialýz, potom ako bude dialýza ukončená. Lekár vám povie, či máte užiť jednu alebo dve dávky a koľko tabliet máte užiť v každej dávke.

Užívajte Jakavi každý deň v rovnakom čase, buď s jedlom, alebo bez jedla.

Pokračujte v liečbe pokiaľ vám lekár nepovie, že máte liečbu ukončiť. Táto liečba je dlhodobá.

Lekár bude pravidelne kontrolovať váš stav, aby sa ubezpečil že liečba má želaný účinok.

Ak máte otázky týkajúce sa dĺžky užívania Jakavi, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

Ak zistíte určité vedľajšie účinky (napr. poruchy krvi), lekár môže zmeniť množstvo Jakavi, ktoré užívate, alebo zastaví liečbu s Jakavi na určitú dobu.

Ak užijete viac Jakavi, ako máte

Ak ste náhodne užili viac Jakavi ako vám lekár predpísal, okamžite kontaktujte lekára alebo lekárnika.

Ak zabudnete užiť Jakavi

Ak vynecháte dávku Jakavi, vezmite si najbližšiu dávku v obvyklom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Jakavi

Ak prerušíte liečbu s Jakavi, príznaky súvisiace s myelofibrózou alebo polycytémiou vera sa môžu vrátiť. Pri imunologickej reakcii štetu proti hostiteľovi je možné zníženie vašej dávky alebo prerušenie liečby liekom Jakavi, ak budete reagovať na liečbu a váš lekár bude dohliadať na tento postup. Preto, neprestaňte užívať Jakavi ani nemeňte dávku, bez toho, že sa poradíte s lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Väčšina vedľajších účinkov Jakavi je slabých alebo miernych a vo všeobecnosti vymiznú po niekoľkých dňoch až týždňoch liečby.

Myelofibróza a polycytémia vera

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné.

Ak sa u vás pred užitím ďalšej plánovanej dávky vyskytnú nasledujúce závažné vedľajšie účinky, bezodkladne vyhľadajte lekársku pomoc:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- akékoľvek prejavy krvácania do žalúdka alebo čriev, ako napr. čierna alebo krvavá stolica alebo vracanie krvi
- nečakané podliatiny a/alebo krvácanie, nezvyčajnú únavu, lapanie po dychu pri cvičení alebo pri oddychu, nezvyčajne biela pokožka alebo časté infekcie (možné príznaky porúch krvi)
- bolestivé vyrážky na koži s pľuzgiermi (možné príznaky pásového paru (*herpes zoster*))
- horúčka, zimnica alebo iné príznaky infekcie
- nízky počet červených krviniek (*anémia*), nízky počet bielych krviniek (*neutropénia*) alebo nízky počet krvných doštičiek (*trombocytopenia*)

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 osôb):

- akékoľvek prejavy krvácania do mozgu, ako napr. náhle zmeny vedomia, pretrvávajúca bolesť hlavy, znecitlivenie, mravčenie, slabosť alebo paralýza (strata schopnosti pohybu)

Ďalšie vedľajšie účinky

Ďalšie možné vedľajšie účinky sú uvedené nižšie. Ak sa u vás vyskytnú tieto vedľajšie účinky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- vysoká hladina cholesterolu alebo tukov v krvi (*hypertriglyceridémia*)
- abnormálne výsledky pečeňových testov
- závraty
- bolesť hlavy
- infekcie močových ciest
- nárast telesnej hmotnosti
- horúčka, kašeľ, ťažké alebo bolestivé dýchanie, sipot, bolesť na hrudi pri dýchaní (možné príznaky zápalu pľúc)
- vysoký krvný tlak (*hypertenzia*), ktorý tiež môže byť príčinou závratov alebo bolesti hlavy
- zápcha
- vysoké hladiny lipázy v krvi

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- znížená hladina všetkých troch typov krvných buniek – červených krviniek, bielych krviniek a krvných doštičiek (*pancytopénia*)
- plynatosť (*flatulencia*)

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- tuberkulóza
- opakovaný výskyt infekcie hepatitídy B (ktorá môže spôsobiť zožltnutie kože a očí, tmavohnedý moč, pravostrannú bolesť žalúdka, horúčku a pocit nevoľnosti alebo nevoľnosť)

Imunologická reakcia štepu proti hostiteľovi (GvHD)

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné

Ak sa u vás pred užitím ďalšej plánovanej dávky vyskytnú nasledujúce závažné vedľajšie účinky, bezodkladne vyhľadajte lekársku pomoc:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- horúčka, bolesť, začervenanie a/alebo ťažkosti s dýchaním (možné príznaky infekcie cytomegalovírusom (*cytomegalovírusová infekcia*))
- horúčka, bolesť pri močení (možné príznaky infekcie močových ciest)
- rýchly pulz, horúčka, zmätenosť a zrýchlené dýchanie (možné príznaky sepsy, čo je závažný stav, ktorý sa vyskytuje ako reakcia na infekciu a ktorý spôsobuje rozsiahly zápal)
- vyčerpanosť, únava, bledá koža (možné príznaky anémie, ktorá je spôsobená nízkym počtom červených krviniek), časté infekcie, horúčka, zimnica, bolesť hrdla alebo vrede v ústach v dôsledku infekcií (možné príznaky neutropénie, ktorá je spôsobená nízkym počtom bielych krviniek), spontánne krvácanie alebo tvorba modrín (možné príznaky trombocytopenie, ktorá je spôsobená nízkym počtom krvných doštičiek)
- nízky počet všetkých troch typov krvných buniek – červených krviniek, bielych krviniek a krvných doštičiek (*pancytopénia*)

Ďalšie vedľajšie účinky

Ďalšie možné vedľajšie účinky sú uvedené nižšie. Ak sa u vás vyskytnú tieto vedľajšie účinky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- vysoká hladina cholesterolu (*hypercholesterolémia*)
- bolesť hlavy
- vysoký krvný tlak (*hypertenzia*)
- vysoká hladina lipázy v krvi
- abnormálne výsledky krvného testu, čo by mohlo naznačovať možné poškodenie pankreasu (zvýšená amyláza)
- pocit nevoľnosti (nauzea)
- abnormálne výsledky pečeňových testov
- zvýšená hladina svalového enzýmu v krvi, čo môže znamenať poškodenie svalov a/alebo rozpad svalov (zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi)
- zvýšená hladina kreatinínu v krvi, látky, ktorá sa normálne vylučuje obličkami do moču, čo môže znamenať, že vaše obličky nefungujú správne (zvýšený kreatinín v krvi)

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- horúčka, bolesť, začervenanie a/alebo ťažkosti s dýchaním (možné príznaky infekcie BK vírusom)
- nárast telesnej hmotnosti
- zápcha

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Jakavi

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli alebo blistri po „EXP“.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Jakavi obsahuje

- Liečivo je ruxolitinib.
- Každá tableta Jakavi 5 mg obsahuje 5 mg ruxolitinibu.
- Každá tableta Jakavi 10 mg obsahuje 10 mg ruxolitinibu.
- Každá tableta Jakavi 15 mg obsahuje 15 mg ruxolitinibu.
- Každá tableta Jakavi 20 mg obsahuje 20 mg ruxolitinibu.
- Ďalšie zložky sú: mikrokryštalická celulóza, magnéziumstearát, koloidný bezvodý oxid kremičitý, sodná soľ karboxymetylcelulózy, povidón, hydroxypropylcelulóza, monohydrát laktózy.

Ako vyzerá Jakavi a obsah balenia

Jakavi 5 mg tablety sú biele až takmer biele okrúhle tablety, s „NVR“ vyrazeným na jednej strane a „L5“ vyrazeným na druhej strane.

Jakavi 10 mg tablety sú biele až takmer biele okrúhle tablety, s „NVR“ vyrazeným na jednej strane a „L10“ vyrazeným na druhej strane.

Jakavi 15 mg tablety sú biele až takmer biele oválne tablety, s „NVR“ vyrazeným na jednej strane a „L15“ vyrazeným na druhej strane.

Jakavi 20 mg tablety sú biele až takmer biele podlhovasté tablety, s „NVR“ vyrazeným na jednej strane a „L20“ vyrazeným na druhej strane.

Tablety Jakavi sú dodávané v blistrových baleniach obsahujúcich 14 alebo 56 tabliet alebo v multibaleníach obsahujúcich 168 (3 balenia po 56) tabliet.

Na trh vo vašej krajine nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberg
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>