

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Jakavi 5 mg таблетки
Jakavi 10 mg таблетки
Jakavi 15 mg таблетки
Jakavi 20 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Jakavi 5 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 5 mg руксолитиниб (ruxolitinib) (като фосфат).

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 71,45 mg лактоза монохидрат.

Jakavi 10 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 10 mg руксолитиниб (ruxolitinib) (като фосфат).

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 142,90 mg лактоза монохидрат.

Jakavi 15 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 15 mg руксолитиниб (ruxolitinib) (като фосфат).

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 214,35 mg лактоза монохидрат.

Jakavi 20 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 20 mg руксолитиниб (ruxolitinib) (като фосфат).

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 285,80 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Jakavi 5 mg таблетки

Бяла до почти бяла кръгла таблетка, с диаметър приблизително 7,5 mm, с вдлъбнато релефно означение „NVR“ от едната страна и „L5“ от другата.

Jakavi 10 mg таблетки

Бяла до почти бяла кръгла таблетка, с диаметър приблизително 9,3 mm, с вдлъбнато релефно означение „NVR“ от едната страна и „L10“ от другата.

Jakavi 15 mg таблетки

Бяла до почти бяла овална таблетка, с диаметър приблизително 15,0 x 7,0 mm, с вдлъбнато релефно означение „NVR“ от едната страна и „L15“ от другата.

Jakavi 20 mg таблетки

Бяла до почти бяла продълговата таблетка, с диаметър приблизително 16,5 x 7,4 mm, с вдлъбнато релефно означение „NVR“ от едната страна и „L20“ от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Миелофиброза (МФ)

Jakavi е показан за лечение на свързани със заболяването спленомегалия или симптоми при възрастни пациенти с първична миелофиброза (известна също като хронична идиопатична миелофиброза), миелофиброза след полицитемия вера или миелофиброза след есенциална тромбоцитемия.

Полицитемия вера (ПВ)

Jakavi е показан за лечение на възрастни пациенти с полицитемия вера, които са резистентни или имат непоносимост към лечение с хидроксиурея.

Реакция на присадката срещу приемателя (Graft versus host disease, GvHD)

Jakavi е показан за лечение на пациенти на възраст 12 и повече години с остра реакция на присадката срещу приемателя или хронична реакция на присадката срещу приемателя, които имат неадекватен отговор към кортикостероиди или други видове системна терапия (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Jakavi трябва да се започне от лекар с опит в прилагането на противоракови лекарствени продукти.

Преди да се започне лечение с Jakavi трябва да се направи пълна кръвна картина, включително диференциално броене на левкоцити.

Пълната кръвна картина, включително диференциално броене на левкоцити, трябва да се проследява на всеки 2-4 седмици, докато дозата на Jakavi стане постоянна и когато е клинично показано след това (вж. точка 4.4).

Дозировка

Начална доза

Препоръчителната начална доза Jakavi при миелофиброза (МФ) е въз основа на тромбоцитния брой (вж. Таблица 1):

Таблица 1 Начални дози при миелофиброза

| Тромбоцитен брой | Начална доза |
|---------------------------------------|---------------------------------|
| Над 200 000/mm ³ | 20 mg перорално два пъти дневно |
| 100 000 до 200 000/mm ³ | 15 mg перорално два пъти дневно |
| 75 000 до под 100 000/mm ³ | 10 mg перорално два пъти дневно |
| 50 000 до под 75 000/mm ³ | 5 mg перорално два пъти дневно |

Препоръчителната начална доза Jakavi при полицитемия вера (ПВ) е 10 mg, приети перорално два пъти дневно.

Препоръчителната начална доза Jakavi при остра и хронична реакция на присадката срещу приемателя (GvHD) е 10 mg, приети перорално два пъти дневно. Jakavi може да се добави към продължаваща употреба на кортикостероиди и/или инхибитори на калциневрин (CNIs).

Промяна на дозата

Дозата може да се титрира въз основа на ефикасността и безопасността.

Миелофиброза и полицитемия вера

Ако се прецени, че ефикасността е недостатъчна, а кръвните показатели са адекватни, дозата може да се повиши с максимум 5 mg два пъти дневно до максимална доза 25 mg два пъти дневно.

Началната доза не трябва да се повишава в рамките на първите четири седмици от лечението, а след това на интервали не по-малки от 2 седмици.

Лечението трябва да се преустанови при тромбоцитен брой под 50 000/mm³ или абсолютен неутрофилен брой под 500/mm³. При ПВ лечението също трябва да се преустанови при хемоглобин под 8 g/dl. След възстановяване на кръвните показатели над тези нива, приложението може да се поднови при доза 5 mg два пъти дневно и постепенно да се повиши при внимателно проследяване на пълната кръвна картина, включително диференциално броене на левкоцити.

При спадане на тромбоцитния брой по време на лечението, трябва да се обмисли намаляване на дозата, както е посочено в Таблица 2, като целта е да се избегне прекъсване на приложението поради тромбоцитопения.

Таблица 2 Препоръки за дозиране при пациенти с МФ с тромбоцитопения

| | Доза по време на спад на тромбоцитите | | | | |
|-------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| | 25 mg два пъти дневно | 20 mg два пъти дневно | 15 mg два пъти дневно | 10 mg два пъти дневно | 5 mg два пъти дневно |
| Тромбоцитен брой | Нова доза | | | | |
| 100 000 до <125 000/mm ³ | 20 mg два пъти дневно | 15 mg два пъти дневно | Без промяна | Без промяна | Без промяна |
| 75 000 до <100 000/mm ³ | 10 mg два пъти дневно | 10 mg два пъти дневно | 10 mg два пъти дневно | Без промяна | Без промяна |
| 50 000 до <75 000/mm ³ | 5 mg два пъти дневно | 5 mg два пъти дневно | 5 mg два пъти дневно | 5 mg два пъти дневно | Без промяна |
| Под 50 000/mm ³ | Спиране | Спиране | Спиране | Спиране | Спиране |

При ПВ също трябва да се обмисли намаляване на дозата, ако хемоглобинът спадне под 12 g/dl и е препоръчително, ако спадне под 10 g/dl.

Реакция на присадката срещу приемателя

Може да е необходимо намаляване на дозата и временно прекъсване на лечението при пациенти с GvHD с тромбоцитопения, неутропения или повишен общ билирубин след стандартно поддържащо лечение, включващо растежни фактори, антиинфекциозно лечение и кръвопреливане. Препоръчва се намаляване на дозата с едно ниво (от 10 mg два пъти дневно на 5 mg два пъти дневно или от 5 mg два пъти дневно на 5 mg един път дневно). При пациенти, които не понесат добре Jakavi в доза 5 mg веднъж дневно, лечението трябва да се прекъсне. Подробни препоръки за дозиране са дадени в Таблица 3.

Таблица 3 Препоръки за дозиране по време на лечение с руксолитиниб при пациенти с GvHD с тромбоцитопения, неутропения или повишен общ билирубин

| Лабораторни показатели | Препоръчителна доза |
|--|--|
| Брой тромбоцити <20 000/mm ³ | Намалете дозата Jakavi с едно ниво. Ако броят тромбоцити остане ≥20 000/mm ³ в рамките на седем дни, дозата може да се повиши до първоначалното дозово ниво, в противен случай поддържайте намалената доза. |
| Брой тромбоцити <15 000/mm ³ | Спрете Jakavi до достигане на брой тромбоцити ≥20 000/mm ³ , след това възобновете приема като понижите дозата с едно ниво. |
| Абсолютен брой неутрофили (АБН) ≥500/mm ³ до <750/mm ³ | Намалете Jakavi с едно дозово ниво. Възобновете приема при първоначалното дозово ниво, ако АБН >1 000/mm ³ . |
| Абсолютен брой неутрофили <500/mm ³ | Спрете Jakavi до достигане на АБН >500/mm ³ , след това възобновете приема като понижите с едно дозово ниво. Ако АБН е >1 000/mm ³ , приемът може да се възобнови при първоначалното дозово ниво. |
| Повишен общ билирубин, който не е причинен от GvHD (без чернодробна GvHD) | >3,0 до 5,0 x горна граница на нормата (ГГН): Продължете Jakavi като понижите с едно дозово ниво до достигане ≤3,0 x ГГН. |
| | >5,0 до 10,0 x ГГН: Спрете Jakavi за 14 дни до достигане на общ билирубин ≤3,0 x ГГН. Ако общият билирубин е ≤3,0 x ГГН, приемът може да се възобнови с настоящата доза. Ако не е ≤3,0 x ГГН след 14 дни, възобновете приема като понижите с едно дозово ниво. |
| | >10,0 x ГГН: Спрете Jakavi до достигане на общ билирубин ≤3,0 x ГГН, след това възобновете приема като понижите с едно дозово ниво. |
| Повишен общ билирубин, който е причинен от GvHD (с чернодробна GvHD) | >3,0 x ГГН: Продължете Jakavi като понижите с едно дозово ниво до достигане на общ билирубин ≤3,0 x ГГН. |

Коригиране на дозата при съпътстващо приложение на силни СYP3A4 инхибитори или двойни СYP2C9/3A4 инхибитори

Когато руксолитиниб се прилага със силни СYP3A4 инхибитори или двойни инхибитори на СYP2C9 и СYP3A4 ензимите (напр. флуконазол), цялата доза на руксолитиниб трябва да се намали приблизително с 50%, за да се прилага два пъти дневно (вж. точка 4.5). Съпътстващата употреба на руксолитиниб с флуконазол, приложен в дози по-високи от 200 mg дневно, трябва да се избягва.

Препоръчва се по-често проследяване (напр. два пъти седмично) на хематологичните показатели и на клиничните признаци и симптоми на нежелани лекарствени реакции, свързани с руксолитиниб, по време на лечение със силен СYP3A4 инхибитор или двойни инхибитори на СYP2C9 и СYP3A4 ензимите.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане.

При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min) препоръчителната начална доза при пациенти с МФ, въз основа на тромбоцитния брой, трябва да бъде намалена приблизително с 50% и да се прилага два пъти дневно. Препоръчителната начална доза при пациенти с ПВ и GvHD с тежко бъбречно увреждане е 5 mg два пъти дневно. Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани с оглед безопасността и ефикасността по време на лечението с руксолитиниб.

Има ограничени данни, за да се определят най-добрите възможности за дозиране при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (ТБН) на хемодиализа.

Фармакокинетични/фармакодинамични симулации, базирани на наличните данни в тази популация, предполагат началната доза при пациенти с МФ с ТБН на хемодиализа да е единична доза 15-20 mg или две дози по 10 mg, приложени през 12-часов интервал, след диализата, само в деня на хемодиализата. Единична доза 15 mg се препоръчва при пациенти с МФ с тромбоцитен брой между 100 000/mm³ и 200 000/mm³. Единична доза 20 mg или две дози по 10 mg, приложени през 12-часов интервал, се препоръчват при пациенти с МФ с тромбоцитен брой >200 000/mm³. Следващите дози (еднократно приложение или две дози по 10 mg, приложени през 12-часов интервал) трябва да се прилагат само в дните за хемодиализа, след диализата.

Препоръчителната начална доза при пациенти с ПВ с ТБН на хемодиализа е единична доза 10 mg или две дози по 5 mg, приложени през 12-часов интервал, след диализата, само в деня на хемодиализата. Тези препоръки за дозиране са базирани на симулации и всяко коригиране на дозата при ТБН, трябва да се прави при внимателно следене на безопасността и ефикасността при отделните пациенти. Липсват данни относно приложението при пациенти на перитонеална диализа или продължителна вено-венозна хемофилтрация (вж. точка 5.2).

Липсват данни при пациенти с GvHD с ТБН.

Чернодробно увреждане

При пациентите с МФ с някакво чернодробно увреждане препоръчителната начална доза, базирана на тромбоцитния брой, трябва да се намали приблизително с 50% и да се прилага два пъти дневно. Следващите дози трябва да бъдат коригирани при внимателно проследяване на безопасността и ефикасността. Препоръчителната начална доза е 5 mg два пъти дневно при пациенти с ПВ. При пациентите с диагностицирано чернодробно увреждане трябва по време на лечението с руксолитиниб да се изследва пълна кръвна картина, включително диференциално броене на левкоцити, която да се проследява поне на една до две седмици в рамките на първите 6 седмици от започване на лечението с руксолитиниб и когато е клинично показано след това, след стабилизиране на чернодробната функция и пълната кръвна картина. Дозата на руксолитиниб може да се титрира, за да се намали риска от цитопения.

При пациенти с лека, умерена или тежка степен на чернодробно увреждане, което не е свързано с GvHD, началната доза руксолитиниб трябва да бъде с 50% по-ниска (вж. точка 5.2).

При пациенти с GvHD, със засегнат черен дроб и повишен общ билирубин до >3 x ГГН, трябва по-често да се проследява кръвната картина за токсичност и се препоръчва намаляване на дозата с едно дозово ниво.

Старческа възраст (≥65 години)

Не се препоръчва допълнително коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Jakavi при деца и юноши на възраст до 18 години с МФ и ПВ не са установени. Липсват данни (вж. точка 5.1).

При педиатрични пациенти (на възраст 12 и повече години) с GvHD безопасността и ефикасността на Jakavi са подкрепени с доказателства от рандомизирани проучвания фаза 3 REACH2 и REACH3. Дозата Jakavi при педиатрични пациенти с GvHD на възраст 12 и повече години е същата като при възрастни. Безопасността и ефикасността на Jakavi не са установени при пациенти под 12-годишна възраст.

Стиране на лечението

Лечението на МФ и ПВ може да продължава дотогава, докато съотношението полза/риск остава положително. Въпреки това, лечението трябва да бъде спряно след 6 месеца, ако не се наблюдава намаляване на размера на слезката или подобрене на симптомите след започване на терапията.

Препоръчва се при пациентите, които са показали някаква степен на клинично подобрене, лечението с руксолитиниб да бъде спряно, ако при пациентите се запазва увеличен размер на слезката с 40% спрямо изходния (равно приблизително на 25% увеличение на обема на слезката) и ако пациентите вече не показват осезателно подобрене на симптомите, свързани със заболяването.

При GvHD, може да се обмисли постепенно намаляване на дозата Jakavi при пациенти с отговор към лечението и след спиране приема на кортикостероиди. Препоръчва се намаляване на дозата Jakavi с 50% на всеки два месеца. Ако отново се появят признаци или симптоми на GvHD по време на или след намаляване на дозата Jakavi, трябва да се обмисли повишаване на дозата.

Начин на приложение

Jakavi се приема перорално, със или без храна.

Ако се пропусне една доза, пациентът не трябва да взема допълнителна доза, но трябва да приеме следващата предписана доза в обичайното време.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Бременност и кърмене.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Миелосупресия

Лечението с Jakavi може да предизвика хематологични нежелани лекарствени реакции, включително тромбоцитопения, анемия и неутропения. Преди започване на лечението с Jakavi трябва да се направи пълна кръвна картина, включително диференциално броене на левкоцити. Лечението трябва да бъде преустановено при пациенти с МФ с тромбоцитен брой под $50\,000/\text{mm}^3$ или абсолютен неутрофилен брой под $500/\text{mm}^3$ (вж. точка 4.2).

Установено е, че пациенти с МФ с нисък тромбоцитен брой ($<200\,000/\text{mm}^3$) при започване на лечението е по-вероятно да развият тромбоцитопения по време на лечението.

Тромбоцитопенията като цяло е обратима и обикновено се преодолява при намаляване на дозата или временно спиране на Jakavi (вж. точки 4.2 и 4.8). Независимо от това, когато е клинично показано, може да се наложи трансфузия на тромбоцитна маса.

При пациентите, които развият анемия, може да се наложи хемотрансфузия. Също така при пациентите, развиващи анемия, може да има нужда да се обмисли промяна на дозата или прекъсване на лечението.

Пациентите с хемоглобин под 10,0 g/dl при започване на лечението са изложени на по-висок риск от спадане на хемоглобина под 8,0 g/dl по време на лечението спрямо пациентите с по-висок изходен хемоглобин (79,3% спрямо 30,1%). При пациентите с изходен хемоглобин под 10,0 g/dl се препоръчва по-често мониториране на хематологичните показатели и по-внимателно проследяване за поява на признаци и симптоми на свързани с Jakavi нежелани лекарствени реакции.

Неутропенията (абсолютен неутрофилен брой <500) като цяло е обратима и може да се преодолее чрез временно спиране на Jakavi (вж. точки 4.2 и 4.8).

Пълната кръвна картина трябва да се проследява, когато е клинично показано и ако е необходимо да се коригира дозата (вж. точки 4.2 и 4.8).

Инфекции

При пациентите на лечение с Jakavi се наблюдава развитие на сериозни бактериални, микобактериални, гъбични, вирусни и други опортюнистични инфекции. Пациентите трябва да бъдат оценени по отношение на риска за развитие на сериозни инфекции. Лекарите трябва внимателно да наблюдават пациентите на лечение с Jakavi за признаци и симптоми на инфекции и бързо да започнат подходящо лечение. Лечението с Jakavi не трябва да се започва, докато активните сериозни инфекции не отминат.

Съобщава се за случаи на туберкулоза при пациенти, приемащи Jakavi. Преди започване на лечението, пациентите трябва да бъдат изследвани за наличие на активна или неактивна (“латентна”) туберкулозна инфекция, съгласно местните препоръки. Това може да включва анамнеза, възможни предшестващи контакти с болни от туберкулоза и/или съответните скринингови тестове като белодробна рентгенография, туберкулинов тест и/или интерферон-гамма базирани тестове. Предписващите лечението трябва да имат предвид риска от наличие на фалшиво отрицателни резултати от туберкулиновия кожен тест, особено при тежко болни или имунокомпрометирани пациенти.

Съобщава се за нарастване на хепатит В вирусния товар (HBV-ДНК титър), свързано или не с повишаване на аланин аминотрансферазата и аспартат аминотрансферазата, при пациенти с хронична HBV инфекция, приемащи Jakavi. Препоръчва се скрининг за HBV преди започване на лечението с Jakavi. Пациентите с хронична HBV инфекция трябва да бъдат лекувани и проследявани съгласно клиничните ръководства.

Херпес зостер

Лекарите трябва да обучат пациентите относно ранните признаци и симптоми на херпес зостер, съветвайки ги да започнат лечение възможно най-скоро.

Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия

Съобщава се за случаи на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ) при лечение с Jakavi. Лекарите трябва да бъдат подробно запознати със симптомите, насочващи към ПМЛ, които могат да бъдат неразпознати от пациентите (напр. когнитивни, неврологични или психични симптоми или признаци). Пациентите трябва да бъдат проследявани за появата на нови или влошаване на наличните симптоми/признаци и ако се появят такива симптоми/признаци, трябва да бъдат насочени към невролог, където да бъдат проведени съответните изследвания за ПМЛ. Ако се подозира ПМЛ, по-нататъшното приложение трябва да се прекрати до изключване на ПМЛ.

Отклонения в липидите/повишаване на липидите

Лечението с Jakavi е свързано с повишаване на отделните липидни показатели, включително на общия холестерол, липопротеините с висока плътност (HDL-холестерол), липопротеините с ниска плътност (LDL-холестерол) и триглицеридите. Препоръчва се проследяване на липидите и лечение на дислипидемията, съгласно клиничните ръководства.

Големи нежелани сърдечносъдови събития (MACE)

В голямо рандомизирано, контролирано с активно вещество проучване на тофацитиниб (друг инхибитор на JAK) при пациенти с ревматоиден артрит на възраст 50 и повече години с поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор, е наблюдаван по-висок процент на MACE, дефиниран като сърдечносъдова смърт, миокарден инфаркт (МИ) с нелетален изход и инсулт с нелетален изход, при употребата на тофацитиниб спрямо инхибиторите на тумор некротизиращ фактор (TNF).

За MACE се съобщава при пациенти, приемащи Jakavi. Преди започване или продължаване на лечението с Jakavi трябва да се преценят ползите и рисковете за индивидуалния пациент, особено при пациентите на възраст 65 и повече години, пациентите, които понастоящем са или дълго време са били пушачи, както и при пациентите с анамнеза за атеросклеротично сърдечносъдово заболяване или други сърдечносъдови рискови фактори.

Тромбоза

В голямо рандомизирано, контролирано с активно вещество проучване на тофацитиниб (друг инхибитор на JAK) при пациенти с ревматоиден артрит на възраст 50 и повече години с поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор, е наблюдавана по-висока честота на дозозависими венозни тромбоемболични събития (ВТС), включително дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробен емболизъм (БЕ) при употребата на тофацитиниб спрямо TNF-инхибитори.

Съобщава се за събития на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробен емболизъм (БЕ) при пациенти, приемащи Jakavi. При пациенти с МФ и ПВ, лекувани с Jakavi в клинични проучвания, честотата на тромбоемболични събития е сходна при пациентите, лекувани с Jakavi, и пациентите, приемащи контролното лекарство.

Преди започване или продължаване на лечението с Jakavi трябва да се преценят ползите и рисковете за индивидуалния пациент, особено при пациентите със сърдечносъдови рискови фактори (вж. също раздел „Големи нежелани сърдечносъдови събития (MACE)“ в точка 4.4).

Пациентите със симптоми на тромбоза трябва незабавно да бъдат оценени и лекувани по подходящ начин.

Втори първични злокачествени заболявания

В голямо рандомизирано, контролирано с активно вещество проучване на тофацитиниб (друг инхибитор на JAK) при пациенти с ревматоиден артрит на възраст 50 и повече години с поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор се наблюдава по-висок процент на възникване на злокачествени заболявания, особено рак на белия дроб, лимфом и немеланомен рак на кожата (НМРК), при употребата на тофацитиниб спрямо TNF-инхибитори.

За лимфом и други злокачествени заболявания се съобщава при пациенти, приемащи JAK-инхибитори, включително Jakavi.

Съобщава се за случаи на немеланомен рак на кожата (НМРК), включително базалноклетъчен, сквамозноклетъчен и Merkel-клетъчен карцином, при пациенти, лекувани с руксолитиниб. Повечето от пациентите с МФ и ПВ са имали анамнеза за продължително лечение с хидроксиурея и предшестващи НМРК или премалигнени кожни лезии. Препоръчва се периодичен преглед на кожата при пациентите с повишен риск от рак на кожата.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Началната доза на Jakavi трябва да бъде намалена при пациентите с тежко бъбречно увреждане. При пациентите с терминална бъбречна недостатъчност на хемодиализа началната доза трябва да бъде базирана на тромбоцитния брой при пациенти с МФ, а при пациенти с ПВ препоръчителната начална доза е единична доза 10 mg (вж. точка 4.2). Следващите дози (единична доза 20 mg или две дози по 10 mg, приложени през 12-часов интервал, при пациенти с МФ; единична доза 10 mg или две дози по 5 mg, приложени през 12-часов интервал, при пациенти с ПВ) трябва да се прилагат само в дните за хемодиализа, след диализата. Допълнителното коригиране на дозата трябва да се направи при внимателно следене на безопасността и ефикасността (вж. точки 4.2 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Началната доза на Jakavi трябва да бъде намалена приблизително с 50% при пациенти с МФ и ПВ с чернодробно увреждане. По-нататъшното коригиране на дозата трябва да се базира на безопасността и ефикасността на лекарствения продукт. При пациенти с GvHD с чернодробно увреждане, което не е свързано с GvHD, началната доза Jakavi трябва да се намали приблизително с 50% (вж. точки 4.2 и 5.2).

Взаимодействия

Ако Jakavi се прилага със силни CYP3A4 инхибитори или двойни инхибитори на CYP3A4 и CYP2C9 ензимите (напр. флуконазол), дозата на Jakavi трябва да се намали приблизително с 50% и да се прилага два пъти дневно (за честотата на проследяване вж. точки 4.2 и 4.5).

Съпътстващото приложение на циторедуктивно лечение с Jakavi се свързва с контролируеми цитопении (вж. точка 4.2 за коригиране на дозата при цитопении).

Ефекти на отнемането

След прекъсване или спиране на лечението с Jakavi, симптомите на МФ могат да се появят отново след около една седмица. Има случаи на пациенти, преустановили лечението с Jakavi, които са получили сериозни нежелани събития, особено при остро интеркурентно заболяване. Не е установено дали рязкото спиране на лечението с Jakavi е допринесло за появата на тези събития. Освен ако не е необходимо рязко прекъсване на лечението, може да се има предвид постепенно намаляване на дозата на Jakavi, въпреки че ефектът от постепенното намаляване на дозата не е доказан.

Помощни вещества

Jakavi съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Руксолитиниб се елиминира чрез метаболизъм, катализиран от CYP3A4 и CYP2C9. Следователно, лекарствените продукти, които потискат тези ензими, могат да повишат експозицията на руксолитиниб.

Взаимодействия, водещи до намаляване на дозата на руксолитиниб

Инхибитори на CYP3A4

Силни инхибитори на CYP3A4 (като например, но не само боцепревир, кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир/ритонавир, ритонавир, мибефрадил, нефазодон, нелфинавир, посаконазол, саквинавир, телапревир, телитромицин, вориконазол)
При здрави доброволци едновременното приложение на руксолитиниб (единична доза 10 mg) със силния CYP3A4 инхибитор кетоконазол води до повишаване на C_{max} и AUC на руксолитиниб съответно с 33% и 91%, отколкото при самостоятелно приложение на руксолитиниб. Времето на полуживот е удължено от 3,7 на 6,0 часа при едновременно приложение с кетоконазол.

При приложение на руксолитиниб със силни CYP3A4 инхибитори дозата на руксолитиниб трябва да се намали приблизително с 50% и да се прилага два пъти дневно.

Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани (напр. два пъти седмично) за появата на цитопения, дозата да се титрира въз основа на безопасността и ефикасността (вж. точка 4.2).

Двойни CYP2C9 и CYP3A4 инхибитори

При здрави доброволци едновременното приложение на руксолитиниб (10 mg единична доза) с двойния CYP2C9 и CYP3A4 инхибитор флуконазол, води до повишаване на C_{max} и AUC на руксолитиниб съответно с 47% и 232% в сравнение със самостоятелно приложение на руксолитиниб.

Трябва да се обмисли 50% намаляване на дозата при употребата на лекарствени продукти, които са двойни инхибитори на CYP2C9 и CYP3A4 ензимите (напр. флуконазол). Избягвайте съпътстващата употреба на руксолитиниб с флуконазол, приложен в дози по-високи от 200 mg дневно.

Ензимни индуктори

CYP3A4 индуктори (като например, но не само авасимиб, карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин, рифабутин, рифампин (рифампицин), жълт кантарион (*Hypericum perforatum*))

Пациентите трябва да бъдат внимателно проследени и дозата да бъде титрирана въз основа на безопасността и ефикасността (вж. точка 4.2).

При здрави индивиди прилагането на руксолитиниб (единична доза 50 mg) след мощния CYP3A4 индуктор рифампицин (600 mg дневна доза в продължение на 10 дни) води до AUC на руксолитиниб със 70% по-ниска, отколкото при самостоятелно приложение на руксолитиниб. Експозицията на активните метаболити на руксолитиниб е непроменена. Като цяло фармакодинамичната активност на руксолитиниб е подобна, което предполага, че CYP3A4 индукцията има минимален ефект върху фармакодинамиката. Все пак, това може да е свързано с високата доза на руксолитиниб, водеща до фармакодинамични ефекти близо до E_{max} . Възможно е при отделни пациенти да е необходимо повишаване на дозата на руксолитиниб, при започване на лечение със силни ензимни индуктори.

Други взаимодействия, засягащи руксолитиниб, които трябва да се имат предвид

Слаби или умерени СYP3A4 инхибитори (като например, но не само ципрофлоксацин, еритромицин, ампренавир, атазанавир, дилтиазем, циметидин)

При здрави индивиди едновременното приложение на руксолитиниб (единична доза 10 mg) с еритромицин 500 mg два пъти дневно в продължение на четири дни води до повишаване на C_{max} и AUC на руксолитиниб съответно с 8% и 27%, отколкото при самостоятелно приложение на руксолитиниб.

Не се препоръчва коригиране на дозата при едновременно приложение на руксолитиниб със слаби до умерени СYP3A4 инхибитори (напр. еритромицин). Независимо от това, пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за появата на цитопения при започване на лечение с умерен СYP3A4 инхибитор.

Ефекти на руксолитиниб върху други лекарствени продукти

Вещества, които се транспортират от Р-гликопротеин или други транспортери

Руксолитиниб може да инхибира Р-гликопротеина и протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP) в червата. Това може да доведе до повишена системна експозиция на субстрати на тези транспортери като например дабигатран етексилат, циклоспорин, розувастатин и евентуално дигоксин. Препоръчва се терапевтичен лекарствен мониторинг (ТЛМ) или клиничен мониторинг на засегнатите вещества.

Възможно е потенциалното инхибиране на Р-gp и BCRP в червата да се минимизира, ако времето между отделните приложения е колкото се може по-дълго.

Проучване при здрави доброволци показва, че руксолитиниб не потиска метаболизма на приетия перорално субстрат на СYP3A4 мидазолам. Следователно, не се очаква увеличение на експозицията на субстратите на СYP3A4, при комбинирането им с руксолитиниб. Друго проучване при здрави доброволци показва, че руксолитиниб не повлиява фармакокинетиката на пероралните контрацептиви, съдържащи етинилестрадиол и левоноргестрел. Следователно, не се очаква компрометиране на ефикасността на тази комбинация, при съвместно приложение с руксолитиниб.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на Jakavi при бременни жени.

Проучванията при животни показват, че руксолитиниб е ембриотоксичен и фетотоксичен. Не е наблюдавана тератогенност при плъхове и зайци. Независимо от това, тъй като границите на експозицията са били ниски спрямо най-високата клинична доза, получените резултати са с ограничено значение при хора (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора е неизвестен. Като превантивна мярка, употребата на Jakavi по време на бременност е противопоказана (вж. точка 4.3).

Жени с детероден потенциал/Контрацепция

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с Jakavi. Ако възникне бременност по време на лечението с Jakavi, трябва да се направи внимателна оценка на съотношението полза/риск индивидуално при всеки случай, като се имат предвид потенциалните рискове за плода (вж. точка 5.3).

Кърмене

Јакavi не трябва да се използва по време на кърмене (вж. точка 4.3) и поради тази причина при започване на лечение кърменето трябва да се спре. Не е известно дали руксолитиниб и/или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмачетата. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват, че руксолитиниб и неговите метаболити се екскретират в млякото (вж. точка 5.3).

Фертилитет

Липсват данни относно влиянието на руксолитиниб върху фертилитета при хора. По време на проучванията при животни не е наблюдавано повлияване на фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Јакavi няма или има пренебрежим седативен ефект. Независимо от това, пациентите, които чувстват замаяност след приема на Јакavi, трябва да избягват да шофират или да работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Миелофиброза

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са тромбоцитопения и анемия.

Хематологичните нежелани лекарствени реакции (всякаква степен по Общите терминологични критерии за нежелани събития [Common Terminology Criteria for Adverse Events, СТСАЕ]) включват анемия (83,8%), тромбоцитопения (80,5%) и неутропения (20,8%).

Анемията, тромбоцитопенията и неутропенията са дозозависими.

Трите най-чести нехематологични нежелани лекарствени реакции са образуване на синини (33,3%), друго кървене (включително епистаксис, постпроцедурна хеморагия и хематурия) (24,3%) и замаяност (21,9%).

Трите най-чести нехематологични лабораторни отклонения, идентифицирани като нежелани реакции, са повишена аланин аминотрансфераза (40,7%), повишена аспартат аминотрансфераза (31,5%) и хипертриглицеридемия (25,2%). В клинични проучвания фаза 3 при МФ не са наблюдавани нито хипертриглицеридемия или повишена аспартат аминотрансфераза степен 3 или 4 по СТСАЕ, нито повишена аланин аминотрансфераза или хиперхолестеролемия степен 4 по СТСАЕ.

Преустановяване на лечението поради нежелани събития, независимо от причинно-следствената връзка, се наблюдава при 30,0% от пациентите.

Полицитемия вера

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са анемия и повишена аланин аминотрансфераза.

Хематологичните нежелани реакции (всякаква степен по СТСАЕ) включват анемия (61,8%), тромбоцитопения (25,0%) и неутропения (5,3%). Анемия и тромбоцитопения степен 3 или 4 по СТСАЕ се съобщават съответно при 2,9% и 2,6% от пациентите.

Трите най-чести нехематологични нежелани реакции са повишено телесно тегло (20,3%), замаяност (19,4%) и главоболие (17,9%).

Трите най-чести нехематологични лабораторни отклонения (всякаква степен по СТСАЕ), идентифицирани като нежелани реакции, са повишена аланин аминотрансфераза (45,3%), повишена аспартат аминотрансфераза (42,6%) и хиперхолестеролемия (34,7%). Няма наблюдавано повишение степен 4 по СТСАЕ на аланин аминотрансфераза или хиперхолестеролемия, и има един случай на повишение степен 4 по СТСАЕ на аспартат аминотрансферазата.

Преустановяване на лечението поради нежелани събития, независимо от причинно-следствената връзка, се наблюдава при 19,4% от пациентите.

Остра GvHD

Като цяло най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са тромбоцитопения, анемия и неутропения.

Хематологичните лабораторни отклонения, идентифицирани като нежелани лекарствени реакции, включват тромбоцитопения (85,2%), анемия (75,0%) и неутропения (65,1%). Анемия от степен 3 е съобщавана при 47,7% от пациентите (степен 4 не е приложима съгласно СТСАЕ v4.03). Тромбоцитопения от степен 3 и степен 4 е съобщавана съответно при 31,3% и 47,7% от пациентите.

Трите най-чести нехематологични нежелани лекарствени реакции са инфекция с цитомегаловирус (ЦМВ) (32,3%), сепсис (25,4%) и инфекция на пикочните пътища (17,9%).

Трите най-чести нехематологични лабораторни отклонения, идентифицирани като нежелани лекарствени реакции, са повишена аланин аминотрансфераза (54,9%), повишена аспартат аминотрансфераза (52,3%) и хиперхолестеролемия (49,2%). Повечето са били от степен 1 и 2.

Преустановяване на лечението поради нежелани събития, независимо от причинно-следствената връзка, се наблюдава при 29,4% от пациентите.

Хронична GvHD

Като цяло най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са анемия, хиперхолестеролемия и повишена аспартат аминотрансфераза.

Хематологичните лабораторни отклонения, идентифицирани като нежелани лекарствени реакции, включват анемия (68,6%), тромбоцитопения (34,4%) и неутропения (36,2%). Анемия от степен 3 е съобщавана при 14,8% от пациентите (степен 4 не е приложима съгласно СТСАЕ v4.03). Неутропения от степен 3 и степен 4 е съобщавана съответно при 9,5% и 6,7% от пациентите.

Трите най-чести нехематологични нежелани лекарствени реакции са хипертония (15,0%), главоболие (10,2%) и инфекция на пикочните пътища (9,3%).

Трите най-чести нехематологични лабораторни отклонения, идентифицирани като нежелани лекарствени реакции, са хиперхолестеролемия (52,3%), повишена аспартат аминотрансфераза (52,2%) и повишена аланин аминотрансфераза (43,1%). Повечето са били от степен 1 и 2.

Преустановяване на лечението поради нежелани събития, независимо от причинно-следствената връзка, се наблюдава при 18,1% от пациентите.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции от клиничните проучвания

Безопасността на Jakavi при пациенти с МФ е оценена чрез данни от дългосрочно проследяване от две проучвания фаза 3 (COMFORT-I и COMFORT-II), включително данни от пациенти, които първоначално са рандомизирани на руксолитиниб (n=301), и пациенти, които са преминали на руксолитиниб след прехвърляне от контролни лечения (n=156). Медианата на експозицията, на която се основават категориите по честота на нежеланите лекарствени реакции при пациенти с МФ, е 30,5 месеца (диапазон 0,3 до 68,1 месеца).

Безопасността на Jakavi при пациенти с ПВ е оценена чрез данни от дългосрочно проследяване от двете проучвания фаза 3 (RESPONSE, RESPONSE 2), включително данни от пациенти, които първоначално са рандомизирани на руксолитиниб (n=184), и пациенти, които са преминали на руксолитиниб след прехвърляне от контролни лечения (n=156). Медианата на експозицията, на която се основават категориите по честота на нежеланите лекарствени реакции при пациенти с ПВ, е 41,7 месеца (диапазон 0,03 до 59,7 месеца).

Безопасността на Jakavi при пациенти с остра GvHD е оценена в проучването фаза 3 REACH2, включващо данни от пациенти, които първоначално са рандомизирани на Jakavi (n=152), и пациенти, които получават Jakavi след прехвърляне от рамото с най-добра налична терапия (ННТ) (n=49). Медианата на експозицията, на която се основават категориите по честота на нежеланите лекарствени реакции, е 8,9 седмици (диапазон 0,3 до 66,1 седмици).

Безопасността на Jakavi при пациенти с хронична GvHD е оценена в проучването фаза 3 REACH3, включващо данни от пациенти, които първоначално са рандомизирани на Jakavi (n=165), и пациенти, които получават Jakavi след прехвърляне от ННТ (n=61). Медианата на експозицията, на която се основават категориите по честота на нежеланите лекарствени реакции, е 41,4 седмици (диапазон 0,7 до 127,3 седмици).

В програмата за клинични проучвания тежестта на нежеланите лекарствени реакции е оценена според СТСАЕ, дефинирана като степен 1=лека, степен 2=умерена, степен 3=тежка, степен 4=животозастрашаваща или инвалидизираща, степен 5=смърт.

Нежеланите лекарствени реакции от клиничните проучвания при МФ и ПВ (Таблица 4) и при остра и хронична GvHD (Таблица 5) са изброени съгласно MedDRA по системно-органи класове. Във всеки системно-органи клас нежеланите реакции са изброени по честота, като се започва от най-честите. Освен това категориите честоти, съответстващи на всяка нежелана реакция са определени съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 4 Категории по честота на нежеланите лекарствени реакции, съобщени в проучванията фаза 3 при МФ и ПВ

| Нежелана лекарствена реакция | Категория по честота при пациенти с МФ | Категория по честота при пациенти с ПВ |
|---|---|---|
| Инфекции и инфестации | | |
| Инфекции на пикочните пътища ^г | Много чести | Много чести |
| Херпес зостер ^г | Много чести | Много чести |
| Пневмония | Много чести | Чести |
| Сепсис | Чести | Нечести |
| Туберкулоза | Нечести | С неизвестна честота ^д |
| Реактивиране на HBV инфекция | С неизвестна честота ^д | Нечести |
| Нарушения на кръвта и лимфната система^{а,г} | | |
| Анемия^а | | |
| Степен 4 по СТСАЕ ^в (<6,5g/dl) | Много чести | Нечести |
| Степен 3 по СТСАЕ ^в (<8,0 – 6,5g/dl) | Много чести | Чести |
| Всяква степен по СТСАЕ ^в | Много чести | Много чести |
| Тромбоцитопения^а | | |
| Степен 4 по СТСАЕ ^в (<25 000/mm ³) | Чести | Нечести |
| Степен 3 по СТСАЕ ^в (50 000 – 25 000/mm ³) | Много чести | Чести |
| Всяква степен по СТСАЕ ^в | Много чести | Много чести |
| Неутропения^а | | |
| Степен 4 по СТСАЕ ^в (<500/mm ³) | Чести | Нечести |
| Степен 3 по СТСАЕ ^в (<1 000 – 500/mm ³) | Чести | Нечести |
| Всяква степен по СТСАЕ ^в | Много чести | Чести |
| Панцитопения^{а,б} | | |
| Кървене (всякакво кървене, включително интракраниално и гастроинтестинално кървене, образуване на синини и друго кървене) | Много чести | Много чести |
| Образуване на синини | Много чести | Много чести |
| Гастроинтестинално кървене | Много чести | Чести |
| Интракраниално кървене | Чести | Нечести |
| Друго кървене (включително епистаксис, постпроцедурна хеморагия и хематурия) | Много чести | Много чести |

| Нарушения на метаболизма и храненето | | |
|--|-------------|-------------|
| Хиперхолестеролемия ^а всякаква степен по СТСАЕ ^в | Много чести | Много чести |
| Хипертриглицеридемия ^а всякаква степен по СТСАЕ ^в | Много чести | Много чести |
| Надаване на телло | Много чести | Много чести |
| Нарушения на нервната система | | |
| Замаяност | Много чести | Много чести |
| Главоболие | Много чести | Много чести |
| Стомашно-чревни нарушения | | |
| Повишена липаза всякаква степен по СТСАЕ ^в | Много чести | Много чести |
| Запек | Много чести | Много чести |
| Флатуленция | Чести | Чести |
| Хепатобилиарни нарушения | | |
| Повишена аланин аминотрансфераза ^а | | |
| Степен 3 по СТСАЕ ^в (> 5x – 20 x ГГН) | Чести | Чести |
| Всякаква степен по СТСАЕ ^в | Много чести | Много чести |
| Повишена аспартат аминотрансфераза ^а | | |
| Всякаква степен по СТСАЕ ^в | Много чести | Много чести |
| Съдови нарушения | | |
| Хипертония | Много чести | Много чести |
| ^а Честотата е базирана на нови повишени или влошени лабораторни отклонения, в сравнение с изходното ниво. | | |
| ^б Панцитопения се дефинира като ниво на хемоглобин <100 g/l, брой тромбоцити <100x10 ⁹ /l и брой неутрофили <1,5x10 ⁹ /l (или нисък брой на белите кръвни клетки степен 2, ако липсва брой на неутрофилите), едновременно в едно и също лабораторно изследване. | | |
| ^в Общи терминологични критерии за нежелани събития (Common Terminology Criteria for Adverse Events, СТСАЕ) версия 3.0; степен 1 = лека, степен 2 = умерена, степен 3 = тежка и степен 4 = животозастрашаваща | | |
| ^г Тези НЛР са обсъдени в текста. | | |
| ^д НЛР, получени от постмаркетинговия опит | | |

При преустановяване на лечението пациентите с МФ могат да почувстват отново характерни за МФ симптоми като умора, костна болка, висока температура, сърбеж, нощно изпотяване, симптоматична спленомегалия и загуба на телло. По време на клиничните проучвания при МФ общият скор за постепенно обратно развитие на симптомите на МФ до изходното ниво е бил в рамките на 7 дни след преустановяване на лечението (вж. точка 4.4).

Таблица 5 Категории по честота на нежеланите лекарствени реакции, съобщавани в проучвания фаза 3 при GvHD

| | Остра GvHD (REACH2) | Хронична GvHD (REACH3) |
|---|-----------------------------|-------------------------------|
| Нежелана лекарствена реакция | Категория по честота | Категория по честота |
| Инфекции и инфестации | | |
| Инфекция с ЦМВ | Много чести | Чести |
| СТСАЕ ³ степен ≥ 3 | Много чести | Чести |
| Сепсис | Много чести | - |
| СТСАЕ степен ≥ 3 | Много чести | - |
| Инфекции на пикочните пътища | Много чести | Чести |
| СТСАЕ степен ≥ 3 | Чести | Чести |
| ВК вирусна инфекция | - | Чести |
| СТСАЕ степен ≥ 3 | - | Нечести |
| Нарушения на кръвта и лимфната система | | |
| Тромбоцитопения ¹ | Много чести | Много чести |
| СТСАЕ степен 3 | Много чести | Чести |
| СТСАЕ степен 4 | Много чести | Много чести |
| Анемия ¹ | Много чести | Много чести |
| СТСАЕ степен 3 | Много чести | Много чести |
| Неутропения ¹ | Много чести | Много чести |
| СТСАЕ степен 3 | Много чести | Чести |
| СТСАЕ степен 4 | Много чести | Чести |
| Панцитопения ^{1,2} | Много чести | - |
| Нарушения на метаболизма и храненето | | |
| Хиперхолестеролемия ¹ | Много чести | Много чести |
| СТСАЕ степен 3 | Чести | Чести |
| СТСАЕ степен 4 | Чести | Нечести |
| Надаване на тегло | - | Чести |
| СТСАЕ степен ≥ 3 | - | Неприложимо ⁵ |
| Нарушения на нервната система | | |
| Главоболие | Чести | Много чести |
| СТСАЕ степен ≥ 3 | Нечести | Чести |
| Съдови нарушения | | |
| Хипертония | Много чести | Много чести |
| СТСАЕ степен ≥ 3 | Чести | Чести |
| Стомашно-чревни нарушения | | |
| Повишена липаза ¹ | - | Много чести |
| СТСАЕ степен 3 | - | Чести |
| СТСАЕ степен 4 | - | Нечести |
| Повишена амилаза ¹ | - | Много чести |
| СТСАЕ степен 3 | - | Чести |
| СТСАЕ степен 4 | - | Чести |
| Гадене | Много чести | - |
| СТСАЕ степен ≥ 3 | Нечести | - |
| Запек | - | Чести |
| СТСАЕ степен ≥ 3 | - | Неприложимо ⁵ |

| Хепатобилиарни нарушения | | |
|--|---|--------------------------|
| Повишена аланин аминотрансфераза ¹ | Много чести | Много чести |
| СТСАЕ степен 3 | Много чести | Чести |
| СТСАЕ степен 4 | Чести | Нечести |
| Повишена аспартат аминотрансфераза ¹ | Много чести | Много чести |
| СТСАЕ степен 3 | Чести | Чести |
| СТСАЕ степен 4 | Неприложимо ⁵ | Нечести |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | | |
| Повишена креатин фосфокиназа в кръвта ¹ | - | Много чести |
| СТСАЕ степен 3 | - | Чести |
| СТСАЕ степен 4 | - | Чести |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | | |
| Повишен креатинин в кръвта ¹ | - | Много чести |
| СТСАЕ степен 3 | - | Чести |
| СТСАЕ степен 4 | - | Неприложимо ⁵ |
| ¹ | Честотата се основава на нови повишени или влошени лабораторни отклонения, в сравнение с изходното ниво. | |
| ² | Панцитопения се дефинира като ниво на хемоглобин <100 g/l, брой тромбоцити <100 x 10 ⁹ /l и брой неутрофили <1,5 x 10 ⁹ /l (или нисък брой на бели кръвни клетки степен 2, ако липсва брой на неутрофилите), едновременно в едно и също лабораторно изследване. | |
| ³ | СТСАЕ версия 4.03. | |
| ⁴ | Сепсис степен ≥3 включва 20 (10%) събития от степен 5. | |
| ⁵ | Неприложимо: Няма съобщени случаи. | |

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Анемия

В клиничните проучвания фаза 3 при МФ медианата на времето до първата поява на анемия от степен 2 или по-висока по СТСАЕ е 1,5 месеца. Един пациент (0,3%) прекъсва лечението поради анемия.

При пациентите, приемащи руксолитиниб, средното понижение на хемоглобина достига надир от приблизително 10 g/литър под изходния след 8 до 12 седмици лечение и след това постепенно се възстановява, за да достигне ново стационарно състояние, което е приблизително с 5 g/литър под изходното ниво. Тази тенденция се наблюдава при пациентите, независимо от провеждането на хемотрансфузия по време на лечението.

В рандомизираното, плацебо-контролирано проучване COMFORT-I при 60,6% от пациентите с МФ, лекувани с Jakavi, и 37,7% от пациентите с МФ на плацебо е проведена трансфузия на еритроцитна маса по време на рандомизацията. В проучването COMFORT-II честотата на проведена трансфузия на еритроцитна маса е 53,4% в Jakavi рамото и 41,1% в рамото с най-добра налична терапия.

В рандомизирания период на основните проучвания, честотата на анемията е по-ниска при пациентите с ПВ, отколкото при пациентите с МФ (40,8% спрямо 82,4%). В популацията с ПВ, събития от степен 3 и 4 по СТСАЕ се съобщават при 2,7%, докато при пациентите с МФ честотата е 42,56%.

В проучвания фаза 3 при остра и хронична GvHD е съобщена анемия от степен 3 по СТСАЕ съответно при 47,7% и 14,8% от пациентите.

Тромбоцитопения

В клиничните проучвания фаза 3 при пациентите с МФ, при които се развива тромбоцитопения от степен 3 или 4, медианата на времето до появата ѝ е приблизително 8 седмици.

Тромбоцитопенията като цяло е обратима при намаляване на дозата или спиране на лечението. Медианата на времето за възстановяване на тромбоцитния брой над $50\ 000/\text{mm}^3$ е 14 дни. По време на периода на рандомизация, трансфузия на тромбоцитна маса е проведена при 4,7% от пациентите, приемащи руксолитиниб, и при 4,0% от пациентите, приемащи контролното лекарство. Преустановяване на лечението поради тромбоцитопения се наблюдава при 0,7% от пациентите, приемащи руксолитиниб, и 0,9% от пациентите, приемащи контролното лекарство. При пациентите с тромбоцитен брой от $100\ 000/\text{mm}^3$ до $200\ 000/\text{mm}^3$ преди започване на лечението с руксолитиниб се наблюдава по-висока честота на развитие на тромбоцитопения от степен 3 или 4 спрямо пациентите с тромбоцитен брой $>200\ 000/\text{mm}^3$ (64,2% спрямо 38,5%).

В рандомизирания период на основните проучвания процентът на пациентите, развили тромбоцитопения, е по-нисък при пациентите с ПВ (16,8%) спрямо пациентите с МФ (69,8%). Честотата на тежката тромбоцитопения (т.е. степен 3 и 4 по СТСАЕ) е по-ниска при пациентите с ПВ (2,7%) отколкото при пациентите с МФ (11,6%).

В проучване фаза 3 при остра GvHD е наблюдавана тромбоцитопения от степен 3 и степен 4 съответно при 31,3% и 47,7% от пациентите. В проучване фаза 3 при хронична GvHD, честотата на тромбоцитопения от степен 3 и степен 4 е била по-ниска (5,9% и 10,7%) от тази при остра GvHD.

Неутропения

В клиничните проучвания фаза 3 при пациентите с МФ, при които се развива неутропения от степен 3 или 4, медианата на времето до появата ѝ е приблизително 12 седмици. По време на периода на рандомизация задържане на дозата или намаляване на дозата поради развитие на неутропения се съобщава при 1,0% от пациентите, а 0,3% от пациентите прекъсват лечението поради развитие на неутропения.

В рандомизирания период на проучвания фаза 3 при пациенти с ПВ, развитие на неутропения се съобщава при 1,6% от пациентите, с експозиция на руксолитиниб, в сравнение със 7% от референтни лечения. В рамките с руксолитиниб, един пациент е развил неутропения степен 4 по СТСАЕ. При продължително проследяване на пациенти, лекувани с руксолитиниб, се съобщава за 2 пациенти с неутропения степен 4 по СТСАЕ.

В проучване фаза 3 при остра GvHD е наблюдавана неутропения от степен 3 и степен 4 съответно при 17,9% и 20,6% от пациентите. В проучване фаза 3 при хронична GvHD честотата на неутропения от степен 3 и степен 4 е била по-ниска (9,5% и 6,7%) от тази при остра GvHD.

Кървене

В основните проучвания фаза 3 при МФ събития, свързани с кървене (включително интракраниално и гастроинтестинално кървене, образуване на синини и други събития, свързани с кървене), се съобщават при 32,6% от пациентите с експозиция на руксолитиниб и 23,2% от пациентите с експозиция на референтното лечение (плацебо или най-добрата налична терапия). Честотата на събития от степен 3-4 е подобна при пациентите на лечение с руксолитиниб и тези на референтно лечение (4,7% спрямо 3,1%). Образуването на синини е най-често съобщаваното събитие, свързано с кървене (65,3%). Събитията, свързани с образуване на синини, се съобщават по-често при пациентите приемащи руксолитиниб спрямо тези, приемащи референтното лечение (21,3% спрямо 11,6%). Интракраниално кървене се съобщава при 1% от пациентите с експозиция на руксолитиниб и при 0,9% с експозиция на референтното лечение. Гастроинтестинално кървене се съобщава при 5,0% от пациентите с експозиция на руксолитиниб спрямо 3,1% с експозиция на референтното лечение. Други събития, свързани с кървене (включително събития като епистаксис, постпроцедурно кървене и хематурия) се съобщават при 13,3% от пациентите на лечение с руксолитиниб и при 10,3% от лекуваните с референтно лечение.

По време на дългосрочното проследяване в клинични проучвания фаза 3 при МФ, кумулативната честота на събития, свързани с кървене, се увеличава пропорционално с увеличаването на времето за проследяване. Събития с образуване на синини са най-често съобщаваните събития, свързани с кървене (33,3%). Събития с интракраниално и гастроинтестинално кървене се съобщават съответно при 1,3% и 10,1% от пациентите.

В сравнителния период на проучванията фаза 3 при пациенти с ПВ събития, свързани с кървене (включително интракраниално и гастроинтестинално кървене, образуване на синини и други събития, свързани с кървене) се съобщават при 16,8% от пациентите, лекувани с руксолитиниб, 15,3% от пациентите, получаващи най-добрата налична терапия в проучването RESPONSE и 12,0% от пациентите, получаващи най-добрата налична терапия в проучването RESPONSE 2. Образуване на синини се съобщава при 10,3% от пациентите, лекувани с руксолитиниб, 8,1% от пациентите, получаващи най-добрата налична терапия в проучването RESPONSE и 2,7% от пациентите, получаващи най-добрата налична терапия в проучването RESPONSE 2. Няма съобщения за случаи на интракраниално или гастроинтестинално кървене при пациентите на лечение с руксолитиниб. При един пациент, лекуван с руксолитиниб, се наблюдава събитие, свързано с кървене от степен 3 (постпроцедурно кървене); не се съобщава за кървене от степен 4. Други събития, свързани с кървене (включително събития като епистаксис, постпроцедурно кървене и гингивално кървене) се съобщават при 8,7% от пациентите на лечение с руксолитиниб, 6,3% от пациентите, лекувани с най-добрата налична терапия в проучването RESPONSE и 6,7% от пациентите, лекувани с най-добрата налична терапия в проучването RESPONSE 2.

По време на дългосрочното проследяване в клинични проучвания фаза 3 при ПВ, кумулативната честота на събития, свързани с кървене, се увеличава пропорционално с увеличаването на времето за проследяване. Събитията с образуване на синини са най-често съобщаваните събития, свързани с кървене (17,4%). Събития с интракраниално и гастроинтестинално кървене се съобщават съответно при 0,3% и 3,5% от пациентите.

В сравнителния период на проучване фаза 3 при остра GvHD се съобщават събития, свързани с кървене, съответно при 25,0% и 22,0% от пациентите в рамената с руксолитиниб и с ННТ. Подгрупите със събития, свързани с кървене, като цяло са сходни в терапевтичните рамена: събития с образуване на синини (5,9% в рамото с руксолитиниб спрямо 6,7% в рамото с ННТ), гастроинтестинални събития (9,2% спрямо 6,7%) и други хеморагични събития (13,2% спрямо 10,7%). За събития с интракраниално кървене се съобщава при 0,7% от пациентите в рамото с ННТ и при нито един пациент в рамото с руксолитиниб.

В сравнителния период на проучване фаза 3 при хронична GvHD, събития, свързани с кървене, се съобщават съответно при 11,5% и 14,6% от пациентите в рамената с руксолитиниб и с ННТ. Подгрупите със събития, свързани с кървене, като цяло са сходни в терапевтичните рамена: събития с образуване на синини (4,2% в рамото с руксолитиниб спрямо 2,5% в рамото с ННТ), гастроинтестинални събития (1,2% спрямо 3,2%) и други хеморагични събития (6,7% спрямо 10,1%). В никое от рамената на лечение не се съобщава за събития с интракраниално кървене.

Инфекции

В основните проучвания фаза 3 при МФ, инфекции на пикочните пътища от степен 3 или 4 се съобщават при 1,0% от пациентите, херпес зостер при 4,3%, а туберкулоза при 1,0%. В клиничните проучвания фаза 3, сепсис се съобщава при 3,0% от пациентите. Разширено проследяване на пациентите, лекувани с руксолитиниб, не показва тенденция за повишаване на честотата на случаите на сепсис с течение на времето.

В рандомизирания период на проучванията фаза 3 при пациенти с ПВ се съобщава за един случай (0,5%) степен 3 по СТСАЕ и нито един случай степен 4 на инфекция на пикочните пътища. Процентът на случаите на херпес зостер е подобен при пациентите с ПВ (4,3%) и пациентите с МФ (4,0%). Съобщава се за един случай степен 3 по СТСАЕ на постхерпетична невралгия при пациентите с ПВ. Пневмония се съобщава при 0,5% от пациентите, лекувани с руксолитиниб, в сравнение с 1,6% от пациентите на референтни лечения. В рамото с руксолитиниб не се съобщава за пациенти със сепсис или туберкулоза.

По време на дългосрочното проследяване в проучвания фаза 3 при ПВ, често съобщавани инфекции са инфекция на пикочните пътища (11,8%), херпес зостер (14,7%) и пневмония (7,1%). Сепсис се съобщава при 0,6% от пациентите. В дългосрочното проследяване не се съобщава за пациенти с туберкулоза.

В проучване фаза 3 при остра GvHD по време на *сравнителния период*, инфекции на пикочните пътища се съобщават при 9,9% (степен ≥ 3 , 3,3%) от пациентите в рамото с руксолитиниб в сравнение с 10,7% (степен ≥ 3 , 6,0%) в рамото с ННТ. Инфекции с ЦМВ са съобщени при 28,3% (степен ≥ 3 , 9,3%) от пациентите в рамото с руксолитиниб в сравнение с 24,0% (степен ≥ 3 , 10,0%) в рамото с ННТ. Случаи на сепсис са съобщени при 12,5% (степен ≥ 3 , 11,1%) от пациентите в рамото с руксолитиниб в сравнение с 8,7% (степен ≥ 3 , 6,0%) в рамото с ННТ. Инфекция с ВК вирус е съобщена само в рамото с руксолитиниб при 3 пациенти, като едно събитие е било от степен 3. По време на *удължения период на проследяване* на пациенти, лекувани с руксолитиниб, инфекции на пикочните пътища се съобщават при 17,9% (степен ≥ 3 , 6,5%) от пациентите, а инфекции с ЦМВ се съобщават при 32,3% (степен ≥ 3 , 11,4%) от пациентите. Инфекция с ЦМВ със засягане на органи е наблюдавана при много малко пациенти; ЦМВ колит, ЦМВ ентерит и ЦМВ гастроинтестинална инфекция от всяка степен са съобщени съответно при четирима, двама и един пациенти. Случаи на сепсис, включително септичен шок, от всяка степен са съобщени при 25,4% (степен ≥ 3 , 21,9%) от пациентите.

В проучване фаза 3 при хронична GvHD по време на *сравнителния период*, инфекции на пикочните пътища са съобщени при 8,5% (степен ≥ 3 , 1,2%) от пациентите в рамото с руксолитиниб в сравнение с 6,3% (степен ≥ 3 , 1,3%) в рамото с ННТ. Инфекция с ВК вирус е съобщавана при 5,5% (степен ≥ 3 , 0,6%) от пациентите в рамото с руксолитиниб в сравнение с 1,3% в рамото с ННТ. ЦМВ инфекции се съобщават при 9,1% (степен ≥ 3 , 1,8%) от пациентите в рамото с руксолитиниб в сравнение с 10,8% (степен ≥ 3 , 1,9%) в рамото с ННТ. Случаи на сепсис са съобщени при 2,4% (степен ≥ 3 , 2,4%) от пациентите в рамото с руксолитиниб в сравнение с 6,3% (степен ≥ 3 , 5,7%) в рамото с ННТ. По време на *удължения период на проследяване* на пациенти, лекувани с руксолитиниб, инфекции на пикочните пътища и ВК вирусни инфекции са съобщени съответно при 9,3% (степен ≥ 3 , 1,3%) и 4,9% (степен ≥ 3 , 0,4%) от пациентите. ЦМВ инфекции и случаи на сепсис са съобщени съответно при 8,8% (степен ≥ 3 , 1,3%) и 3,5% (степен ≥ 3 , 3,5%) от пациентите.

Повишена липаза

В рандомизирания период на проучване RESPONSE влошаването на стойностите на липазата е по-високо в рамото с руксолитиниб, в сравнение с контролното рамо, главно поради разликите между повишенията степен 1 (18,2% спрямо 8,1%). Повишенията степен ≥ 2 са сходни между терапевтичните рамена. В RESPONSE 2, честотите са сравними между рамото с руксолитиниб и контролното рамо (10,8% спрямо 8%). По време на дългосрочно проследяване в проучвания фаза 3 при ПВ, 7,4% и 0,9% от пациентите съобщават за степен 3 и степен 4 повишения на стойностите на липазата. Не се съобщава за едновременни признаци и симптоми на панкреатит с повишени стойности на липаза при тези пациенти.

В проучвания фаза 3 при МФ за високи стойности на липазата се съобщава при 18,7% и 19,3% от пациентите в рамената с руксолитиниб, в сравнение с 16,6% и 14,0% в контролните рамена, в проучванията COMFORT-I и COMFORT-II съответно. При пациенти с повишени стойности на липаза не се съобщава за едновременни признаци и симптоми на панкреатит.

В *сравнителния период* на проучване фаза 3 при остра GvHD случаи на нови повишени или влошени стойности на липаза се съобщават при 19,7% от пациентите в рамото с руксолитиниб в сравнение с 12,5% в рамото с ННТ; съответното повишаване от степен 3 (3,1% спрямо 5,1%) и степен 4 (0% спрямо 0,8%) са били сходни. По време на *удължения период на проследяване* на пациенти, лекувани с руксолитиниб, повишени нива на липаза се съобщават при 32,2% от пациентите; степен 3 и 4 са съобщени съответно при 8,7% и 2,2% от пациентите.

В *сравнителния период* на проучване фаза 3 при хронична GvHD случаи на нови повишени или влошени стойности на липаза се съобщават при 32,1% от пациентите в рамото с руксолитиниб в сравнение с 23,5% в рамото с ННТ; съответното повишаване от степен 3 (10,6% спрямо 6,2%) и степен 4 (0,6% спрямо 0%) са били сходни. По време на *удължения период на проследяване* на пациенти, лекувани с руксолитиниб, повишени нива на липаза се съобщават при 35,9% от пациентите; степен 3 и 4 са били наблюдавани съответно при 9,5% и 0,4% от пациентите.

Повишено систолно артериално налягане

В основните клинични проучвания фаза 3 при МФ е регистрирано повишение на систолното артериално налягане от 20 mmHg или повече спрямо изходната стойност при 31,5% от пациентите при поне едно посещение спрямо 19,5% от пациентите на референтно лечение. В COMFORT-I (при пациенти с МФ) средното повишение на систолното АН е 0-2 mmHg при руксолитиниб спрямо понижение от 2-5 mmHg в плацебо рамото. В COMFORT-II средните стойности показват малка разлика между пациентите с МФ на лечение с руксолитиниб и тези, приемащи контролното лекарство.

В рандомизирания период на основното проучване при пациенти с ПВ средното систолно артериално налягане се повишава с 0,65 mmHg в рамото с руксолитиниб спрямо понижение от 2 mmHg в рамото с ННТ.

Педиатрични пациенти

Общо 20 пациенти на възраст 12 до <18 години с GvHD са анализирани по отношение на безопасността: 9 пациенти (5 в рамото с руксолитиниб и 4 в рамото с ННТ) в проучването REACH2 и 11 пациенти (4 в рамото с руксолитиниб и 7 в рамото с ННТ) в проучването REACH3. Въз основа на сходната експозиция, наблюдавана при юноши и възрастни, безопасността на руксолитиниб при препоръчителната доза 10 mg два пъти дневно е сходна по честота и тежест на реакциите.

Старческа възраст

Общо 29 пациенти в проучване REACH2 и 25 пациенти в REACH3 на възраст >65 години и лекувани с руксолитиниб са анализирани по отношение на безопасността. Като цяло не са установени нови съображения, свързани с безопасността, и профилът на безопасност при пациенти на възраст >65 години по принцип съответства на този при пациенти на възраст 18-65 години.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция **чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).**

4.9 Предозиране

Няма известен антидот при предозиране с Jakavi. Приложението на единични дози до 200 mg е с приемлива поносимост. Многократното прилагане на по-високи от препоръчителните дози е свързано с повишаване на миелосупресията, включително левкопения, анемия и тромбоцитопения. Необходимо е да се приложи подходящо подпомагащо лечение.

Не се очаква хемодиализата да оказва влияние върху елиминирането на руксолитиниб.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, протеин киназни инхибитори, АТС код: L01EJ01

Механизъм на действие

Руксолитиниб е селективен инхибитор на Янус киназите (Janus Associated Kinases, JAK) JAK1 и JAK2 (IC₅₀ стойности от 3,3 nM и 2,8 nM съответно за JAK1 и JAK2 ензимите). Те медираат сигналните пътища на редица цитокини и растежни фактори, които са важни за хемопоезата и имунната функция.

МФ и ПВ са миелопролиферативни неоплазми, за които се знае, че са свързани с дисрегулация на JAK1 и JAK2 сигналните пътища. Смята се, че тази дисрегулация възниква на базата на повишени нива на циркулиращи цитокини, които активират JAK-STAT сигналния път, появяване на функционални мутации като JAK2V617F и изключване на негативните регулаторни механизми. При пациентите с МФ се наблюдава дисрегулация в JAK сигналния път, независимо от статуса по отношение на JAK2V617F мутацията. Активиращи мутации в JAK2 сигналния път (V617F или екзон 12) се установяват при >95% от пациентите с ПВ.

Руксолитиниб потиска JAK-STAT сигналния път и клетъчната пролиферация на цитокин-зависими клетъчни модели на хематологични злокачествени заболявания, както и на цитокин-независими Ва/F3 клетки чрез експресията на JAK2V617F мутантен протеин с IC₅₀ варираща от 80-320 nM.

JAK-STAT сигналният път участва в регулирането на развитието, пролиферацията и активирането на няколко типа имунни клетки, които са важни за патогенезата на GvHD.

Фармакодинамични ефекти

Руксолитиниб потиска цитокин-индуцираното STAT3 фосфорилиране в цяла кръв от здрави доброволци, при пациенти с МФ и при пациенти с ПВ. Руксолитиниб потиска STAT3 фосфорилирането в най-голяма степен 2 часа след приема на дозата, след което то се връща до стойности близки до изходните в рамките на 8 часа както при здравите доброволци, така и при пациентите с МФ, показвайки липса на акумулиране на основното вещество и на активните метаболити.

Повишените на изходно ниво възпалителни маркери, свързани с конституционални симптоми, като например TNF α , IL-6 и CRP се понижават при пациентите с МФ след провеждане на лечение с руксолитиниб. Пациентите с МФ не стават рефрактерни към фармакодинамичните ефекти на руксолитиниб в течение на времето. Съответно при пациентите с ПВ също има повишение на изходно ниво на възпалителните маркери и тези маркери се понижават в хода на лечението с руксолитиниб.

В цялостно проучване за QT интервала при здрави индивиди не се установява удължаване на QT/QTc след прилагане на руксолитиниб в единични дози до супратерапевтична доза 200 mg, показвайки че руксолитиниб не оказва влияние върху сърдечната реполяризация.

Клинична ефикасност и безопасност

Миелофиброза

Проведени са две рандомизирани фаза 3 проучвания (COMFORT-I и COMFORT-II) при пациенти с МФ (първична МФ, МФ след полицитемия вера или МФ след есенциална тромбоцитемия). И в двете проучвания пациентите са имали палпируема спленомегалия на 5 cm под ребрената дъга и рисковата категория междинен-2 или висок риск, базирана на Консенсусните критерии на международната работна група (International Working Group [IWG] Consensus Criteria). Началната доза на Jakavi е базирана на тромбоцитния брой. Пациенти с тромбоцитен брой $\leq 100\,000/\text{mm}^3$ не са били подходящи за включване в проучванията COMFORT, но 69 пациенти са включени в проучването EXPAND, отворено проучване фаза Ib за установяване на дозата при пациенти с МФ (първична МФ, МФ след полицитемия вера или МФ след есенциална тромбоцитемия) и тромбоцитен брой на изходно ниво $\geq 50\,000$ и $< 100\,000/\text{mm}^3$.

COMFORT-I е двойносляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване при 309 пациенти, които са рефрактерни или неподходящи за наличната терапия. Първична крайна точка за ефикасност е процентът пациенти, при които на 24-та седмица е постигната $\geq 35\%$ редукция в обема на слезката спрямо изходното ниво, измерена чрез ядрено магнитен резонанс (ЯМР) или компютърна томография (КТ).

Вторични крайни точки са продължителността на времето, през което се запазва редукцията от $\geq 35\%$ в обема на слезката спрямо изходното ниво, процентът пациенти, при които на 24-та седмица се наблюдава $\geq 50\%$ редукция в общия скор на симптомите, промяна в общия скор на симптомите спрямо изходното ниво, измерен чрез модифицирана форма за оценка на симптомите при МФ (Myelofibrosis Symptom Assessment Form, MFSAF) дневник версия 2.0 и обща преживяемост.

COMFORT-II е отворено, рандомизирано проучване при 219 пациенти. Пациентите са рандомизирани 2:1 да приемат руксолитиниб спрямо най-добрата налична терапия. В рамките на най-добрата налична терапия 47% от пациентите приемат хидроксиурея, а 16% от пациентите приемат глюкокортикоиди. Първична крайна точка за ефикасност е процентът пациенти, при които на 48-ма седмица е постигната $\geq 35\%$ редукция в обема на слезката спрямо изходната стойност, измерена чрез ЯМР или КТ.

Вторичните крайни точки включват процента пациенти, при които на 24-та седмица е постигната $\geq 35\%$ редукция в обема на слезката спрямо изходното ниво и продължителността на времето, през което се запазва редукцията от $\geq 35\%$ в обема на слезката спрямо изходното ниво.

В COMFORT-I и COMFORT-II пациентите в двете терапевтични рамена са сравними по отношение на изходните демографски характеристики и характера на заболяването.

Таблица 6 Процент пациенти с $\geq 35\%$ редукция в обема на слезката спрямо изходното ниво на 24-та седмица в COMFORT-I и на 48-ма седмица в COMFORT-II (ITT)

| | COMFORT-I | | COMFORT-II | |
|--|----------------|-----------------|----------------|----------------------------------|
| | Jakavi (N=155) | Плацебо (N=153) | Jakavi (N=144) | Най-добра налична терапия (N=72) |
| Времеви точки | 24-та седмица | | 48-ма седмица | |
| Брой (%) индивиди с намален обем на слезката с $\geq 35\%$ | 65 (41,9) | 1 (0,7) | 41 (28,5) | 0 |
| 95% доверителен интервал | 34,1, 50,1 | 0, 3,6 | 21,3, 36,6 | 0,0, 5,0 |
| p-стойност | <0,0001 | | <0,0001 | |

Значително по-голям процент пациенти в групата на Jakavi постигат $\geq 35\%$ редукция в обема на слезката спрямо изходната стойност (Таблица 6), независимо от наличието или липсата на JAK2V617F мутация (Таблица 7) или от подвида на заболяването (първична МФ, МФ след полицитемия вера, МФ след есенциална тромбоцитемия).

Таблица 7 Процент пациенти с $\geq 35\%$ редукция в обема на слезката спрямо изходното ниво в зависимост от JAK мутационния статус (безопасен набор)

| | COMFORT-I | | | | COMFORT-II | | | |
|--|----------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | Jakavi | | Плацебо | | Jakavi | | Най-добра налична терапия | |
| JAK мутационен статус | Позитивен (N=113) n (%) | Негативен (N=40) n (%) | Позитивен (N=121) n (%) | Негативен (N=27) n (%) | Позитивен (N=110) n (%) | Негативен (N=35) n (%) | Позитивен (N=49) n (%) | Негативен (N=20) n (%) |
| Брой (%) индивиди с редукция в обема на слезката $\geq 35\%$ | 54 (47,8) | 11 (27,5) | 1 (0,8) | 0 | 36 (32,7) | 5 (14,3) | 0 | 0 |
| Времева точка | След 24 седмици | | | | След 48 седмици | | | |

Вероятността да запазят постигнатата редукция в обема на слезката ($\geq 35\%$ редукция) при лечение с Jakavi в продължение на поне 24 седмици е 89% в COMFORT-I и 87% в COMFORT-II; 52% запазват постигнатата редукция в обема на слезката в продължение на поне 48 седмици в COMFORT-II.

В COMFORT-I 45,9% от пациентите в групата на Jakavi постигат $\geq 50\%$ подобрене спрямо изходната стойност в общия скор на симптомите на 24-та седмица (измерен с помощта на MFSAF дневник версия 2.0), спрямо 5,3% от пациентите в плацебо групата ($p < 0,0001$, като е използван хи-квадрат тест). Средната промяна в общото здравословно състояние на 24-та седмица, измерено чрез EORTC QLQ C30 е +12,3 при Jakavi и -3,4 при плацебо ($p < 0,0001$).

В COMFORT-I, след медиана на проследяване 34,3 месеца, честотата на смъртните случаи при пациентите, рандомизирани в рамото на руксолитиниб е била 27,1% спрямо 35,1% при пациентите, рандомизирани на плацебо; HR 0,687; 95% CI 0,459-1,029; $p = 0,0668$.

В COMFORT-I, след медиана на проследяване 61,7 месеца, честотата на смъртните случаи при пациентите, рандомизирани в рамото на руксолитиниб е била 44,5% (69 от 155 пациенти) спрямо 53,2% (82 от 154) при пациентите, рандомизирани на плацебо. Има 31% намаление на риска от смърт в рамото на руксолитиниб в сравнение с плацебо (HR 0,69; 95% CI 0,50-0,96; $p=0,025$).

В COMFORT-II, след медиана на проследяване 34,7 месеца, честотата на смъртните случаи при пациентите, рандомизирани на руксолитиниб е била 19,9% спрямо 30,1% при пациентите, рандомизирани на най-добрата налична терапия (ННТ); HR 0,48; 95% CI 0,28-0,85; $p=0,009$. В двете проучвания по-ниската честота на смъртни случаи, установена в рамото на руксолитиниб, се дължи предимно на резултатите, получени в подгрупите на миелофиброза след полицитемия вера и миелофиброза след есенциална тромбоцитемия.

В COMFORT-II, след медиана на проследяване 55,9 месеца, честотата на смъртните случаи при пациентите, рандомизирани на руксолитиниб е била 40,4% (59 от 146 пациенти) спрямо 47,9% (35 от 73 пациенти) при пациентите, рандомизирани на най-добрата налична терапия (ННТ). Има 33% намаление на риска от смърт в рамото на руксолитиниб в сравнение с рамото на ННТ (HR 0,67; 95% CI 0,44-1,02; $p=0,062$).

Полицитемия вера

Проведено е рандомизирано, отворено, контролирано с активно вещество фаза 3 проучване (RESPONSE) при 222 пациенти с ПВ, които са резистентни или с непоносимост към хидроксиурея, съгласно публикуваните критерии на международната работна група на Европейската левкемична мрежа (European LeukemiaNet, ELN). 110 пациенти са рандомизирани в рамото на руксолитиниб, а 112 пациенти в рамото на ННТ. Началната доза на Jakavi е 10 mg два пъти дневно. След това дозите са коригирани при отделните пациенти въз основа на поносимостта и ефикасността при максимална доза 25 mg два пъти дневно. ННТ е избрана от изследователя при всеки отделен пациент и включва хидроксиурея (59,5%), интерферон/пегилиран интерферон (11,7%), анагрелид (7,2%), пипоброман (1,8%) и наблюдение (15,3%).

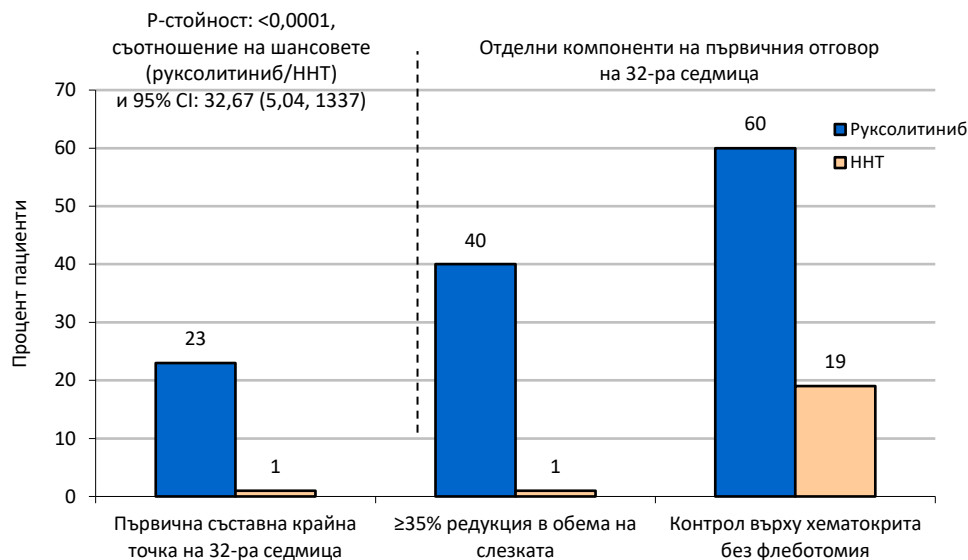
Изходните демографски характеристики и характеристиките на заболяването са сравними между двете терапевтични рамена. Средната възраст е 60 години (интервал 33 до 90 години). Пациентите в рамото на руксолитиниб имат поставена диагноза ПВ от период с медиана 8,2 години и са получавали преди това хидроксиурея за период с медиана приблизително 3 години. При повечето пациенти (>80%) са проведени поне две флеботомии през последните 24 седмици преди скрининга. Сравнителни данни относно дългосрочната преживяемост и честотата на усложненията, свързани със заболяването липсват.

Първичната съставна крайна точка е процентът пациенти, постигнали липса на необходимост от флеботомия (контрол чрез НСТ) и $\geq 35\%$ редукция в обема на слезката спрямо изходното ниво на 32-ра седмица. Необходимостта от флеботомия се дефинира, като потвърден НСТ $>45\%$, т.е. поне 3 процента по-висок от изходния НСТ или потвърден НСТ $>48\%$, в зависимост от това, кой е по-нисък. Основните вторични крайни точки включват процента пациенти, постигнали първичната крайна точка, при които не се наблюдава прогресия на 48-ма седмица, както и процента пациенти, постигнали пълна хематологична ремисия на 32-ра седмица.

Проучването постига първичната си цел и по-висок процент пациенти в групата на Jakavi постигат първичната съставна крайна точка и всеки от нейните отделни компоненти. Значимо повече пациенти, лекувани с Jakavi (23%), постигат първичен отговор ($p<0,0001$) в сравнение с ННТ (0,9%). Контрол върху хематокрита се постига при 60% от пациентите в рамото на Jakavi спрямо 18,8% в рамото на ННТ, а $\geq 35\%$ редукция в обема на слезката спрямо изходното ниво се постига при 40% от пациентите в рамото на Jakavi спрямо 0,9% в рамото на ННТ (Фигура 1).

Двете основни вторични крайни точки също са постигнати. Процентът пациенти, постигнали пълна хематологична ремисия е 23,6% при Jakavi спрямо 8,0% при ННТ ($p=0,0013$), а процентът пациенти, постигнали продължителен първичен отговор на 48-ма седмица е 20% при Jakavi и 0,9% при ННТ ($p<0,0001$).

Фигура 1 Пациенти, постигнали първичната крайна точка и компонентите на първичната крайна точка на 32-ра седмица



Тежестта на симптомите е оценена с помощта на MPN-SAF общ скор на симптомите (TSS) - електронен пациентски дневник, който се състои от 14 въпроса. На 32-ра седмица 49% и 64% от пациентите, лекувани с руксолитиниб, постигат $\geq 50\%$ понижение съответно в TSS-14 и TSS-5, спрямо само 5% и 11% от пациентите, лекувани с ННТ.

Усещането на ползите от лечението е измерено чрез въпросник - Общо впечатление на пациента за промяна (Patient Global Impression of Change, PGIC). 66% от пациентите на лечение с руксолитиниб спрямо 19% от пациентите, лекувани с ННТ, съобщават за подобрение още на четвъртата седмица след започване на лечението. Подобрението в усещането на ползите от лечението на 32-ра седмица също е по-високо при пациентите, лекувани с руксолитиниб (78% спрямо 33%).

Допълнителни анализи от проучването RESPONSE за оценка продължителността на отговора са проведени на 80-та седмица и 256-та седмица след рандомизация. От 25 пациенти, които са постигнали първичен отговор на седмица 32, при 3 пациенти се наблюдава прогресия до седмица 80 и при 6 пациенти до седмица 256. Вероятността за запазване на отговора от седмица 32 до седмица 80 и до седмица 256 е съответно 92% и 74% (вж. Таблица 8).

Таблица 8 Продължителност на първичния отговор в проучване RESPONSE

| | Седмица 32 | Седмица 80 | Седмица 256 |
|---|--------------|------------|-------------|
| Първичен отговор, постигнат на седмица 32* n/N (%) | 25/110 (23%) | n/a | n/a |
| Пациенти, запазващи първичен отговор | n/a | 22/25 | 19/25 |
| Вероятност за запазване на първичния отговор | n/a | 92% | 74% |
| * Според критериите за първичен отговор на съставната крайна точка: допустимост при липса на флеботомия (НСТ контрол) и $\geq 35\%$ намаление на обема на слезката от изходната стойност. n/a: неприложимо | | | |

Второ рандомизирано, открито, контролирано с активно вещество проучване фаза 3b (RESPONSE 2) е проведено при 149 пациенти с ПВ, които са резистентни или с непоносимост към хидроксурея, но без палпируема спленомегалия. Първичната крайна точка, дефинирана като процентът пациенти, постигнали контрол чрез НСТ (липса на необходимост от флеботомия) на 28-ма седмица е постигната (62,2% в рамото на Jakavi спрямо 18,7% в рамото на ННТ). Основната вторична крайна точка, дефинирана като процентът пациенти, постигнали пълна хематологична ремисия на 28-ма седмица също е постигната (23,0% в рамото на Jakavi спрямо 5,3% в рамото на ННТ).

Реакция на присадката срещу приемателя

Jakavi е изследван в две рандомизирани, отворени, многоцентрови проучвания фаза 3 при пациенти на възраст 12 и повече години с остра GvHD (REACH2) и с хронична GvHD (REACH3) след алогенна трансплантация на хемопоеични стволови клетки (allogeneic haematopoietic stem cell transplantation, alloSCT) и недостатъчен отговор при лечение с кортикостероиди и/или други видове системна терапия. Началната доза Jakavi е 10 mg два пъти дневно.

Остра реакция на присадката срещу приемателя

В REACH2 309 пациенти със стероид-рефрактерна остра GvHD степен II до IV са рандомизирани в съотношение 1:1 за лечение с Jakavi или ННТ. Пациентите са стратифицирани според тежестта на острата GvHD към момента на рандомизация. Рефрактерност към кортикостероиди е определена тогава, когато пациентите имат прогресия след поне 3 дни, не постигат отговор след 7 дни или постепенното намаляване на дозата кортикостероиди води до неуспех.

ННТ е избрана от изследователя за всеки отделен пациент и включва антитимоцитен глобулин (anti-thymocyte globulin, ATG), екстракорпорална фотофереза (extracorporeal photopheresis, ECP), мезенхимни стромални клетки (mesenchymal stromal cells, MSC), ниски дози метотрексат (MTX), микофенолат мофетил (mycophenolate mofetil, MMF), mTOR инхибитори (еверолимус или сиролимус), етанерцепт, или инфликсимаб.

Допълнително към Jakavi или ННТ е било възможно пациентите да получават стандартна поддържаща грижа след алогенна трансплантация на стволови клетки, включваща противинфекциозни лекарствени продукти и поддържащи кръвопреливания. Руксолитиниб е бил добавен към продължаващата употребата на кортикостероиди и/или инхибитори на калциневрин (calcineurin inhibitors, CNIs), като циклоспорин или такролимус, и/или локални или инхалаторни кортикостероиди съгласно институционалните ръководства.

Пациенти, които са получавали едно предшестващо системно лечение, различно от кортикостероиди и CNI, за остра GvHD са били подходящи за включване в проучването. В допълнение към лечението с кортикостероиди и CNI е било разрешено да се продължи предшестващото системно лечение за остра GvHD само ако е било използвано за профилактика на остра GvHD (т.е. започнало е преди да бъде диагностицирана остра GvHD) съгласно обичайната медицинска практика.

Пациентите, приемали ННТ, са могли да преминат на лечение с руксолитиниб след ден 28, ако са отговаряли на следните критерии:

- Неуспех при достигане на първичната крайна точка за отговор по дефиниция (пълен отговор [complete response, CR] или частичен отговор [partial response, PR]) на ден 28; ИЛИ
- Загуба на отговор след това и покриване на критериите за прогресия, смесен отговор или липса на отговор, което е наложило ново допълнително системно имunosупресивно лечение за остра GvHD, И
- Няма признаци/симптоми на хронична GvHD.

Понижаване на дозата Jakavi е било позволено след посещението на ден 56 при пациенти с отговор на лечението.

Демографските характеристики и характеристиките на заболяването на изходно ниво са балансирани в двете рамена на лечение. Медианата на възрастта е 54 години (диапазон от 12 до 73 години). Проучването включва 2,9% юноши, 59,2% мъже и 68,9% пациенти от европейската раса. По-голямата част от пациентите, които са включени, са имали подлежащо злокачествено заболяване.

Тежестта на острата GvHD е от степен II при 34% и 34%, степен III при 46% и 47%, и степен IV при 20% и 19% съответно в рамото на Jakavi и на ННТ.

Причините за незадоволителен отговор на пациента към кортикостероиди в рамената на Jakavi и на ННТ са: i) липса на отговор след 7 дни лечение с кортикостероиди (съответно 46,8% и 40,6%), ii) неуспех при постепенно намаляване на лечението с кортикостероиди (съответно 30,5% и 31,6%) или iii) прогресия на заболяването след 3 дни лечение (съответно 22,7% и 27,7%).

Най-често засегнатите органи при всички пациенти, които имат остра GvHD, са кожа (54,0%) и долна част на стомашно-чревния тракт (68,3%). Повече пациенти в рамото на Jakavi са имали остра GvHD, засягаща кожата (60,4%) и черния дроб (23,4%), в сравнение с рамото на ННТ (кожа: 47,7% и черен дроб: 16,1%).

Най-често използваните предходни системни лечения за остра GvHD са кортикостероиди+ CNIs (49,4% в рамото на Jakavi и 49,0% в ННТ рамото).

Първичната крайна точка е честотата на общ отговор (overall response rate, ORR) на ден 28, определена като процентът пациенти във всяко рамо с пълен отговор (complete response, CR) или частичен отговор (partial response, PR) без необходимост от прилагане на допълнително системно лечение за ранна прогресия, смесен отговор или липса на отговор, въз основа на оценката на изследователя съгласно критериите по Harris et al. (2016).

Основна вторична крайна точка е процентът пациенти, които са постигнали CR или PR на ден 28 и които поддържат CR или PR до ден 56.

REACH2 постига основната си цел. ORR на ден 28 от лечението е по-висока в рамото на Jakavi (62,3%) в сравнение с рамото на ННТ (39,4%). Има статистически значима разлика между двете рамена на лечение (стратифициран тест на Cochrane-Mantel-Haenszel, $p < 0,0001$, двустранно, OR: 2,64; 95% CI: 1,65, 4,22).

Има също по-висок процент пациенти с пълен отговор в рамото на Jakavi (34,4%) в сравнение с рамото на ННТ (19,4%).

ORR на ден 28 е 76% за степен II GvHD, 56% за степен III GvHD, и 53% за степен IV GvHD в рамото на Jakavi, и 51% за степен II GvHD, 38% за степен III GvHD, и 23% за степен IV GvHD в рамото на ННТ.

На ден 28 в рамото както на Jakavi, така и на ННТ, съответно 2,6% и 8,4% от пациентите, които не са отговорили на лечението, са имали прогресия на заболяването.

Общите резултати са представени в Таблица 9.

Таблица 9 Честота на общ отговор на ден 28 в REACH2

| | Jakavi N=154 | | ННТ N=155 | |
|----------------------------|-------------------|------------|--------------|------------|
| | n (%) | 95% CI | n (%) | 95% CI |
| Общ отговор | 96 (62,3) | 54,2, 70,0 | 61 (39,4) | 31,6, 47,5 |
| OR (95% CI) | 2,64 (1,65, 4,22) | | | |
| p-стойност (двустранно) | p <0,0001 | | | |
| Пълен отговор | 53 (34,4) | | 30 (19,4) | |
| Частичен отговор | 43 (27,9) | | 31 (20,0) | |

Проучването постига основната си вторична крайна точка според данните от първичния анализ (дата на заключване на данните: 25 юли 2019 г.). Продължителен ORR на ден 56 е 39,6% (95% CI: 31,8, 47,8) в рамото на Jakavi и 21,9% (95% CI: 15,7, 29,3) в рамото на ННТ. Има статистически значима разлика между двете рамена на лечение (OR: 2,38; 95% CI: 1,43, 3,94; p=0,0007). Процентът пациенти с CR е 26,6% в рамото на Jakavi спрямо 16,1% в рамото на ННТ. Като цяло 49 пациенти (31,6%), които първоначално са били рандомизирани в рамото на ННТ, са преминали към рамото на Jakavi.

Хронична реакция на присадката срещу приемателя

В проучването REACH3 329 пациенти с умерена или тежка стероид-рефрактерна хронична GvHD са рандомизирани 1:1 за лечение с Jakavi или с ННТ. Пациентите са стратифицирани според тежестта на хроничната GvHD към момента на рандомизация. Рефрактерност към кортикостероиди е определена тогава, когато пациентите не постигат отговор или имат прогресия на заболяването след 7 дни, или заболяването продължава 4 седмици, или намаляването на дозата кортикостероиди на два пъти води до неуспех.

ННТ е избрана от изследователя за всеки отделен пациент и включва екстракорпорална фотофереза (ЕСР), ниски дози метотрексат (МТХ), микофенолат мофетил (ММФ), mTOR инхибитори (еверолимус или сиролимус), инфликсимаб, ритуксимаб, пентостатин, иматиниб или ибрутиниб.

Допълнително към Jakavi или ННТ е било възможно пациентите да получават стандартна поддържаща грижа след алогенна трансплантация на стволови клетки, включваща противоинокциозни лекарствени продукти и поддържащи кръвопреливания. Продължаване употребата на кортикостероиди и CNIs, като циклоспорин или такролимус и локални или инхалаторни кортикостероиди, е била разрешена съгласно официалните ръководства.

Пациенти, които са получавали едно предшествашо системно лечение, различно от кортикостероиди и/или CNi за хронична GvHD, са били подходящи за включване в изпитването. В допълнение към лечението с кортикостероиди и CNi, е било разрешено да се продължи предшествашото системно лечение на хронична GvHD само ако е било използвано за профилактика на хронична GvHD (т.е. започнало е преди да бъде диагностицирана хронична GvHD) съгласно обичайната медицинска практика.

Пациентите, приемали ННТ, са могли да преминат на лечение с руксолитиниб на цикъл 7 ден 1 и след това поради прогресия на заболяването, смесен отговор или отговор без промяна, поради токсичност на ННТ или обостряне на хроничната GvHD.

Не е известна ефикасността при пациенти, които са преминали от остра GvHD към хронична GvHD без намаляване на кортикостероидите или системното лечение. Не е известна ефикасността при остра или хронична GvHD след инфузия на донорски лимфоцити (donor lymphocyte infusion, DLI), както и при пациенти, които не понасят добре лечение с кортикостероиди.

Понижаване на дозата Jakavi е било позволено след посещението в цикъл 7 ден 1.

Демографските характеристики и характеристиките на заболяването на изходното ниво са балансирани в двете рамена на лечение. Медианата на възрастта е 49 години (диапазон от 12 до 76 години). Проучването е включвало 3,6% юноши, 61,1% мъже и 75,4% пациенти от европеидната раса. По-голямата част от пациентите, които са включени, са имали подлежащо злокачествено заболяване.

Тежестта при диагностициране на стероид-рефрактерна хронична GvHD е балансирана в двете рамена на лечение, 41% и 45% с умерена степен, 59% и 55% с тежка степен, съответно в рамото на Jakavi и на ННТ.

Незадоволителният отговор на пациента към кортикостероиди в рамото на Jakavi и на ННТ се характеризира с: i) липса на отговор или прогресия на заболяването след поне 7 дни при кортикостероидно лечение с еквивалент на 1 mg/kg/ден преднизон (съответно 37,6% и 44,5%), ii) продължаване на заболяването след 4 седмици при дози 0,5 mg/kg/ден (35,2% и 25,6%) или iii) кортикостероидна зависимост (съответно 27,3% и 29,9%).

Най-често засегнати при всички пациенти са кожа и бели дробове със 73% и 45% в рамото на Jakavi в сравнение с 69% и 41% в рамото на ННТ.

Най-често използваните предходни системни лечения за хронична GvHD са лечение само с кортикостероиди (43% в рамото на Jakavi и 49% в рамото на ННТ) и кортикостероиди+CNIs (41% от пациентите в рамото на Jakavi и 42% в рамото на ННТ).

Първичната крайна точка е ORR на ден 1 от цикъл 7, определена като процентът пациенти във всяко рамо с CR или PR без необходимост от прилагане на допълнително системно лечение за ранна прогресия, смесен отговор или липса на отговор, въз основа на оценката на изследователя съгласно критериите на Националния здравен институт (National Institutes of Health, NIH).

Основна вторична крайна точка е преживяемост без неуспех (failure free survival, FFS), общото време до събитие на крайната точка - най-ранното събитие от следните: i) рецидив или повторна поява на подлежащото заболяване или смърт поради подлежащото заболяване, ii) смърт без рецидив или iii) добавяне или започване на друго системно лечение за хронична GvHD.

REACH3 постига основната си цел. По време на първоначалния анализ (дата на заключване на данните: 08 май 2020 г.) ORR на седмица 24 от лечението е по-висока в рамото на Jakavi (49,7%) в сравнение с рамото на ННТ (25,6%). Има статистически значима разлика между двете рамена на лечение (стратифициран тест на Cochrane-Mantel-Haenszel, $p < 0,0001$, двустранно, OR: 2,99; 95% CI: 1,86, 4,80). Резултатите са представени в Таблица 10.

На цикъл 7 ден 1 в рамото както на Jakavi, така и на ННТ, съответно 2,4% и 12,8% от пациентите, които не са отговорили на лечението, са имали прогресия на заболяването.

Таблица 10 Честота на общ отговор на цикъл 7 ден 1 в REACH3

| | Jakavi N=165 | | ННТ N=164 | |
|----------------------------|-------------------|------------|--------------|------------|
| | n (%) | 95% CI | n (%) | 95% CI |
| Общ отговор | 82 (49,7) | 41,8, 57,6 | 42 (25,6) | 19,1, 33,0 |
| OR (95% CI) | 2,99 (1,86, 4,80) | | | |
| р-стойност (двустранно) | p<0,0001 | | | |
| Пълен отговор | 11 (6,7) | | 5 (3,0) | |
| Частичен отговор | 71 (43,0) | | 37 (22,6) | |

Основната вторична крайна точка FFS показва статистически значимо намаляване на риска с 63% при Jakavi спрямо ННТ (HR: 0,370; 95% CI: 0,268, 0,510, p<0,0001). На 6 месеца повечето от FFS събитията са „добавяне или започване на друго системно лечение за хронична GvHD“ (вероятността за това събитие е 13,4% спрямо 48,5% съответно за рамената на Jakavi и на ННТ). Резултатите за „рецидив на подлежащото заболяване“ и „смърт без рецидив“ (non-relapse mortality, NRM) са 2,46% спрямо 2,57% и 9,19% спрямо 4,46% съответно в рамената на Jakavi и на ННТ. Не се наблюдава разлика в кумулативната честота между рамената на лечение, ако се вземе предвид само NRM.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Jakavi във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на МФ и ПВ. При педиатрични пациенти с GvHD (на възраст 12 и повече години) безопасността и ефикасността на Jakavi са подкрепени с доказателства от рандомизираните проучвания фаза 3 REACH2 и REACH3 (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията). В REACH2 отговор на лечението е наблюдаван на ден 28 при 4 от 5 пациенти юноши с остра GvHD (3 са имали CR и 1 е имал PR) в рамото на руксолитиниб и 3 от 4 пациенти юноши (3 са имали CR) в рамото на ННТ. В REACH3 отговор на лечението е наблюдаван на цикъл 7 ден 1 при 3 от 4 пациенти юноши с хронична GvHD (всички са имали PR) в рамото на руксолитиниб и 2 от 8 пациенти (и двамата са имали PR) в рамото на ННТ.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Руксолитиниб е вещество, отнасящо се към клас 1 на Биофармацевтичната система за класификация (Biopharmaceutical Classification System, BCS), характеризиращо се с висок пермеабилитет, висока разтворимост и бърза разпадаемост на продукта. В клиничните проучвания руксолитиниб се абсорбира бързо след перорално приложение, като максимална плазмена концентрация (C_{max}) се постига приблизително 1 час след приложението на дозата. Данните от едно проучване за баланс на масите при хора показват, че пероралната абсорбция на руксолитиниб като руксолитиниб или метаболити, образувани след първо преминаване, е 95% или по-голяма. Средната C_{max} на руксолитиниб и общата експозиция (AUC) се повишават пропорционално след приложението на единична доза в интервала 5-200 mg. Няма клинично значима промяна във фармакокинетиката на руксолитиниб при приложение с храни с високо съдържание на мазнини. Средната C_{max} се намалява умерено (24%), докато средната AUC остава почти непроменена (4% повишение) при приложение с храни с високо съдържание на мазнини.

Разпределение

Средният обем на разпределение в стационарно състояние е приблизително 75 литра при пациентите с МФ и ПВ. При клинично значими концентрации, руксолитиниб се свързва *in vitro* с плазмените протеини приблизително 97%, предимно с албумин. При автордиография на цялото тяло в проучване при плъхове е показано, че руксолитиниб не преминава кръвно-мозъчната бариера.

Биотрансформация

Руксолитиниб се метаболизира главно чрез CYP3A4 (>50%), с допълнителното участие на CYP2C9. Основното съединение е преобладаващата част в плазмата при хора, представлявайки приблизително 60% от лекарство-свързаните вещества в циркулацията. В плазмата са налични два основни активни метаболита, представляващи 25% и 11% от AUC на основното съединение. Тези метаболити имат една втора до една пета от JAK-свързаната фармакологична активност на основното съединение. Общо активните метаболити допринасят с 18% за общата фармакодинамика на руксолитиниб. Прилаган в клинично значими концентрации руксолитиниб не инхибира CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A4 и не е мощен индуктор на CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4, въз основа на *in vitro* проучвания. *In vitro* данните показват, че руксолитиниб може да инхибира P-gp и BCRP.

Елиминиране

Руксолитиниб се елиминира предимно чрез метаболизиране. Средният елиминационен полуживот на руксолитиниб е приблизително 3 часа. След единична перорална доза на [¹⁴C]-маркиран руксолитиниб при здрави възрастни индивиди, елиминирането бива предимно чрез метаболизиране, като 74% от радиоактивността се екскретира в урината, а 22% чрез фецеса. Непромененото основно съединение дава по-малко от 1% от общата екскретирана радиоактивност.

Линейност/нелинейност

Пропорционалност на дозата се демонстрира в проучвания с еднократно и многократно прилагане на дозата.

Специални популации

Ефекти на телесната повърхност, възрастта, пола и расата

Въз основа на проучвания при здрави индивиди не се наблюдават клинично значими разлики във фармакокинетиката на руксолитиниб по отношение на пола и расовата принадлежност. При популационна фармакокинетична оценка при пациенти с МФ не се установява връзка между клирънса след перорално приложение и възрастта и расовата принадлежност на пациентите. Прогнозираният клирънс след перорално приложение е 17,7 l/h при жени и 22,1 l/h при мъже с вариабилност от 39% между отделните пациенти с МФ. Клирънсът е 12,7 l/h при пациентите с ПВ, с интериндивидуална вариабилност 42% и без явна връзка между пероралния клирънс и пола, възрастта на пациентите или расата, въз основа на популационна фармакокинетична оценка при пациенти с ПВ. Клирънсът е 10,4 l/h при пациенти с остра GvHD и 7,8 l/h при пациенти с хронична GvHD, с интериндивидуална вариабилност 49%. Няма явна връзка между пероралния клирънс и пола, възрастта на пациентите или расата, въз основа на популационна фармакокинетична оценка при пациенти с GvHD. Експозицията е повишена при пациенти с GvHD с малка телесна повърхност (BSA). При участници с BSA от 1 m², 1,25 m² и 1,5 m² очакваната средна експозиция (AUC) е съответно 31%, 22% и 12% по-висока от тази при типичен възрастен (1,79 m²).

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на Jakavi при педиатрични пациенти на възраст <18 години с МФ и ПВ не е установена. Фармакокинетичният профил, наблюдаван при пациенти юноши с остра или хронична GvHD, е сравним с този при общата популация пациенти (вж. раздел “Педиатрична популация” в точка 5.1). Руксолитиниб все още не е оценен при педиатрични пациенти с остра или хронична GvHD на възраст под 12 години.

Бъбречно увреждане

Бъбречната функция е определена като са използвани както формулата за модификация на диетата при бъбречно заболяване (Modification of Diet in Renal Disease, MDRD), така и креатинина в урината. След единична доза руксолитиниб 25 mg, експозицията на руксолитиниб е подобна при индивиди с различна степен на увреждане на бъбречната функция и такива с нормална бъбречна функция. Независимо от това се наблюдава тенденция за повишаване на плазмената AUC на метаболитите при увеличаване на степента на бъбречното увреждане, което е най-силно изразено при индивиди с тежко бъбречно увреждане. Не е известно дали повишената метаболитна експозиция е от значение за безопасността. Препоръчва се коригиране на дозата при пациентите с тежко бъбречно заболяване и терминална бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.2). Прилагането само в дните на провеждане на диализата намалява метаболитната експозиция, но също така и фармакодинамичния ефект, особено в дните между диализите.

Чернодробно увреждане

След единична доза руксолитиниб 25 mg при пациенти с различна степен на чернодробно увреждане, средната AUC на руксолитиниб се повишава при пациентите с леко, умерено или тежко чернодробно увреждане съответно с 87%, 28% и 65% при сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция. Няма ясно установена връзка между AUC и степента на чернодробното увреждане по Child-Pugh. Терминалният елиминационен полуживот е удължен при пациентите с чернодробно увреждане спрямо здрави контроли (4,1-5,0 часа спрямо 2,8 часа). Препоръчва се намаляване на дозата с приблизително 50% при пациенти с МФ и ПВ с чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

При пациенти с GvHD с чернодробно увреждане, което не е свързано с GvHD, началната доза руксолитиниб трябва да бъде намалена с 50%.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Руксолитиниб е оценен по отношение на фармакологична безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и репродуктивна токсичност, както и в проучване за канцерогенност. Прицелните органи, свързани с фармакологичното действие на руксолитиниб в проучванията за многократно прилагане са костният мозък, периферната кръв и лимфоидните тъкани. Инфекции, обикновено свързани с имunosупресия, са забелязани при кучета. Забелязано е обратимо понижаване на кръвното налягане, съчетано с повишаване на сърдечната честота при проучване с дистанционно отчитане при кучета и обратимо намаляване на минутния обем в респираторно проучване при плъхове. Границите при необратимите нива (базирани на несвързаната C_{max}) в проучванията при кучета и плъхове са съответно 15,7-пъти и 10,4-пъти, по-високи спрямо максималната препоръчителна доза при хора 25 mg два пъти дневно. На са установени ефекти при оценка на неврофармакологичните свойства на руксолитиниб.

В проучвания при ювенилни плъхове приложението на руксолитиниб води до ефекти върху растежа и костната плътност. Забавен растеж на костите се наблюдава при дози ≥ 5 mg/kg/ден, когато третирането започва на ден 7 след раждането (сравнимо с новородено дете) и при ≥ 15 mg/kg/ден, когато третирането започва на ден 14 или 21 (сравнимо с дете на 1-3 години). Фрактури и ранна смърт на плъховете се наблюдават при дози ≥ 30 mg/kg/ден, когато третирането започва на ден 7 след раждането. Въз основа на AUC на несвързаното вещество, експозицията при NOAEL (ниво, при което не се наблюдава нежелан ефект) при ювенилни плъхове, третирани на ден 7 след раждането, е 0,3 пъти тази при възрастни пациенти, приемащи 25 mg два пъти дневно, докато забавяне на растежа на костите и фрактури възникват при експозиции, които са съответно 1,5 и 13 пъти тази при възрастни пациенти, приемащи 25 mg два пъти дневно. Ефектите като цяло са по-тежки, когато приложението се започне по-рано след раждането. Освен ефекта върху развитието на костите, останалите ефекти на руксолитиниб при ювенилни плъхове са подобни на тези при възрастни плъхове. Ювенилните плъхове са по-чувствителни, отколкото възрастните плъхове към токсичността на руксолитиниб.

В проучвания при животни руксолитиниб понижава феталното тегло и повишава постимплантационните загуби. Няма данни за тератогенни ефекти при плъхове и зайци. Независимо от това, тъй като границите на експозицията са ниски спрямо най-високата клинична доза, резултатите са с ограничено значение при хора. Не са установени ефекти по отношение на фертилитета. В проучване за пре- и постнатално развитие се установява леко удължаване на гестационния период, намален брой имплантационни места и намален брой на малките. При малките се наблюдава понижено средно тегло при раждане и кратък период на понижено средно наддаване на телесно тегло. При плъхове в период на лактация руксолитиниб и/или неговите метаболити се екскретират в млякото в концентрация, която е 13 пъти по-висока, отколкото плазмена концентрация. Руксолитиниб не е мутагенен или кластогенен. Руксолитиниб не е канцерогенен в Tg.rasH2 трансгенен миши модел.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Целулоза, микрокристална
Магнезиев стеарат
Силициев диоксид, колоиден безводен
Натриев нишестен гликолат (Тип А)
Повидон К30
Хидроксипропилцелулоза 300 до 600 cps
Лактоза монохидрат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/PCSTFE/Алуминиеви блистерни опаковки, съдържащи 14 или 56 таблетки или групови опаковки, съдържащи 168 (3 опаковки по 56) таблетки.

Не всички видове или типове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

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

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

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 23 август 2012 г.

Дата на последно подновяване: 24 април 2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Jakavi 5 mg таблетки
руксолитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 5 mg руксолитиниб (като фосфат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Таблетки

14 таблетки
56 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Jakavi 5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Jakavi 5 mg таблетки
руксолитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 5 mg руксолитиниб (като фосфат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Таблетки

Групова опаковка: 168 (3 опаковки по 56) таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/773/006 168 таблетки (3x56)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Jakavi 5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
МЕЖДИННА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Jakavi 5 mg таблетки
руксолитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 5 mg руксолитиниб (като фосфат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Таблетки

56 таблетки. Част от групова опаковка. Да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/773/006 168 таблетки (3x56)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Jakavi 5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Jakavi 5 mg таблетки
руксолитиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Понеделник
Вторник
Сряда
Четвъртък
Петък
Събота
Неделя



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Jakavi 10 mg таблетки
руксолитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 10 mg руксолитиниб (като фосфат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Таблетки

14 таблетки
56 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Jakavi 10 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Jakavi 10 mg таблетки
руксолитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 10 mg руксолитиниб (като фосфат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Таблетки

Групова опаковка: 168 (3 опаковки по 56) таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/773/016 168 таблетки (3x56)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Jakavi 10 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
МЕЖДИННА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Jakavi 10 mg таблетки
руксолитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 10 mg руксолитиниб (като фосфат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Таблетки

56 таблетки. Част от групова опаковка. Да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/773/016 168 таблетки (3x56)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Jakavi 10 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Jakavi 10 mg таблетки
руксолитиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Понеделник
Вторник
Сряда
Четвъртък
Петък
Събота
Неделя



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Jakavi 15 mg таблетки
руксолитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 15 mg руксолитиниб (като фосфат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Таблетки

14 таблетки
56 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Jakavi 15 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Jakavi 15 mg таблетки
руксолитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 15 mg руксолитиниб (като фосфат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Таблетки

Групова опаковка: 168 (3 опаковки по 56) таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/773/009 168 таблетки (3x56)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Jakavi 15 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
МЕЖДИННА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Jakavi 15 mg таблетки
руксолитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 15 mg руксолитиниб (като фосфат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Таблетки

56 таблетки. Част от групова опаковка. Да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/773/009

168 таблетки (3x56)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Jakavi 15 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Jakavi 15 mg таблетки
руксолитиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Понеделник
Вторник
Сряда
Четвъртък
Петък
Събота
Неделя



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Jakavi 20 mg таблетки
руксолитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 20 mg руксолитиниб (като фосфат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Таблетки

14 таблетки
56 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Jakavi 20 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Jakavi 20 mg таблетки
руксолитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 20 mg руксолитиниб (като фосфат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Таблетки

Групова опаковка: 168 (3 опаковки по 56) таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/773/012 168 таблетки (3x56)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Jakavi 20 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
МЕЖДИННА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Jakavi 20 mg таблетки
руксолитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 20 mg руксолитиниб (като фосфат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Таблетки

56 таблетки. Част от групова опаковка. Да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/773/012

168 таблетки (3x56)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Jakavi 20 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Jakavi 20 mg таблетки
руксолитиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Понеделник
Вторник
Сряда
Четвъртък
Петък
Събота
Неделя



Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Jakavi 5 mg таблетки
Jakavi 10 mg таблетки
Jakavi 15 mg таблетки
Jakavi 20 mg таблетки
руксолитиниб (ruxolitinib)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Jakavi и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Jakavi
3. Как да приемате Jakavi
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Jakavi
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Jakavi и за какво се използва

Jakavi съдържа активното вещество руксолитиниб.

Jakavi се използва за лечение на възрастни пациенти с увеличена слезка или симптоми, свързани с миелофиброза, рядка форма на рак на кръвта.

Jakavi се използва също за лечение на възрастни пациенти с полицитемия вера, които са резистентни или имат непоносимост към хидроксурея.

Jakavi се използва също за лечение на пациенти на възраст 12 и повече години и възрастни пациенти с реакция на присадката срещу приемателя (GvHD). Има две форми на GvHD: ранна форма, наречена остра GvHD, която обикновено се развива скоро след трансплантацията и може да засегне кожата, черния дроб и стомашно-чревния тракт, и форма, наречена хронична GvHD, която се развива по-късно, обикновено седмици до месеци след трансплантацията. Почти всеки орган може да бъде засегнат от хроничната GvHD.

Как действа Jakavi

Уголемяването на слезката е един от характерните признаци при миелофиброза.

Миелофиброзата е заболяване на костния мозък, при което мозъкът се заменя от съединителна тъкан. Промененият костен мозък не може да произвежда повече нормални кръвни клетки, в резултат на което слезката значително се уголемява. Блокирайки действието на определени ензими (наречени Янус кинази), Jakavi може да намали размера на слезката при пациентите с миелофиброза и да облекчи симптоми като висока температура, нощно изпотяване, костна болка и загуба на тегло при пациентите с миелофиброза. Jakavi може да помогне за намаляване на риска от развитие на сериозни кръвни или съдови усложнения.

Полицитемия вера е заболяване на костния мозък, при което костният мозък произвежда прекалено много червени кръвни клетки. Кръвта става по-гъста в резултат на увеличения брой на червените кръвни клетки. Jakavi може да облекчи симптомите, да намали размера на слезката и обема на червените кръвни клетки, образувани при пациентите с полицитемия вера, чрез селективно блокиране на ензими, наречени Янус кинази (JAK1 и JAK2), като по този начин потенциално да намали риска от сериозни кръвни или съдови усложнения.

Реакция на присадката срещу приемателя е усложнение, което се появява след трансплантация, когато определени клетки (Т клетки) в донорската присадка (напр. костен мозък) не разпознават клетките/органите на гостоприемника и ги атакуват. Чрез селективно блокиране на ензими, наречени Янус кинази (JAK1 и JAK2), Jakavi намалява признаците и симптомите на остра и хронична форма на реакцията на присадката срещу приемателя, което води до подобрение на заболяването и преживяемост на трансплантираните клетки.

Ако имате някакви въпроси относно начина на действие на Jakavi или защо Ви е било предписано това лекарство, попитайте Вашия лекар.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Jakavi

Следвайте внимателно указанията на Вашия лекар. Те могат да се различават от общите инструкции в тази листовка.

Не приемайте Jakavi

- ако сте алергични към руксолитиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако сте бременна или кърмите.

Ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас, информирайте Вашия лекар, който ще прецени дали трябва да започнете лечение с Jakavi.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Jakavi

- ако имате някакви инфекции. Може да се наложи да излекувате инфекцията, преди да започнете лечение с Jakavi. Важно е да информирате Вашия лекар, ако някога сте боледували от туберкулоза или ако сте имали близък контакт с някой, който е болен или е бил болен от туберкулоза. Възможно е Вашият лекар да направи изследвания, за да провери, дали имате туберкулоза или някаква друга инфекция. Важно е да информирате Вашия лекар, ако някога сте боледували от хепатит В;
- ако имате бъбречни проблеми. Може да се наложи Вашият лекар да Ви предпише друга доза Jakavi;
- ако имате или сте имали чернодробни проблеми. Може да се наложи Вашият лекар да Ви предпише друга доза Jakavi;
- ако приемате други лекарства (вижте раздел “Други лекарства и Jakavi”);
- ако някога сте имали туберкулоза;
- ако някога сте имали рак, по-специално рак на кожата;
- ако имате или някога сте имали проблеми със сърцето;
- ако сте на възраст 65 години или повече. Пациентите на възраст 65 и повече години могат да бъдат изложени на повишен риск от проблеми със сърцето, включително инфаркт, и някои видове рак;
- ако сте пушач или сте пушили в миналото.

Говорете с Вашия лекар или фармацевт по време на лечението с Jakavi

- ако получите неочаквани синини и/или кръвене, необичайна умора, задух при усилие или покой, необичайно бледа кожа или чести инфекции (това са признаци на нарушения на кръвта);
- ако получите висока температура, втрисане или други симптоми на инфекции;
- ако имате хронична кашлица с жилки кръв в храчките, висока температура, нощни изпотявания или загуба на тегло (това може да са признаци на туберкулоза);
- ако имате някой от следните симптоми или ако Ваш близък забележи, че имате някой от тези симптоми: обърканост или затруднено мислене, загуба на баланс или затруднено ходене, непохватност, затруднен говор, намалена сила или слабост в едната страна на тялото, замъглено зрение и/или загуба на зрението. Това може да са признаци на сериозна мозъчна инфекция и Вашият лекар може да пожелае да проведе допълнителни изследвания и проследяване;
- ако получите болезнен обрив по кожата с мехури (това са признаци на херпес зостер);
- ако забележите промени по кожата. Това може да изисква по-нататъшно наблюдение, тъй като има съобщения за определени видове рак на кожата (немеланомен);
- ако внезапно получите задух или затруднено дишане, болка в гърдите или болка в горната част на гърба, подуване на крак или ръка, болка в крака или чувствителност, или зачервяване, или промяна в цвета на крака или ръката, тъй като това може да са признаци на кръвни съсиреци във вените.

Кръвни изследвания

Преди да започнете лечението с Jakavi, Вашият лекар ще Ви направи кръвни изследвания, за да определи най-подходящата начална доза за Вас. Ще са Ви необходими допълнителни кръвни изследвания по време на лечението, за да може Вашият лекар да следи броя на кръвните клетки (бели кръвни клетки, червени кръвни клетки и кръвни плочици) и да прецени, дали се повлияват от лечението и дали Jakavi оказва нежелани ефекти върху тези клетки. Може да се наложи Вашият лекар да промени дозата Ви или да спре лечението. Вашият лекар ще провери внимателно дали имате признаци или симптоми на инфекция, преди започване на лечението и по време на лечението с Jakavi. Вашият лекар също така редовно ще проверява нивата на липидите (мазнините) в кръвта Ви.

Деца и юноши

Това лекарство не е предназначено за употреба при деца или юноши на възраст под 18 години, които имат заболяването миелофиброза или полицитемия вера, тъй като не е проучено при тази възрастова група.

Jakavi може да се използва за лечение на реакция на присадката срещу приемателя при пациенти на възраст 12 и повече години.

Други лекарства и Jakavi

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Особено важно е да споменете, ако приемате някои от следващите лекарства, съдържащи някои от следващите активни вещества, тъй като може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата на Jakavi.

Изброените по-долу могат да повишат риска от поява на нежелани реакции при приемане на Jakavi:

- Някои лекарства, които се използват за лечение на инфекции. В това число лекарства, които се използват за лечение на гъбични заболявания (като например кетоконазол, итраконазол, посаконазол, флуконазол и вориконазол), лекарства, които се използват за лечение на определени бактериални инфекции (антибиотици като например кларитромицин, телитромицин, ципрофлоксацин или еритромицин), лекарства за лечение на вирусни инфекции, включително ХИВ инфекции/СПИН (като ампренавир, атазанавир, индинавир, лопинавир/ритонавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир), лекарства за лечение на хепатит С (боцепревивр, теллапревивр);
- Нефазодон, лекарство за лечение на депресия;
- Мибефрадил или дилтиазем, лекарства за лечение на хипертония и хронична стенокардия;
- Циметидин, лекарство за лечение на киселини.

Изброените по-долу могат да намалят ефективността на Jakavi:

- Авасимиб, лекарство за лечение на сърдечни заболявания;
- Фенитоин, карбамазепин или фенобарбитал, или други анти-епилептични средства, които се използват за лечение на гърчове или припадъци;
- Рифабутин или рифампицин, лекарства, които се използват за лечение на туберкулоза (ТБ);
- Жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), билка, която се използва за лечение на депресия.

По време на лечението с Jakavi никога не трябва да започвате да приемате нови лекарства без да се консултирате с лекаря, който Ви е предписал Jakavi. Това включва лекарства, които се отпускат по лекарско предписание, лекарства без рецепта и билки или алтернативни лекарства.

Бременност и кърмене

Не приемайте Jakavi по време на бременност. Консултирайте се с Вашия лекар какви превантивни мерки да предприемете, за да се предпазите от забременяване по време на лечението с Jakavi.

Не кърмете по време на лечението с Jakavi. Кажете на Вашия лекар, ако кърмите.

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Ако почувствате замаяност след приема на Jakavi, не шофирайте и не работете с машини.

Jakavi съдържа лактоза и натрий

Jakavi съдържа лактоза (млечна захар). Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него преди да приемете това лекарство.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Jakavi

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Дозата на Jakavi зависи от броя на кръвните клетки на пациента. Вашият лекар ще направи изследване на пълната кръвна картина (броя на кръвните клетки) и ще определи най-подходящата доза за Вас, особено ако имате бъбречно или чернодробно заболяване.

- Препоръчителната начална доза при миелофиброза е 5 mg два пъти дневно, 10 mg два пъти дневно, 15 mg два пъти дневно или 20 mg два пъти дневно, в зависимост от кръвната картина.
- Препоръчителната начална доза при полицитемия вера и реакция на присадката срещу приемателя е 10 mg два пъти дневно.
- Максималната доза е 25 mg два пъти дневно.

Вашият лекар ще Ви казва винаги точно колко таблетки Jakavi трябва да приемете.

По време на лечението е възможно Вашият лекар да Ви препоръча по-ниска или по-висока доза, ако резултатите от изследването на пълната кръвна картина показват такава необходимост, ако имате проблеми с черния дроб или бъбреците, или ако е необходимо да започнете лечение с определени други лекарства.

Ако сте на диализа, приемете или една единична доза, или две отделни дози Jakavi само в дните на диализа, след приключване на диализата. Вашият лекар ще Ви каже дали да приемете една или две дози и точно колко таблетки да вземете при отделните дози.

Трябва да приемате Jakavi всеки ден по едно и също време, със или без храна.

Трябва да продължите да приемате Jakavi, толкова дълго, колкото Вашият лекар Ви каже. Лечението е продължително.

Вашият лекар ще проследява редовно състоянието Ви, за да е сигурен, че лечението има желан ефект.

Ако имате въпроси относно това, колко дълго трябва да приемате Jakavi, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

Ако получите определени нежелани реакции (например нарушения на кръвта), може да се наложи Вашият лекар да промени количеството Jakavi, което приемате или да Ви каже да спрете приема на Jakavi за известно време.

Ако сте приели повече от необходимата доза Jakavi

Ако случайно сте приели повече Jakavi, отколкото лекарят Ви е предписал, свържете се незабавно с Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте пропуснали да приемете Jakavi

Ако сте пропуснали да приемете Jakavi, просто вземете следващата доза в обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Jakavi

Ако прекъснете лечението с Jakavi, Вашите симптоми, свързани с миелофиброза или полицитемия вера, може да се появят отново. При реакция на присадката срещу приемателя понижаване на дозата или спиране на лечението с Jakavi е възможно, ако се повлиявате от лечението, като тази процедура ще се извършва под надзора на Вашия лекар. Поради тази причина не спирайте приема на Jakavi и не променяйте дозата без да го обсъдите с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Повечето нежелани реакции при Jakavi са леки до умерени и като цяло изчезват след няколко дни до няколко седмици след започване на лечението.

Миелофиброза и полицитемия вера

Някои нежелани реакции може да бъдат сериозни.

Незабавно потърсете лекарска помощ преди да приемете следващата доза по схема, ако получите някоя от следните сериозни нежелани реакции:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- признаци на кървене в стомаха или червата като отделяне на черни или кървави изпражнения, или повръщане на кръв;
- неочаквани синини и/или кървене, необичайна умора, задух при физически усилия или покой, необичайно бледа кожа или чести инфекции (възможни симптоми на нарушения на кръвта);
- болезнен кожен обрив с мехури (възможни признаци на херпес зостер (*herpes zoster*));
- висока температура, втрисане или други симптоми на инфекции;
- понижен брой на червените кръвни клетки (*анемия*), понижен брой на белите кръвни клетки (*неутропения*) или понижен брой на кръвните плочици (*тромбоцитопения*).

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- признаци на кървене в мозъка, като внезапна промяна в нивото на съзнание, постоянно главоболие, скованост, изтръпване, слабост или парализа.

Други нежелани реакции

Другите възможни нежелани реакции включват изброените по-долу. Ако получите тези нежелани реакции, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- висок холестерол или масти в кръвта (*хипертриглицеридемия*);
- отклонения във функционалните чернодробни показатели;
- замаяност;
- главоболие;
- инфекции на пикочните пътища;
- повишаване на теглото;
- висока температура, кашлица, затруднено или болезнено дишане, хриптене, болка в гръдния кош при дишане (възможни симптоми на пневмония);
- високо кръвно налягане (*хипертония*), което също може да бъде причина за замаяност и главоболия;
- запек;
- високи нива на липаза в кръвта.

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- намален брой на трите вида кръвни клетки – червени кръвни клетки, бели кръвни клетки и тромбоцити (*панцитопения*);
- често отделяне на газове (*флатуленция*).

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- туберкулоза;
- възобновяване на хепатит В инфекция (която може да причини пожълтяване на кожата и очите, урина с тъмнокафяв цвят, болка от дясната страна на стомаха, висока температура и гадене или неразположение).

Реакция на присадката срещу приемателя (GvHD)

Някои нежелани реакции може да бъдат сериозни.

Незабавно потърсете лекарска помощ преди да приемете следващата доза по схема, ако получите някоя от следните сериозни нежелани реакции:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- висока температура, болка, зачервяване и/или затруднено дишане (възможни симптоми на инфекция с цитомегаловирус);
- висока температура, болка при уриниране (възможни симптоми на инфекция на пикочните пътища);
- ускорен сърдечен пулс, висока температура, обърканост и ускорено дишане (възможни симптоми на сепсис, което е сериозно състояние, възникващо като реакция към инфекция, която причинява голямо възпаление);
- умора, отпадналост, бледа кожа (възможни симптоми на анемия, причинена от ниски нива на червените кръвни клетки), чести инфекции, висока температура, втрисане, възпаление на гърлото или язви на устата, дължащи се на инфекция (възможни симптоми на неутропения, която се причинява от ниски нива на вид бели кръвни клетки), спонтанно кървене или образуване на синини (възможни симптоми на тромбоцитопения, причинена от нисък брой тромбоцити);
- намален брой на трите вида кръвни клетки – червени кръвни клетки, бели кръвни клетки и тромбоцити (*панцитопения*).

Други нежелани реакции

Другите възможни нежелани реакции включват изброените по-долу. Ако получите тези нежелани реакции, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- високо ниво на холестерол (*хиперхолестеролемия*);
- главоболие;
- високо кръвно налягане (*хипертония*);
- високо ниво на липазата в кръвта;
- отклонения в резултатите от кръвни изследвания, които може да показват възможно увреждане на панкреаса (повишена амилаза);
- гадене;
- отклонения в показателите за чернодробна функция;
- повишени нива на ензим в кръвта, който показва потенциално увреждане на мускулите и/или разпад на мускулите (повишени нива на креатин фосфокиназа в кръвта);
- повишени нива на креатинин в кръвта, вещество, което обикновено се елиминира чрез бъбреците в урината, което може да означава, че Вашите бъбреци не функционират правилно (повишени нива на креатинин в кръвта).

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- висока температура, болка, зачервяване и/или затруднено дишане (възможни симптоми на инфекция с ВК вирус);
- наддаване на тегло;
- запек.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Jakavi

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка или блистера след „Годен до:“/„EXP“.

Да не се съхранява над 30°C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Jakavi

- Активно вещество: руксолитиниб.
- Всяка таблетка от 5 mg Jakavi съдържа 5 mg руксолитиниб.
- Всяка таблетка от 10 mg Jakavi съдържа 10 mg руксолитиниб.
- Всяка таблетка от 15 mg Jakavi съдържа 15 mg руксолитиниб.
- Всяка таблетка от 20 mg Jakavi съдържа 20 mg руксолитиниб.
- Други съставки: микрокристална целулоза, магнезиев стеарат, колоиден безводен силициев диоксид, натриев нишестен гликолат, повидон, хидроксипропилцелулоза, лактоза монохидрат.

Как изглежда Jakavi и какво съдържа опаковката

Таблетките Jakavi 5 mg са бели до почти бели кръгли таблетки, с вдлъбнато релефно означение „NVR“ от едната страна и вдлъбнато релефно означение „L5“ от другата страна.

Таблетките Jakavi 10 mg са бели до почти бели кръгли таблетки, с вдлъбнато релефно означение „NVR“ от едната страна и вдлъбнато релефно означение „L10“ от другата страна.

Таблетките Jakavi 15 mg са бели до почти бели овални таблетки, с вдлъбнато релефно означение „NVR“ от едната страна и вдлъбнато релефно означение „L15“ от другата страна.

Таблетките Jakavi 20 mg са бели до почти бели продълговати таблетки, с вдлъбнато релефно означение „NVR“ от едната страна и вдлъбнато релефно означение „L20“ от другата страна.

Таблетките Jakavi се предлагат в блистерни опаковки, съдържащи 14 или 56 таблетки или групови опаковки, съдържащи 168 (3 опаковки по 56) таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

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

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

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

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.