

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jakavi 5 mg tabletti
Jakavi 10 mg tabletti
Jakavi 15 mg tabletti
Jakavi 20 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jakavi 5 mg tabletti

Yksi tabletti sisältää 5 mg ruksolitinibia (fosfaattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 71,45 mg laktoosimonohydraattia.

Jakavi 10 mg tabletti

Yksi tabletti sisältää 10 mg ruksolitinibia (fosfaattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 142,90 mg laktoosimonohydraattia.

Jakavi 15 mg tabletti

Yksi tabletti sisältää 15 mg ruksolitinibia (fosfaattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 214,35 mg laktoosimonohydraattia.

Jakavi 20 mg tabletti

Yksi tabletti sisältää 20 mg ruksolitinibia (fosfaattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 285,80 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Jakavi 5 mg tabletti

Pyöreä, kaareva, valkoinen tai luonnonvalkoinen, halkaisijaltaan noin 7,5 mm:n kokoinen tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus ”NVR” ja toisella puolella kaiverrus ”L5”.

Jakavi 10 mg tabletti

Pyöreä, kaareva, valkoinen tai luonnonvalkoinen, halkaisijaltaan noin 9,3 mm:n kokoinen tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus ”NVR” ja toisella puolella kaiverrus ”L10”.

Jakavi 15 mg tabletti

Soikea, pyöristetty, valkoinen tai luonnonvalkoinen, noin 15,0 x 7,0 mm:n kokoinen tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus ”NVR” ja toisella puolella kaiverrus ”L15”.

Jakavi 20 mg tabletti

Pitkänomainen, pyöristetty, valkoinen tai luonnonvalkoinen, noin 16,5 x 7,4 mm:n kokoinen tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus ”NVR” ja toisella puolella kaiverrus ”L20”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Myelofibroosi (MF)

Jakavi on tarkoitettu primaarista myelofibroosia (krooninen idiopaattinen myelofibroosi), polysytemia veran jälkeistä myelofibroosia tai essentiellin trombosytoosin jälkeistä myelofibroosia sairastavien aikuispotilaiden oireiden tai sairauteen liittyvän splenomegalian hoitoon.

Polysytemia vera (PV)

Jakavi on tarkoitettu sellaisten polysytemia veraa sairastavien aikuispotilaiden hoitoon, jotka ovat resistenttejä hydroksiureahoidolle tai jotka eivät siedä tätä hoitoa.

4.2 Annostus ja antotapa

Jakavi-hoidon saa aloittaa vain syöpälääkevalmisteiden käyttöön perehtynyt lääkäri.

Ennen Jakavi-hoidon aloittamista tutkitaan täydellinen verenk kuva, johon kuuluu valkosolujen erittelylaskenta.

Täydellistä verenkuvaa, johon kuuluu valkosolujen erittelylaskenta, on seurattava 2 - 4 viikon välein, kunnes Jakavi-annos vakiintuu, ja tämän jälkeen kliinisen tarpeen mukaan (ks. kohta 4.4).

Annostus

Aloitusannos

Ruksolitininibin suositeltava aloitusannos MF:n hoidossa on 15 mg kahdesti vuorokaudessa, jos potilaan trombosyyttiarvo on $100 - 200 \times 10^9/l$ ja 20 mg kahdesti vuorokaudessa, jos trombosyyttiarvo on $> 200 \times 10^9/l$. Ruksolitininibin suositeltava aloitusannos PV:n hoidossa on 10 mg suun kautta kahdesti vuorokaudessa.

Suosittelavasta aloitusannoksesta potilailla, joiden trombosyyttiarvo on $50 - < 100 \times 10^9/l$, on vain rajallisesti tietoa. Näillä potilailla suurin suositeltava aloitusannos on 5 mg kahdesti vuorokaudessa, ja annos on titrattava varoen.

Annosmuutokset

Annosta voidaan titrata turvallisuuden ja tehon mukaan. Hoito on lopetettava, jos potilaan trombosyyttiarvo on alle $50 \times 10^9/l$ tai absoluuttinen neutrofiiliarvo on alle $0,5 \times 10^9/l$. PV:ssä hoito on myös keskeytettävä, jos hemoglobiiniarvo laskee alle 80 g/l. Kun veriarvot ovat korjautuneet tätä tasoa suuremmiksi, valmisteiden annostelu voidaan aloittaa uudelleen käyttäen 5 mg annoksia kahdesti vuorokaudessa, ja annosta voidaan suurentaa vähitellen täydellisen verenkuvan huolellisen seurannan perusteella. Täydelliseen verenkuvaan on kuuluttava myös valkosolujen erittelylaskenta.

Annoksen pienentämistä on harkittava, jos trombosyyttiarvo laskee alle $100 \times 10^9/l$, jotta hoitoa ei jouduttaisi keskeyttämään trombosytopenian vuoksi. PV:ssä annoksen pienentämistä on myös harkittava, jos hemoglobiiniarvo laskee alle 120 g/l ja annoksen pienentämistä suositellaan, jos kyseinen arvo laskee alle 100 g/l.

Jos teho katsotaan riittämättömäksi ja veriarvot ovat riittävät, annosta voidaan suurentaa enintään 5 mg kahdesti vuorokaudessa kerrallaan aina kahdesti vuorokaudessa annettavaan 25 mg enimmäisannokseen saakka.

Aloitusannosta ei saa suurentaa ensimmäisten neljän hoitoviikon aikana, eikä annosta saa tämän jälkeen suurentaa tiheämmin kuin 2 viikon välein.

Ruksolitinibin enimmäisannos on 25 mg kahdesti vuorokaudessa.

Annosmuutokset, jos potilas käyttää samanaikaisesti voimakkaita CYP3A4:n estäjiä tai flukonatsolia
Jos ruksolitinibia annetaan yhdessä voimakkaan CYP3A4:n estäjän tai sekä CYP2C9- että CYP3A4-entsyymejä estävän lääkkeen (esim. flukonatsolin) kanssa, ruksolitinibin kerta-annosta pienennetään noin 50 % ja lääke otetaan kahdesti vuorokaudessa (ks. kohta 4.5). Ruksolitinibin samanaikaista käyttöä yli 200 mg/vrk flukonatsoliannosten kanssa on vältettävä.

On suositeltavaa seurata veriarvoja ja ruksolitinibiin liittyvien haittavaikutusten kliinisiä oireita ja löydöksiä aiempaa tiiviimmin (esim. kahdesti viikossa), kun potilas käyttää voimakasta CYP3A4:n estäjää tai sekä CYP2C9- että CYP3A4-entsyymejä estävää lääkettä.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Erityisiin annosmuutoksiin ei ole tarvetta hoidettaessa lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita.

Jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min), MF-potilaiden trombosyyttiarvoon perustuvaa suositeltavaa aloitusannosta pienennetään noin 50 % ja lääke annetaan kahtena osa-annoksena vuorokaudessa. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien PV-potilaiden suositeltu aloitusannos on 5 mg kahdesti vuorokaudessa. Hoidon turvallisuutta ja tehoa on seurattava huolellisesti ruksolitinibihoidon aikana.

Hemodialyysihoitoa saavien loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintapotilaiden (ESRD) kohdalla parhaista annosteluvaihtoehdoista on vain rajallisesti tietoa. Tästä potilasryhmästä saatavilla oleviin tietoihin perustuvat farmakokineettiset/farmakodynaamiset mallinnukset viittaavat siihen, että hemodialyysihoitoa saavien ESRD-potilaiden aloitusannos MF:ssä on 15 - 20 mg kerta-annos tai kaksi 10 mg annosta 12 tunnin välein hemodialyysin jälkeen ja vain hemodialyysipäivänä. 15 mg kerta-annosta suositellaan MF-potilaille, joiden trombosyyttiarvo on 100 – 200 x 10⁹/l. 20 mg kerta-annosta tai kahta 10 mg annosta 12 tunnin välein suositellaan MF-potilaille, joiden trombosyyttiarvo on > 200 x 10⁹/l. Myöhemmät annokset (kerta-annos tai kaksi 10 mg annosta 12 tunnin välein) annetaan vain hemodialyysipäivinä aina kunkin dialyysikerran jälkeen.

Hemodialyysihoitoa saavien ESRD-potilaiden suositeltu aloitusannos PV:ssä on 10 mg kerta-annos tai kaksi 5 mg annosta 12 tunnin välein dialyysihoidon jälkeen ja ainoastaan hemodialyysipäivänä. Nämä annossuositukset perustuvat mallinnoihin ja ESRD-potilailla potilaskohtaista turvallisuutta ja tehoa on seurattava huolellisesti kaikkien annosmuutosten yhteydessä. Peritoneaalidialyysihoitoa tai jatkuvaa venovenosista hemofiltratiohoitoa saavien potilaiden kohdalla annostelusta ei ole tietoa (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Jos potilaalla on maksan vajaatoiminta (asteesta riippumatta), trombosyyttiarvoon perustuvaa suositeltavaa aloitusannosta pienennetään noin 50 % ja lääke annetaan kahtena osa-annoksena vuorokaudessa. Myöhempiä annoksia muutetaan huolellisen turvallisuus- ja tehoseurannan perusteella. Jos potilaalla todetaan ruksolitinibihoidon aikana maksan vajaatoiminta, täydellistä verenkuvaa (johon kuuluu valkosolujen erittelylaskenta) on seurattava 1 - 2 viikon välein tai tätä tiiviimmin ensimmäisten kuuden ruksolitinibihoitoviikon ajan ja sittemmin kliinisen tarpeen mukaan, kunnes maksan toiminta ja verenkuvat ovat vakiintuneet. Ruksolitinibiannosta voidaan titrata sytopeniariskin minimoimiseksi.

Iäkkäät potilaat (≥ 65 vuotta)

Iäkkäille potilaille ei suositella muita annosmuutoksia.

Pediatriset potilaat

Jakavi-valmisteen turvallisuutta ja tehoa enintään 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoa ei ole saatavilla (ks. kohta 5.1).

Hoidon lopettaminen

Hoitoa voidaan jatkaa niin kauan kuin hyöty-riskisuhde pysyy positiivisena. Hoito on kuitenkin lopetettava 6 kuukauden kuluttua, jos pernan koko ei ole pienentynyt tai oireet eivät ole helpottuneet hoidon aloittamisen jälkeen.

Ruksolitinihoito suositellaan lopetettavaksi, jos potilaalla on nähty jonkinasteista kliinisen tilan kohentumista, mutta hänen pernansa jää 40 % leveämmäksi verrattuna lähtötasoon (vastaa karkeasti arvioiden pernan tilavuuden kasvua noin 25 %:lla), eikä hänellä enää nähdä konkreettista sairauteen liittyvien oireiden paranemista.

Antotapa

Jakavi otetaan suun kautta joko ruoan kanssa tai tyhjään mahaan.

Jos annos jää väliin, potilaan ei pidä ottaa ylimääräistä annosta, vaan seuraava annos otetaan tavanomaiseen tapaan lääkemääräyksen mukaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Raskaus ja imetys.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Myelosuppressio

Jakavi-hoito voi aiheuttaa hematologisia haittavaikutuksia kuten trombositopeniaa, anemiaa ja neutropeniaa. Ennen Jakavi-hoidon aloittamista tutkitaan täydellinen verenkuvaa, johon kuuluu valkosolujen erittelylaskenta. Hoito on lopetettava, jos potilaan trombositaarvo on alle $50 \times 10^9/l$ tai absoluuttinen neutrofiiliarvo on alle $0,5 \times 10^9/l$ (ks. kohta 4.2).

On todettu, että trombositopenian kehittyminen hoidon aikana on todennäköisempää, jos potilaan trombositaarvot ovat hoidon alussa alhaiset ($< 200 \times 10^9/l$).

Trombositopenia on yleensä korjautuvaa, ja sitä hoidetaan yleensä pienentämällä annosta tai keskeyttämällä Jakavi-hoito tilapäisesti (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Trombositosiirrot voivat kuitenkin olla aiheellisia kliinisen tarpeen mukaan.

Jos potilaalle kehittyy anemia, verensiirto voi olla tarpeen. Myös annosmuutoksia tai hoidon keskeyttämistä voidaan harkita, jos potilaalle kehittyy anemia.

Potilailla, joiden hemoglobiiniarvo on alle 100 g/l hoidon aloitusvaiheessa, on suurempi riski hemoglobiinipitoisuuden putoamiselle alle 80 g/l hoidon aikana verrattuna potilaisiin, joiden hemoglobiinipitoisuus lähtötasossa on tätä korkeampi (79,3 % vs 30,1 %). Tavallista tiheämpää veriarvojen sekä Jakaviin liittyvien haittavaikutusten kliinisten löydösten ja oireiden seuranta suositellaan hoidettaessa potilaita, joiden hemoglobiiniarvo on lähtötasossa alle 100 g/l.

Neutropenia (absoluuttinen neutrofiiliarvo $< 0,5 \times 10^9/l$) oli yleensä korjautuvaa, ja sitä hoidettiin keskeyttämällä Jakavi-hoito tilapäisesti (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Täydellistä verenkuvaa on seurattava kliinisen tarpeen mukaan, ja annosta on muutettava tarvittavaan tapaan (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Infektiot

Jakavilla hoidetuilla potilailla on esiintynyt vakavia bakteeri-, mykobakteeri-, sieni-, virus- ja muita opportunistisia infektiota. Vakavien infektioiden kehittymisriskiä potilaille on arvioitava. Lääkärin on seurattava Jakavi-hoitoa saavia potilaita huolellisesti infektioiden oireiden ja löydösten varalta ja aloitettava asianmukainen hoito ripeästi. Jakavi-hoitoa ei saa aloittaa, ennenkuin aktiiviset vakavat infektiot ovat korjautuneet.

Tuberkuloosia on raportoitu Jakavia saaneilla potilailla. Ennen hoidon aloittamista potilaat tulee arvioida aktiivisen ja inaktiivisen (”piilevän”) tuberkuloosin varalta paikallisten suositusten mukaisesti. Arviointiin voivat kuulua sairaushistoria, mahdollinen aiempi tuberkuloosialtistus ja/tai soveltuvat tutkimukset kuten keuhkojen röntgentutkimus, tuberkuliinitesti ja/tai gammainterferonierityksen määrittäminen. Lääkäreitä muistutetaan virheellisen negatiivisen tuberkuliini-ihotestituloksen riskistä, erityisesti potilailla jotka ovat vaikeasti sairaita tai joilla on heikentynyt immuunivaste.

Hepatiitti B -viruskuorman (HBV-DNA-tiitterin) kasvua, joko alaniiniaminotransferaasi- ja aspartaattiaminotransferaasiarvojen nousun kera tai ilman sitä, on raportoitu kroonista HBV-infektiota sairastavilla, Jakavi-hoitoa saavilla potilailla. Jakavin vaikutusta virusreplikaation kroonista HBV-infektiota sairastavilla potilailla ei tunneta. Potilaita, joilla on krooninen HBV-infektio, on hoidettava ja seurattava kliinisten hoitosuositusten mukaisesti.

Vyöruusu

Lääkärin on kerrottava potilaille vyöruusun varhaisoireista ja -löydöksistä ja kerrottava heille, että hoitoon on hakeuduttava mahdollisimman varhain.

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia

Progressiivista multifokaalista leukoenkefalopatiaa (PML) on raportoitu käytettäessä Jakavia. Lääkäreiden tulee olla erityisen valppaana sellaisten PML:ään viittaavien oireiden suhteen, joita potilaat eivät välttämättä huomaa (esim. kognitiiviset, neurologiset tai psykiatriset oireet tai merkit). Potilaita on seurattava uusien tai pahenevien oireiden tai merkkien varalta. Jos näitä oireita/merkkejä havaitaan, on harkittava neurologin konsultointia sekä asianmukaisia PML-diagnoosiin liittyviä toimenpiteitä. Jos PML:ää epäillään, hoito on keskeytettävä kunnes PML on poissuljettu.

Ei-melanoomatyypiset ihosyövät

Ei-melanoomatyypisiä ihosyöpätapauksia (NMSC), mukaan lukien tyvisolu-, okasolu- ja merkelinsolukarsinooma, on raportoitu ruksolitinihoitoa saaneilla potilailla. Useimmat näistä potilaista olivat saaneet pitkäaikaista hydroksiureaahoitoa ja heillä oli jo aikaisemmin esiintynyt NMSC:tä tai premaligneja ihovaurioita. Syy-yhteyttä ruksolitiniin ei ole todettu. Säännönmukaisesti toistuvien ihotutkimusten suorittamista suositellaan potilaille, joilla on suurentunut ihosyövän riski.

Lipidiarvojen poikkeavuudet/kohoaminen

Jakavi-hoitoon on liittynyt lipidiarvojen, mukaan lukien kokonaiskolesteroli-, HDL-kolesteroli-, LDL-kolesteroli- ja triglyseridiarvojen, nousua. Lipidiarvojen seuranta ja dyslipidemian hoitoa suositellaan hoitosuositusten mukaisesti.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Jakavi-aloitusannosta on pienennettävä, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Hemodialyysihoitoa saavilla loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintapotilailla aloitusannos MF:n hoidossa perustuu trombosyyttiarvoon (ks. kohta 4.2). Myöhemmät annokset (20 mg kerta-annos tai kaksi 10 mg annosta 12 tunnin välein MF-potilailla; 10 mg kerta-annos tai kaksi 5 mg annosta 12 tunnin

välein PV-potilailla) annetaan vain hemodialyysipäivinä aina kunkin dialyysikerran jälkeen. Muiden annosmuutosten yhteydessä turvallisuutta ja tehoa on seurattava huolellisesti (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Jakavi-aloitusannosta on pienennettävä noin 50 %, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta. Muiden annosmuutosten on perustuttava lääkevalmisteen turvallisuuteen ja tehoon (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Yhteisvaikutukset

Jos Jakavia aiotaan käyttää yhdessä voimakkaan CYP3A4:n estäjän tai sekä CYP3A4- että CYP2C9-entsyymejä estävän lääkkeen (esim. flukonatsolin) kanssa, Jakavin kerta-annosta pienennetään noin 50 % ja lääke otetaan kahdesti vuorokaudessa (seurantatiheys, ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Sytoreduktiivisten hoitojen tai hematopoeettisten kasvutekijöiden ja Jakavin samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu. Tällaisten valmisteen samanaikaisen käytön turvallisuutta ja tehoa ei tunneta (ks. kohta 4.5).

Hoidon lopetusoireet

Jakavi-hoidon keskeyttämisen tai lopettamisen jälkeen MF:n oireet voivat uusiutua noin yhden viikon kuluessa. Joillakin Jakavi-hoidon lopettaneilla potilailla on esiintynyt vaikeampia tapahtumia, etenkin, jos heillä on ollut samanaikaisesti jokin akuutti sairaus. Jakavi-hoidon äkillisen lopettamisen mahdollista osuutta kyseisiin tapahtumiin ei ole selvitetty. Jos hoitoa ei tarvitse lopettaa äkillisesti, voidaan harkita Jakavi-annoksen pienentämistä vähitellen. Annoksen vähittäisen pienentämisen hyötyjä ei tosin ole osoitettu.

Apuaineet

Jakavi sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Ruksolitini poistuu elimistöstä CYP3A4:n ja CYP2C9:n katalysoiman metabolian kautta. Kyseisiä entsyymejä estävät lääkevalmisteet voivat siten lisätä potilaan altistusta ruksolitini-bille.

Ruksolitiniannoksen pienentämiseen johtavat yhteisvaikutukset

CYP3A4:n estäjät

Voimakkaat CYP3A4:n estäjät (esim. (mutta ei ainoastaan) bosepreviiri, klaritromysiini, indinaviiri, itrakonatsoli, ketokonatsoli, lopinaviiri/ritonaviiri, ritonaviiri, mibefradiili, nefatsodoni, nelfinaviiri, posakonatsoli, sakinaviiri, telapreviiri, telitromysiini, vorikonatsoli)

Terveillä henkilöillä ruksolitini-bin (10 mg kerta-annos) anto yhdessä voimakkaan CYP3A4:n estäjän (ketokonatsolin) kanssa suurensi ruksolitini-bin C_{max} -arvoa 33 % ja sen AUC-arvoa 91 % verrattuna tilanteeseen, jossa ruksolitini-bia käytettiin yksinään. Ketokonatsolin samanaikainen anto pidensi puoliintumisaikaa 3,7 tunnista 6,0 tuntiin.

Jos ruksolitini-bia käytetään yhdessä voimakkaan CYP3A4:n estäjän kanssa, ruksolitini-bin kerta-annosta pienennetään noin 50 % ja lääke otetaan kahdesti vuorokaudessa. Potilaita seurataan huolellisesti (esim. kahdesti viikossa) sytopenioiden varalta, ja annosta titrataan turvallisuuden ja tehon mukaan (ks. kohta 4.2).

Sekä CYP2C9- että CYP3A4-entsyymejä estävät lääkkeet

Annoksen pienentämistä 50 %:lla on harkittava käytettäessä lääkkeitä, jotka ovat sekä CYP2C9:n että CYP3A4:n estäjiä (esim. flukonatsoli). Ruksolitinibin samanaikaista käyttöä yli 200 mg/vrk flukonatsoliannosten kanssa on vältettävä.

Entsyymejä indusoivat aineet

CYP3A4:n indusorit [esim. (mutta ei ainoastaan) avasimibi, karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, rifabutiini, rifampiini (rifampisiini), mäkikuisma (*Hypericum perforatum*)]

Potilaita on seurattava huolellisesti, ja annosta säädettävä turvallisuuden ja tehon mukaan (ks. kohta 4.2).

Kun terveille henkilöille annettiin ruksolitinibia (50 mg kerta-annos), kun he olivat ensin käyttäneet voimakasta CYP3A4:n indusorina toimivaa rifampisiinia (600 mg vuorokausiannos 10 päivän ajan), ruksolitinibin AUC-arvo oli 70 % pienempi verrattuna tilanteeseen, jossa ruksolitinibihoitoa käytettiin yksinään. Altistus ruksolitinibin aktiivisille metaboliiteille ei muuttunut. Ruksolitinibin farmakodynaaminen aktiivisuus pysyi kaiken kaikkiaan ennallaan, mikä viittaa siihen, että CYP3A4:n induktiolla oli hyvin vähäinen vaikutus farmakodynamiikkaan. Yhteisvaikutus voi johtua suuresta ruksolitinibiannoksesta, jolloin farmakodynaamisia vaikutuksia voi esiintyä lähellä E_{max} -arvoa. On mahdollista, että yksittäisen potilaan ruksolitinibiannosta on suurennettava, jos hänelle aloitetaan hoito voimakkaalla entsyymi-induktorilla.

Muut huomioon otettavat, ruksolitinibihoitoon vaikuttavat yhteisvaikutukset

Heikot tai kohtalaiset CYP3A4:n estäjät (esim. (mutta ei ainoastaan) siprofloksasiini, erytromysiini, amprenaviiri, atatsanaviiri, diltiatseemi, simetidiini)

Terveillä henkilöillä ruksolitinibin (10 mg kerta-annos) anto yhdessä erytromysiinin kanssa (500 mg erytromysiiniä kahdesti vuorokaudessa 4 päivän ajan) suurensi ruksolitinibin C_{max} -arvoa 8 % ja sen AUC-arvoa 27 % verrattuna tilanteeseen, jossa ruksolitinibia käytettiin yksinään.

Annosmuutoksia ei suositella, kun ruksolitinibia käytetään yhdessä heikon tai kohtalaisen CYP3A4:n estäjän (esim. erytromysiinin) kanssa. Potilaita on kuitenkin seurattava huolellisesti sytopenioiden varalta, kun kohtalaisen CYP3A4:n estäjän käyttö aloitetaan.

Ruksolitinibin vaikutukset muihin lääkkeisiin

P-glykoproteiinin ja muiden kuljettajaproteiinien kuljettamat aineet

Ruksolitinibi saattaa estää P-glykoproteiinin (P-gp:n) ja rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP:n) toimintaa suolessa. Tämä voi lisätä systeemistä altistusta näiden kuljettajaproteiinien substraateille, kuten dabigatraanieteksilatille, siklosporiinille, rosuvastatiinille sekä mahdollisesti digoksiinille. Tällaisten lääkeaineiden osalta suositellaan hoidon seuranta (therapeutic drug monitoring, TDM) tai kliinistä seuranta.

On mahdollista, että P-gp:n ja BCRP:n toiminnan mahdollinen estyminen suolessa voidaan minimoida pitämällä eri lääkkeiden annon välinen aika mahdollisimman pitkänä.

Hematopoeettiset kasvutekijät

Hematopoeettisten kasvutekijöiden ja ruksolitinibin samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu. Ei tiedetä, vähentääkö ruksolitinibin aikaansaama janus-kinaasien (JAK) esto hematopoeettisten kasvutekijöiden tehoa tai vaikuttavatko hematopoeettiset kasvutekijät ruksolitinibin tehoon (ks. kohta 4.4).

Sytoreduktiiviset hoidot

Sytoreduktiivisten hoitojen ja ruksolitinibin samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu. Tällaisten yhdistelmien käytön turvallisuutta ja tehoa ei tunneta (ks. kohta 4.4).

Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä suoritetun tutkimuksen perusteella ruksolitinibi ei estä CYP3A4:n substraattina toimivan, suun kautta otetun midatsolaamin metaboliaa. Näin ollen

kasvanutta altistusta CYP3A4:n substraateille ei oleteta esiintyvän, jos niitä käytetään yhdessä ruksolitinibin kanssa. Toisen terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä suoritetun tutkimuksen perusteella ruksolitinibi ei vaikuta suun kautta otettavan, etinyyliestradiolia ja levonorgestreelia sisältävän ehkäisyvalmisteen farmakokinetiikkaan. Näin ollen samanaikaisesti käytetyn ruksolitinibin ei oleteta heikentävän edellä mainitun yhdistelmän ehkäisytehoa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja Jakavin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa on havaittu, että ruksolitinibi on alkio- ja sikiötoksinen. Teratogeenisuutta ei ole havaittu kanilla eikä rotalla. Altistusmarginaalit olivat kuitenkin pienet suhteessa suurimpaan kliinisesti käytettävään annokseen, joten tulosten sovellettavuus käyttöön ihmisillä on siten rajallinen (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta. Varmuuden vuoksi Jakavin käyttö on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisessä iässä olevat naiset / Ehkäisy

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä Jakavi-hoidon aikana. Jos raskaus alkaa Jakavi-hoidon aikana, on tehtävä potilaskohtainen riski-hyötyarvio ja potilaalle on annettava huolellista neuvontaa sikiöön mahdollisesti kohdistuvista riskeistä (ks. kohta 5.3).

Imetys

Jakavia ei saa käyttää imetyksen aikana (ks. kohta 4.3) ja imetys on siksi keskeytettävä, kun hoito aloitetaan. Ei tiedetä, erittyvätkö ruksolitinibi ja/tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Imetettävään lapseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet ruksolitinibin ja sen metaboliittien erittyvän rintamaitoon (ks. kohta 5.3).

Hedelmällisyys

Ruksolitinibin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Eläinkokeissa ei havaittu hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Jakavi ei ole sedatiivinen. Jos potilasta huimaa Jakavin ottamisen jälkeen, hänen on kuitenkin vältettävä ajamista ja koneiden käyttämistä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Turvallisuusarviointi perustuu faasin 2 ja 3 tutkimuksissa Jakavia saaneista, yhteensä 982 (MF:ää tai PV:tä sairastavista) potilaista kerättyihin tietoihin.

Myelofibroosi

Kahden avaintutkimuksen, COMFORT-I:n ja COMFORT-II:n, satunnaistetuissa vaiheissa potilaiden mediaanialtistus Jakaville oli 10,8 kuukautta (vaihteluväli: 0,3 - 23,5 kk). Pääosa potilaista (68,4 %) sai hoitoa vähintään 9 kuukauden ajan. 301 potilaasta 111 (36,9 %) potilaan lähtötason trombosyytti-arvo oli välillä 100 - 200 x 10⁹/l ja 190 (63,1 %) potilaan lähtötason trombosyytti-arvo oli > 200 x 10⁹/l.

Näissä kliinisissä tutkimuksissa hoito keskeytettiin haittatapahtumien vuoksi 11,3 %:lla potilaista, riippumatta siitä liittyikö haittatapahtuma lääkykseen vai ei.

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat trombosytopenia ja anemia.

Hematologisia haittavaikutuksia [kaikki Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) -luokituksen vaikeusasteet] olivat anemia (82,4 %), trombosytopenia (69,8 %) ja neutropenia (16,6 %).

Anemia, trombosytopenia ja neutropenia ovat annosriippuvaisia.

Kolme yleisintä ei-hematologista haittavaikutusta olivat mustelmanmuodostus (21,3 %), huimaus (15,3 %) ja päänsärky (14,0 %).

Kolme yleisintä ei-hematologista laboratorioarvojen poikkeavuutta olivat ALAT-arvon suureneminen (27,2 %), ASAT-arvon suureneminen (19,9 %) ja hyperkolesterolemia (16,9 %). MF-potilailla suoritetuissa faasin 3 tutkimuksissa ei havaittu CTCAE-luokituksen asteen 3 tai 4 hyperkolesterolemiaa, kohonneita ASAT-arvoja eikä CTCAE-luokituksen asteen 4 kohonneita ALAT-arvoja.

Pitkäaikaisturvallisuus:

Kahdesta vaiheen 3 avaintutkimuksesta saaduissa pitkäaikaisturvallisuustiedoissa arvioitiin 457 MF-potilasta, jotka saivat ruksolitinibihoitoa. Mukana oli sekä aluksi ruksolitinibiryhmään satunnaistettuja potilaita (n = 301; altistus 0,3–68,1 kk, mediaanialtistus 33,4 kk) että potilaita, jotka olivat siirtyneet vertailuhoidosta ruksolitinibihoitoon (n = 156; altistus 0,5–59,8 kk, mediaanialtistus 25,0 kk). Näissä tutkimuksissa haittatapahtumien kumulatiivinen esiintymistiheys suureni suhteessa seuranta-ajan pitenemiseen. Näiden päivitettyjen tietojen perusteella todettiin, että 27,4 % ruksolitinibihoitoa saaneista potilaista lopetti hoidon haittatapahtumien vuoksi.

Polysyttemia vera

Jakavin turvallisuutta arvioitiin 184 PV-potilaalla kahdessa avoimessa, satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa eli vaiheen 3 RESPONSE-tutkimuksessa ja vaiheen 3b RESPONSE 2 -tutkimuksessa. Alla olevassa haittavaikutusluettelossa mainitut reaktiot kuvaavat tutkimuksen satunnaistettua vaihetta (viikkoon 32 asti RESPONSE-tutkimuksessa ja viikkoon 28 asti RESPONSE 2 -tutkimuksessa), jossa altistukset ruksolitinibille ja parhaimmalle saatavilla olevalle hoidolle (BAT, Best Available Therapy) olivat yhtä suuret. Mediaanialtistus Jakaville satunnaistettujen tutkimusvaiheiden aikana oli 7,85 kuukautta (vaihteluväli 0,03–7,85 kk).

Hoidon keskeyttämisiä haittatapahtumien vuoksi todettiin 2,2 %:lla potilaista riippumatta siitä liittyikö haittatapahtuma lääkitykseen vai ei.

Hematologisia haittavaikutuksina (mitä tahansa CTCAE-luokituksen vaikeusastetta olevia) todettiin anemiaa (40,8 %) ja trombosytopeniaa (16,8 %). CTCAE-luokituksen asteen 3 ja 4 anemiaa tai trombosytopeniaa raportoitiin vastaavasti 1,1 %:lla ja 3,3 %:lla potilaista.

Kolme yleisintä ei-hematologista haittavaikutusta olivat huimaus (9,2 %), ummetus (8,7 %) ja hypertensio (6,5 %).

Kolme yleisintä ei-hematologista laboratorioarvopoikkeavuutta (mitä tahansa CTCAE-luokituksen vaikeusastetta olevia), jotka todettiin hoidon haittavaikutuksina, olivat kohonnut ASAT-arvo (26,1 %), kohonnut ALAT-arvo (22,3 %) ja hyperkolesterolemia (20,7 %). Nämä poikkeavuudet olivat kaikki CTCAE-luokituksen astetta 1 tai 2, lukuun ottamatta yhtä asteen 3 ALAT-arvon nousutapausta.

Pitkäaikaisturvallisuutta arvioitiin kahden vaiheen 3 tutkimuksen tietojen perusteella. Mukana oli tietoja potilaista, jotka oli aluksi satunnaistettu ruksolitinibihoitoon (n = 184; altistus 0,03–43,5 kk, mediaanialtistus 18,9 kk), ja potilaista, jotka saivat ruksolitinibia siirryttyään vertailuhoidosta ruksolitinibihoitoon (n = 149; altistus 0,2–33,5 kk, mediaanialtistus 12,0 kk). Altistusajan pidentyessä haittatapahtumien kumulatiivinen esiintyvyys suureni, mutta uusia turvallisuuslöydöksiä ei ilmennyt. Kun haittavaikutusten esiintyvyydet suhteutettiin altistukseen, ne olivat yleisesti ottaen verrattavissa

satunnaistettujen tutkimusten vertailevissa vaiheissa todettuihin esiintyvyyksiin.

Kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettujen haittavaikutusten luettelotaulukko

Kliinisessä tutkimusohjelmassa haittavaikutusten vaikeusaste arvioitiin CTCAE-luokituksen perusteella ja käyttäen seuraavia määritelmiä: aste 1 = lievä, aste 2 = keskivaikea, aste 3 = vaikea ja aste 4 = henkeä uhkaava.

Kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset (taulukko 1) esitetään MedDRA-elinjärjestelmäluokittain. Haittavaikutukset on luokiteltu kussakin elinjärjestelmäluokassa niiden yleisyyden mukaan yleisimmistä alkaen. Kunkin haittavaikutuksen kohdalla mainittava yleisyysluokka perustuu seuraavaan käytäntöön: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Taulukko 1 Faasin 3 tutkimuksissa (COMFORT-I, COMFORT-II, RESPONSE, RESPONSE 2) raportoitujen haittavaikutusten yleisyysluokitukset

Haittavaikutus	Yleisyysluokitus MF-potilailla	Yleisyysluokitus PV-potilailla
Infektiot		
Virtsatietulehdukset ^{a,d}	Hyvin yleinen	Yleinen
Keuhkokuume	Yleinen	-
Vyöruusu ^{a,d}	Yleinen	Yleinen
Sepsis	Yleinen	-
Tuberkuloosi ^c	Melko harvinainen	
Veri ja imukudos^{b,d}		
Anemia ^b		
CTCAE ^c -luokituksen aste 4 (< 65 g/l)	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
CTCAE ^c -luokituksen aste 3 (< 80–65 g/l)	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
Mikä tahansa CTCAE ^c -luokituksen aste	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Trombosytopenia^b		
CTCAE ^c -luokituksen aste 4 (< 25x 10 ⁹ /l)	Yleinen	Melko harvinainen
CTCAE ^c -luokituksen aste 3 (50–25 x 10 ⁹ /l)	Yleinen	Yleinen
Mikä tahansa CTCAE ^c -luokituksen aste	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Neutropenia^b		
CTCAE ^c -luokituksen aste 4 (< 0,5 x 10 ⁹ /l)	Yleinen	-
CTCAE ^c -luokituksen aste 3 (< 1,0–0,5 x 10 ⁹ /l)	Yleinen	-
Mikä tahansa CTCAE ^c -luokituksen aste	Hyvin yleinen	-

Verenvuoto (mikä tahansa verenvuoto, mukaan lukien kallonsisäiset ja ruoansulatuskanavan verenvuodot, mustelmat ja muut verenvuodot)	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Kallonsisäinen verenvuoto	Yleinen	-
Ruoansulatuskanavan verenvuoto	Yleinen	-
Mustelmat	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Muut verenvuodot (mukaan lukien nenäverenvuoto, toimenpiteiden jälkeiset verenvuodot ja verivirtsaisuus)	Yleinen	Hyvin yleinen
Aineenvaihdunta ja ravitseminen		
Painon nousu ^a	Hyvin yleinen	Yleinen
Hyperkolesterolemia ^b CTCAE ^c -luokituksen asteet 1 ja 2	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hypertriglyseridemia ^b CTCAE ^c -luokituksen aste 1	-	Hyvin yleinen
Hermosto		
Huimaus ^a	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Päänsärky ^a	Hyvin yleinen	-
Ruoansulatuselimistö		
Ilmavaivat ^a	Yleinen	-
Ummetus ^a	-	Yleinen
Maksa ja sappi		
Kohonnut ALAT-arvo ^b CTCAE ^c -luokituksen aste 3 (> 5 x - 20 x ULN)	Yleinen	Melko harvinainen
Mikä tahansa CTCAE ^c -luokituksen aste	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Kohonnut ASAT-arvo ^b Mikä tahansa CTCAE ^c -luokituksen aste	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Verisuonisto		
Hypertensio ^a	-	Hyvin yleinen
^a Esiintymistiheys perustuu hättätapahtumatietoihin. - Tutkimushenkilö, jolla on ollut tietty hättäväikutus useita kertoja, lasketaan kyseiseen hättäväikutusluokkaan vain kerran. - Hättäväikutusraportit ovat hoidon ajalta tai enintään 28 päivän ajalta hoidon päättymisen jälkeen. ^b Esiintymistiheys perustuu laboratorioarvoihin. - Tutkimushenkilö, jolla on ollut tiettyä hättäväikutusta toistuvasti, lasketaan kyseiseen hättätapahtumaluokkaan vain kerran. - Hättäväikutusraportit ovat hoidon ajalta tai enintään 28 päivän ajalta hoidon päättymisen jälkeen. ^c Common Terminology Criteria for Adverse Events -luokituksen (CTCAE) versio 3.0; aste 1 = lievä, aste 2 = keskivaikea, aste 3 = vaikea, aste 4 = henkeä uhkaava ^d Näistä hättäväikutuksista kerrotaan tekstiosassa. ^e Esiintymistiheys perustuu tietoihin kaikista ruksolitinibia kliinisissä tutkimuksissa saaneista potilaista (n=4 755)		

Hoidon lopettamisen yhteydessä MF:n oireet kuten uupumus, luukipu, kuume, kutina, yöhikoilu, oireinen splenomegalia ja painon lasku saattavat uusiutua MF-potilailla. Kliinisissä MF-tutkimuksissa MF:n kokonaisoirepistemäärä palautui vähitellen lähtötasolle 7 päivän kuluessa hoidon lopettamisesta (ks. kohta 4.4).

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Anemia

Vaiheen 3 kliinisissä MF-tutkimuksissa ensimmäisen vähintään CTCAE-astetta 2 edustavan anemian alkamiseen kulunut mediaaniaika oli 1,5 kk. Yksi potilas (0,3 %) lopetti hoidon anemian vuoksi.

Ruksolitinihoitoa saaneiden potilaiden hemoglobiiniarvon keskilasku saavutti matalimman arvonsa (noin 10 g/l alle lähtötason) 8 - 12 hoitoviikon jälkeen, minkä jälkeen arvo korjautui vähitellen uudelle vakaalle tasolle noin 5 g/l lähtötasoarvojen alapuolelle. Tätä ilmiötä todettiin riippumatta siitä, saiko potilas hoidon aikana verensiirron.

Satunnaistetussa, lumekontrolloidussa COMFORT-I-tutkimuksessa 60,6 % Jakavi-hoitoa saaneista ja 37,7 % lumehoitoa saaneista MF-potilaista sai punasolusiirtoja satunnaistetun hoidon aikana. COMFORT-II-tutkimuksessa 53,4 % Jakavi-ryhmän potilaista ja 41,1 % parhaan saatavilla olevan hoidon ryhmän potilaista sai punasolutiivistesiirtoja.

Avaintutkimusten satunnaistetuissa vaiheissa anemiaa ilmeni harvemmin PV-potilailla kuin MF-potilailla (40,8 % vs 82,4 %). PV-populaatiossa CTCAE-luokituksen asteen 3 ja 4 tapahtumia raportoitiin 2,7 %:lla potilaista vastaavan esiintyvyyden ollessa 42,56 % MF-potilailla.

Trombosytopenia

Vaiheen 3 kliinisissä MF-tutkimuksissa mahdollisen asteen 3 tai 4 trombosytopenian alkuun kulunut mediaaniaika oli noin 8 viikkoa. Trombosytopenia korjautui yleensä, kun annosta pienennettiin tai hoito keskeytettiin. Trombosyyttiarvojen korjautumiseen yli $50 \times 10^9/l$ kulunut mediaaniaika oli 14 vrk. Tutkimusten satunnaistetun vaiheen aikana trombosyyttisiirtoja annettiin 4,7 %:lle ruksolitiniiryhmän potilaista ja 4,0 %:lle vertailuryhmien potilaista. 0,7 % ruksolitiniiryhmän potilaista ja 0,9 % vertailuryhmien potilaista lopetti hoidon trombosytopenian vuoksi. Asteen 3 tai 4 trombosytopeniaa esiintyi useammin potilailla, joiden trombosyyttiarvo oli ennen ruksolitinihoidon alkua $100 - 200 \times 10^9/l$, kuin niillä, joiden trombosyyttiarvo oli $> 200 \times 10^9/l$ (esiintymistiheydet 64,2 % ja 38,5 %).

Avaintutkimusten satunnaistetuissa vaiheissa trombosytopeniaa kokeneiden potilaiden osuus oli pienempi PV-potilailla (16,8 %) kuin MF-potilailla (69,8 %). Vaikea-asteisen (eli CTCAE-luokituksen asteen 3 ja 4) trombosytopenian esiintyvyys oli alhaisempi PV-potilailla (2,7 %) kuin MF-potilailla (11,6 %).

Neutropenia

Vaiheen 3 kliinisissä MF-tutkimuksissa mahdollisen asteen 3 tai 4 neutropenian alkuun kulunut mediaaniaika oli 12 viikkoa. Tutkimusten satunnaistetun vaiheen aikana hoito keskeytettiin tai annosta pienennettiin neutropenian vuoksi 1,0 %:lla potilaista, ja 0,3 % potilaista lopetti hoidon neutropenian vuoksi.

PV-potilailla suoritetun avaintutkimuksen satunnaistetussa vaiheessa neutropeniaa raportoitiin kolmella potilaalla (1,6 %), joista toiselle kehittyi CTCAE-luokituksen asteen 4 neutropenia.

Verenvuoto

Vaiheen 3 MF-avaintutkimuksissa ilmoitettiin verenvuototapahtumia (mukaan lukien kallonsisäiset ja ruoansulatuskanavan verenvuodot, mustelmanmuodostus ja muut verenvuototapahtumat) 32,6 %:lla ruksolitiniille altistuneista potilaista ja 23,2 %:lla vertailuhoidoille altistuneista (vertailuhoitona oli lume tai paras saatavilla oleva hoito). Asteen 3 - 4 tapahtumien esiintymistiheys oli ruksolitiniiryhmässä samaa luokkaa kuin vertailuhoitoja saaneilla (4,7 % vs 3,1 %). Valtaosa potilaista, joilla ilmeni hoidon aikana verenvuototapahtumia, ilmoitti mustelmanmuodostusta

(65,3 %). Mustelmanmuodostusta ilmoitettiin ruksolitiniiryhmässä yleisemmin kuin vertailuhoitoja saaneilla (21,3 % vs 11,6 %). Kallonsisäistä verenvuotoa raportoitiin 1 %:lla ruksolitiniä saaneista potilaista ja 0,9 %:lla vertailuhoitoja saaneista. Ruoansulatuskanavan verenvuotoa raportoitiin 5,0 %:lla ruksolitiniä saaneista potilaista, kun vastaava luku vertailuhoitoja saaneilla oli 3,1 %. Muita verenvuototapahtumia (mukaan lukien nenäverenvuoto-, toimenpiteiden jälkeiset verenvuoto- ja verivirtsaisuustapahtumat) ilmoitettiin 13,3 %:lla ruksolitinihoitoa saaneista potilaista ja 10,3 %:lla vertailuhoitoja saaneista.

PV-potilailla suoritettujen vaiheen 3 tutkimusten vertailevassa vaiheessa verenvuototapahtumia (mukaan lukien kallonsisäiset ja ruoansulatuskanavan verenvuodot, mustelmat ja muut verenvuototapahtumat) raportoitiin 16,8 %:lla ruksolitinihoitoa saaneista potilaista, 15,3 %:lla parasta saatavilla olevaa hoitoa saaneista RESPONSE-tutkimuksen potilaista ja 12,0 %:lla parasta saatavilla olevaa hoitoa saaneista RESPONSE 2 -tutkimuksen potilaista. Mustelmia raportoitiin 10,3 %:lla ruksolitinihoitoa saaneista potilaista, 8,1 %:lla parasta saatavilla olevaa hoitoa saaneista RESPONSE-tutkimuksen potilaista ja 2,7 %:lla parasta saatavilla olevaa hoitoa saaneista RESPONSE 2 -tutkimuksen potilaista. Kallonsisäistä verenvuotoa tai ruoansulatuskanavan verenvuototapahtumia ei raportoitu lainkaan ruksolitinihoitoa saaneilla potilailla. Yksi ruksolitinihoitoa saanut potilas koki asteen 3 verenvuototapahtuman (toimenpiteen jälkeinen verenvuoto); yhtäkään asteen 4 verenvuototapahtumaa ei raportoitu. Muita verenvuototapahtumia (mukaan lukien esim. nenäverenvuodot, toimenpiteiden jälkeiset verenvuodot, ikenien verenvuodot) raportoitiin 8,7 %:lla ruksolitinihoitoa saaneista potilaista, 6,3 %:lla parasta saatavilla olevaa hoitoa saaneista RESPONSE-tutkimuksen potilaista ja 6,7 %:lla parasta saatavilla olevaa hoitoa saaneista RESPONSE 2 -tutkimuksen potilaista.

Infektiot

MF:n vaiheen 3 avaintutkimuksissa ilmoitettiin asteen 3 tai 4 virtsatieinfektioita 1,0 %:lla potilaista, vyöruusua 4,3 %:lla ja tuberkuloosia 1,0 %:lla. Vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa sepsistä ilmoitettiin 3,0 %:lla potilaista. Ruksolitinihoitoa saaneiden potilaiden pidennetyn seurantajakson aikana ei nähty viitteitä siitä, että sepsiksen esiintyvyys lisääntyisi ajan kuluessa.

Avaintutkimuksen satunnaistetussa vaiheessa PV-potilailla raportoitiin yksi (0,5 %) CTCAE-luokituksen asteen 3, mutta ei ainuttakaan asteen 4 virtsatieinfektioita. Vyöruusun esiintyvyys oli samankaltainen PV-potilailla (4,3 %) kuin MF-potilailla (4,0 %). PV-potilailla raportoitiin yksi CTCAE-luokituksen asteen 3 postherpeettinen neuralgia -tapaus.

Systolisen verenpaineen nousu

Vaiheen 3 kliinisissä MF-avaintutkimuksissa todettiin ainakin yhden tutkimuskäynnin yhteydessä systolisen verenpaineen ≥ 20 mmHg:n nousu lähtötasoon nähden 31,5 %:lla potilaista, verrattuna 19,5 %:iin vertailuhoitoa saaneista potilaista. COMFORT-I -tutkimuksessa (MF-potilailla) systolisen verenpaineen keskimääräinen muutos lähtötasosta oli 0 - 2 mmHg:n nousu ruksolitiniiryhmässä vs 2 - 5 mmHg:n lasku lumelääkeryhmässä. Tutkimuksessa COMFORT-II keskiarvot ruksolitinihoitoa saaneiden ja vertailuhoitoa saaneiden MF-potilasryhmien osalta eivät juurikaan eronneet toisistaan.

PV-potilailla suoritettujen avaintutkimuksen satunnaistetussa vaiheessa systolinen verenpaine nousi ruksolitinihoitoa saaneissa keskimäärin 0,65 mmHg ja laski BAT-haarassa keskimäärin 2 mmHg.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Jakavin yliannokselle ei tunneta vastalääkettä. Akuutti siedettävyyden on ollut hyväksyttävää enintään 200 mg kerta-annoksilla. Suositusannoksia suurempien annosten toistuvaan antoon liittyy myelosuppression lisääntymistä, mm. leukopeniaa, anemiaa ja trombosytopeniaa. Potilaalle annetaan asianmukaista elintoimintoja tukevaa hoitoa.

Hemodialyysi ei todennäköisesti tehosta ruksolitinibin eliminaatiota.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01XE18

Vaikutusmekanismi

Ruksolitinibi on Janus- eli JAK-kinaasien JAK1 ja JAK2 selektiivinen estäjä (IC_{50} -pitoisuus JAK1-entsyymin kohdalla 3,3 nM ja JAK2-entsyymin kohdalla 2,8 nM). Nämä kinaasit välittävät useiden hematopoeesin ja immuunitoiminnan kannalta keskeisten sytokiiniin ja kasvutekijöiden signalointia.

MF ja PV ovat pahanlaatuisia myeloproliferatiivisia tauteja, joiden tiedetään olevan yhteydessä JAK1- ja JAK2-signaloinnin säätelyhäiriöön. Säätelyhäiriön oletetaan perustuvan mm. suuriin kiertäviin sytokiinipitoisuuksiin, jotka aktivoivat JAK-STAT-reittiä, aktivoiviin gain-of-function-mutaatioihin (esim. JAK2V617F) ja negatiivisten säätelymekanismien vaimentumiseen. MF-potilailla todetaan JAK-signaloinnin säätelyhäiriötä JAK2V617F-mutaatiostatuksesta riippumatta. JAK2:sta aktivoivia mutaatioita (V617F- tai eksoni 12 -mutaatiot) ilmenee > 95 %:lla PV-potilaista.

Ruksolitinibi estää JAK-STAT-signalointia ja solujen proliferaatiota verisyöpien sytokiiniinriippuvaisissa solumalleissa ja Ba/F3-soluissa, joista mutatoituneen JAK2V617F-proteiinin ilmentyminen on tehnyt sytokiineista riippumattomia. Sen IC_{50} -pitoisuus on 80 - 320 nM.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Ruksolitinibi estää sytokiiniin indusoimaa STAT3-fosforylaatiota terveiden henkilöiden, MF-potilaiden ja PV-potilaiden kokoveressä. Ruksolitinibin STAT3-fosforylaatioon kohdistuva estovaikutus oli suurimmillaan 2 tunnin kuluttua annostelusta ja palautui 8 tuntiin mennessä lähes lähtötasoarvoihin sekä terveillä henkilöillä että MF-potilailla. Tämä viittaa siihen, että sen paremmin kanta-aine kuin aktiiviset metaboliititkaan eivät kumuloidu elimistöön.

MF-potilailla todettiin, että yleisoireisiin liittyvien tulehdusmerkkiaineiden (esim. $TNF\alpha$, IL-6 ja CRP) kohonneet lähtötasoarvot pienenevät ruksolitinibihoidon jälkeen. Potilaiden MF ei muuttunut ajan mittaan resistentiksi ruksolitinibihoidon farmakodynaamisille vaikutuksille. Myös PV-potilailla esiintyi kohonneita tulehdusmerkkiaineiden lähtötasoarvoja, jotka pienenevät ruksolitinibihoidon myötä.

Terveiden henkilöiden tarkassa QT-aikatutkimuksessa ei havaittu viitteitä siitä, että ruksolitinibi olisi pidentänyt QT-/QT_c-aikaa, kun sitä annettiin enintään hoitotasoa suurempina 200 mg:n kerta-annoksina. Tämä viittaa siihen, että ruksolitinibi ei vaikuta sydämen repolarisaatioon.

Kliininen teho ja turvallisuus

Myelofibroosi

MF-potilailla (primaarinen MF tai polysytemia veran tai essentiaalisen trombositopenian jälkeinen MF) tehtiin kaksi satunnaistettua vaiheen 3 tutkimusta (COMFORT-I ja COMFORT-II). Molempien tutkimusten potilailla oli palpituva splenomegalia (perna vähintään 5 cm kylkikaaren alapuolella), ja he kuuluivat IWG-työryhmän (International Working Group) konsensuskriteerien mukaan riskiluokkaan keskikorkea-2 tai suuren riskin luokkaan. Jakavi-hoidon aloitusannos perustui trombositotiarvoon.

COMFORT-I oli kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, lumekontrolloitu tutkimus, johon osallistuneilla 309 potilaalla oli hoitoresistentti tauti tai saatavilla olevat hoidot eivät soveltuneet heille. Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli niiden tutkimushenkilöiden osuus, joilla pernan tilavuus oli viikolla 24 tehdyssä magneetti- (MRI) tai tietokonetomografia (TT) -kuvauksessa ≥ 35 % lähtötasoarvoa pienempi.

Toissijaisia päätetapahtumia olivat aika, jonka pernan tilavuus pysyi ≥ 35 % lähtötasoarvoa pienempänä; niiden potilaiden osuus, joiden muokatulla MFSAF-päiväkirjalla (MF Symptom Assessment Form, versio 2.0) mitatut kokonaisorepisteet pienenevät viikkoon 24 mennessä ≥ 50 % lähtötasoarvoista; kokonaisorepisteiden muutos lähtötasosta viikkoon 24 mennessä; ja kokonaisuudessaan.

COMFORT-II oli avoin, satunnaistettu tutkimus, johon osallistui 219 potilasta. Heidät satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko ruksolitinibihoitoa tai parasta saatavilla olevaa hoitoa. Parhaan saatavilla olevan hoidon ryhmässä 47 % potilaista sai hydroksiureaa ja 16 % glukokortikoideja. Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli niiden tutkimushenkilöiden osuus, joilla pernan tilavuus oli viikolla 48 tehdyssä magneetti- tai TT-kuvauksessa ≥ 35 % lähtötasoarvoa pienempi.

Toissijaisiin päätetapahtumiin kuuluivat niiden potilaiden osuus, joilla pernan tilavuus viikolla 24 oli ≥ 35 % lähtötasoarvoa pienempi sekä aika, jonka pernan tilavuus pysyi ≥ 35 % lähtötasoarvoja pienempänä.

COMFORT-I- ja COMFORT-II-tutkimusten eri hoitoryhmien potilaat olivat verrattavissa lähtötilanteen demografisten tietojen ja tautipiirteiden suhteen.

Taulukko 2 Potilaat, joiden pernan tilavuus pieneni ≥ 35 % lähtötasoarvosta viikkoon 24 mennessä COMFORT-I-tutkimuksessa ja viikkoon 48 mennessä COMFORT-II-tutkimuksessa (hoitoaikomuspopulaatio [ITT]; % potilaista)

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Jakavi (N=155)	Lume (N=153)	Jakavi (N=144)	Paras saatavilla oleva hoito (N=72)
Ajankohta	Viikko 24		Viikko 48	
Potilaat, joiden pernan tilavuus pieneni ≥ 35 %; lukumäärä (%)	65 (41,9)	1 (0,7)	41 (28,5)	0
95 % luottamusvälit	34,1 - 50,1	0 - 3,6	21,3 - 36,6	0,0 - 5,0
p-arvo	< 0,0001		< 0,0001	

Jakavi-ryhmässä oli merkitsevästi yleisempää, että pernan tilavuus pieneni ≥ 35 % lähtötasoarvosta (taulukko 2). Ero ei riippunut siitä, oliko potilaalla JAK2V617F-mutaatiota tai mikä taudin alatyypin oli kyseessä (primaarinen MF tai polysytemia veran tai essentiaalisen trombositopenian jälkeinen MF).

Taulukko 3 Sellaisten potilaiden prosentuaaliset osuudet, joiden pernan tilavuus pieneni ≥ 35 %, jaoteltuina potilaiden JAK-mutaatioluokituksen mukaan (turvallisuuspopulaatio)

	COMFORT-I				COMFORT-II			
	Jakavi		Lume		Jakavi		Paras saatavilla oleva hoito	
JAK-mutaatio-tilanne	Positiiviset (N = 113) n (%)	Negatiiviset (N = 40) n (%)	Positiiviset (N = 121) n (%)	Negatiiviset (N = 27) n (%)	Positiiviset (N = 110) n (%)	Negatiiviset (N = 35) n (%)	Positiiviset (N = 49) n (%)	Negatiiviset (N = 20) n (%)
Potilaat, joiden pernan tilavuus pieneni ≥ 35 %; lukumäärä (%)	54 (47,8)	11 (27,5)	1 (0,8)	0	36 (32,7)	5 (14,3)	0	0
Ajankohta	24 viikon jälkeen				48 viikon jälkeen			

Todennäköisyys pernavasteen säilymiseksi (≥ 35 % pienentyminen) vähintään 24 viikon ajan Jakavi-hoidolla oli 89 % COMFORT-I-tutkimuksessa ja 87 % COMFORT-II-tutkimuksessa. 52 %:lla pernavaste säilyi vähintään 48 viikon ajan COMFORT-II-tutkimuksessa.

COMFORT-I-tutkimuksessa 45,9 % Jakavi-ryhmään kuuluneista potilaista saavutti ≥ 50 % MFSAF-päiväkirjalla (Myelofibrosis Symptom Assessment Form, versio 2.0) mitattujen kokonaisorepisteiden pienentymisen suhteessa lähtötasoon viikkoon 24 mennessä. Vastaava osuus lumelääkeryhmässä oli 5,3 % ($p < 0,0001$ khiin neliötestillä). Keskimääräinen muutos kokonaisterveydentilassa viikolla 24 (mitattu EORTC QLQ-C30 -kyselyn avulla) oli +12,3 Jakavi-ryhmässä ja -3,4 lumelääkeryhmässä ($p < 0,0001$).

COMFORT-I-tutkimuksessa kuolleisuusluku 34,3 kuukauden mediaaniseuranta-ajan jälkeen oli ruksolitinihoitoon satunnaistettujen potilaiden keskuudessa 27,1 %. Vastaava luku lumelääkeryhmässä oli 35,1 % (riskisuhde HR: 0,687; 95 %:n luottamusväli: 0,459 - 1,029; $p = 0,0668$).

COMFORT-I-tutkimuksessa todettiin 61,7 kuukauden mediaaniseuranta-ajan jälkeen, että ruksolitinihoitoon satunnaistettujen potilaiden kuolleisuusluku oli 44,5 % (69 potilasta 155:stä) ja lumelääkehoitoon satunnaistettujen kuolleisuusluku 53,2 % (82 potilasta 154:stä). Ruksolitini-ryhmässä kuoleman riski oli 31 % pienempi kuin lumelääkeryhmässä (riskisuhde HR 0,69; 95 %:n luottamusväli 0,50 - 0,96; $p=0,025$).

COMFORT-II-tutkimuksessa kuolleisuusluku 34,7 kuukauden mediaaniseuranta-ajan jälkeen oli ruksolitinihoitoon satunnaistettujen potilaiden keskuudessa 19,9 %. Vastaava luku parasta saatavilla olevaa hoitoa (BAT) saaneiden ryhmään satunnaistettujen potilaiden keskuudessa oli 30,1 % (riskisuhde HR: 0,48; 95 %:n luottamusväli: 0,28 - 0,85; $p = 0,009$). Molemmissa tutkimuksissa todettu pienempi kuolleisuus ruksolitinihoitoa saaneiden ryhmässä oli pääasiassa seurausta polysytemia veran jälkeistä myelofibroosia ja essentiellin trombosytoosin jälkeistä myelofibroosia sairastavien potilaiden alaryhmistä saaduista tuloksista.

COMFORT-II-tutkimuksessa todettiin 55,9 kuukauden mediaaniseuranta-ajan jälkeen, että ruksolitinihoitoon satunnaistettujen potilaiden kuolleisuusluku oli 40,4 % (59 potilasta 146:sta) ja parhaan saatavilla olevan hoidon ryhmään satunnaistettujen kuolleisuusluku 47,9 % (35 potilasta 73:sta). Ruksolitini-ryhmässä kuoleman riski oli 33 % pienempi kuin parhaan saatavilla olevan hoidon ryhmässä (riskisuhde HR 0,67; 95 %:n luottamusväli 0,44 - 1,02; $p = 0,062$).

Polysytomia vera

Satunnaistettu, avoin, aktiivikontrolloitu faasin 3 tutkimus (RESPONSE) suoritettiin 222 PV-potilaalla, jotka olivat Euroopan leukemiaverkoston (European LeukemiaNet, ELN) kansainvälisen työryhmän julkaisemien kriteerien perusteella resistenttejä hydroksiureahoidolle tai eivät sietäneet hydroksiureaa. Näistä 110 potilasta satunnaistettiin tutkimuksen ruksolitinibihaaraan ja 112 potilasta BAT-haaraan. Jakavi-valmisteen aloitusannos oli 10 mg kahdesti vuorokaudessa. Annoksia säädettiin tämän jälkeen yksilöllisesti potilaiden sietokyvyn ja lääkkeen tehon mukaan siten, että enimmäisannos oli 25 mg kahdesti vuorokaudessa. Tutkija valitsi BAT-hoidon potilaskohtaisesti. Vaihtoehtoihin kuuluivat hydroksiurea (59,5 %), interferoni/pegyloitu interferoni (11,7 %), anagrelidi (7,2 %), pipobromaani (1,8 %) sekä seuranta (15,3 %).

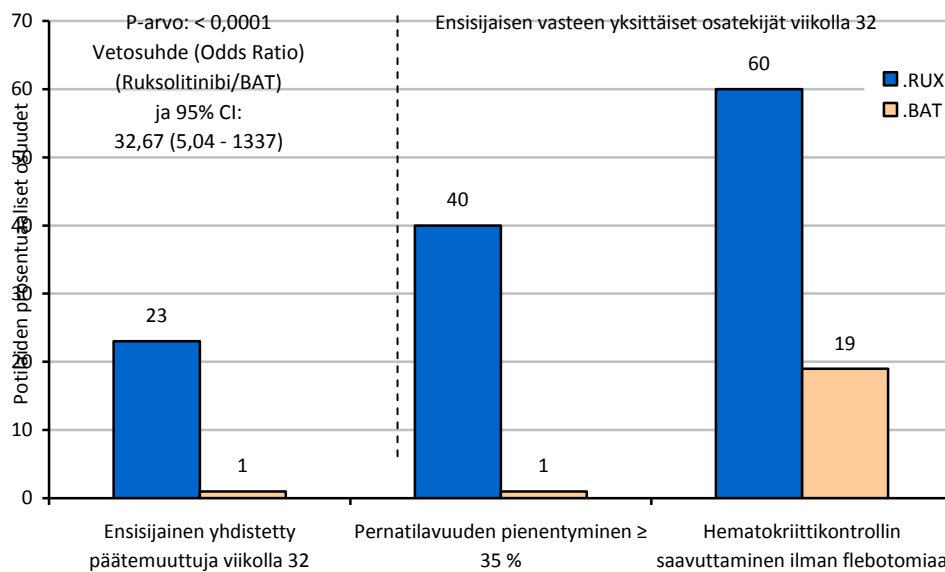
Lähtötason demografia ja tautiominaisuudet olivat toisiinsa verrannolliset molemmissa hoitohaaroissa. Osallistujien mediaani-ikä oli 60 vuotta (vaihteluväli: 33 - 90 vuotta). Ruksolitinibiryhmään kuuluvien potilaiden PV-diagnoosista oli keskimäärin (mediaani) kulunut 8,2 vuotta ja he olivat aiemmin saaneet hydroksiureaa keskimäärin (mediaani) noin 3 vuoden ajan. Useimmat potilaat (> 80 %) olivat läpikäyneet ainakin kaksi flebotomiaa viimeksi kuluneiden 24 viikon aikana ennen seulontaa. Vertailevaa tietoa pitkäaikaiseloajamisesta ja tautikomplikaatioiden ilmaantuvuudesta ei ole.

Ensisijainen yhdistetty päätemuuttuja oli sellaisten potilaiden osuus, jotka saavuttivat sekä flebotomiakelpoisuuden puuttumisen (hematokriitin, eli HCT-kontrollin saavuttaminen) että pernatilavuuden ≥ 35 % pienenemisen lähtötasosta viikkoon 32 mennessä. Flebotomiakelpoisuus määriteltiin vahvistettuna > 45 % hematokriittiarvona, eli ainakin 3 prosenttiyksikköä lähtötasoa korkeampana HCT-arvona tai > 48 % HCT-arvona, riippuen siitä, kumpi näistä oli alhaisempi. Tärkeimpiin toissijaisiin päätemuuttujiin kuuluivat sellaisten potilaiden osuus, jotka saavuttivat ensisijaisen päätemuuttujan ja joilla tauti ei ollut edennyt viikkoon 48 mennessä, sekä sellaisten potilaiden osuus, jotka olivat saavuttaneet täydellisen hematologisen remission viikolla 32.

Tutkimuksessa saavutettiin ensisijaiset tavoitteet, ja suurempi osuus Jakavi-valmistetta saaneista potilaista saavutti yhdistetyn ensisijaisen päätemuuttujan sekä sen jokaisen osakomponentin verrattuna vertailuhoitoon. Merkittävästi useampi Jakavi-hoitoa saanut potilas (23 %) saavutti ensisijaisen vasteen ($p < 0,001$) verrattuna BAT-hoitoa saaneisiin potilaisiin (0,9 %). Hematokriittikontrolli saavutettiin 60 %:lla Jakavia saaneista potilaista verrattuna 18,8 %:iin BAT-hoitohaaran potilaista. Pernatilavuuden pieneneminen ≥ 35 % saavutettiin puolestaan 40 %:lla Jakavi-haaran potilaista ja 0,9 %:lla BAT-hoitoa saaneista potilaista (Kuvaaja 1).

Tutkimuksessa saavutettiin myös molemmat tärkeimmät sekundaariset päätemuuttajat. Täydellisen hematologisen remission saavuttaneiden potilaiden osuudet olivat 23,6 % Jakavi-haarassa ja 8,0 % BAT-haarassa ($p = 0,0013$) ja sellaisten potilaiden osuudet, jotka olivat saavuttaneet vakaan primaarivasteen viikolla 48, olivat 20 % Jakavin osalta ja 0,9 % BAT-hoidon osalta ($p < 0,0001$).

Kuvaaja 1 Primaarisen päätemuuttujan ja sen osakomponenttien saavuttaneiden potilaiden osuudet viikolla 32.



Potilaiden oirekuormaa arvioitiin elektroniseen potilaspäiväkirjaan tehtyjen merkintöjen (14 kysymystä) perusteella laskettujen MPN-SAF-kokonaispisteiden (TSS) avulla. Viikolla 32 ruksolitiniibihoitoa saaneista potilaista 49 % saavutti ≥ 50 % TSS-14-pisteiden alenemisen ja 64 % ≥ 50 % TSS-5-pisteiden alenemisen verrattuna vain 5 %:iin ja 11 %:iin BAT-hoitoa saaneista potilaista.

Tuntemukset hoidosta saatavasta hyödystä mitattiin Patient Global Impression of Change (PGIC) – kyselyn avulla. 66 % ruksolitiniibihoitoa saaneista ja 19 % BAT-hoitoa saaneista potilaista ilmoitti tilanteensa kohentumisesta jo niinkin varhain kuin neljän viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Ruksolitiniibia saaneiden ryhmässä hoidosta saatavan hyödyn tuntemukset olivat lisäksi kasvaneet enemmän kuin BAT-ryhmässä viikolla 32 (78 % vs 33 %).

RESPONSE-tutkimuksen tiedoista tehtiin lisäanalyysyjä, joilla arvioitiin vasteen säilymistä viikolla 80 vain Jakavi-ryhmässä. Tässä ryhmässä 83 % potilaista jatkoi edelleen hoitoa tiedonkeruun katkaisuhetkellä viikolla 80. Potilaista, jotka saavuttivat primaarisen vasteen viikolla 32, 80 %:n vaste säilyi vähintään 48 viikkoa ensimmäisen vasteen jälkeen.

Toiseen satunnaistettuun, avoimeen, aktiivikontrolloituun vaiheen 3b tutkimukseen (RESPONSE 2) osallistui 149 PV-potilasta, jotka olivat resistenttejä hydroksiureahoidolle tai eivät sietäneet sitä mutta joilla ei ollut palpoituvaa splenomegaliaa. Ensisijainen päätetapahtuma määriteltiin niiden potilaiden osuudeksi, jotka saavuttivat HCT-kontrollin (ei flebotomiakelpoisuutta) viikolla 28, ja se saavutettiin (62,2 % Jakavi-ryhmässä ja 18,7 % BAT-ryhmässä). Tärkein toissijainen päätetapahtuma määriteltiin niiden potilaiden osuudeksi, jotka saavuttivat täydellisen hematologisen remission viikolla 28; tämäkin päätetapahtuma saavutettiin (23,0 % Jakavi-ryhmässä ja 5,3 % BAT-ryhmässä).

Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Jakavin käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien MF:n ja PV:n hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Ruksolitinibi kuuluu biofarmaseuttisen BCS-luokituksen luokkaan 1. Sen läpäisevyys ja liukoisuus ovat suuret ja jakaantuminen nopeaa. Kliinisissä tutkimuksissa suun kautta otettu ruksolitinibi imeytyy nopeasti, ja maksimipitoisuudet plasmassa (C_{\max}) saavutetaan noin 1 tunnin kuluttua annoksesta. Ihmisillä tehdyn massatasapainotutkimuksen perusteella suun kautta otettu ruksolitinibi imeytyy vähintään 95-prosenttisesti joko kanta-aineena tai ensikierron metabolian aikana muodostuvina metaboliitteina. Ruksolitinibin C_{\max} -keskiarvo ja kokonaisaltistuksen (AUC) keskiarvo suurenevät suhteessa annokseen 5 - 200 mg C_{\max} -annoksilla. Ruksolitinibin farmakokinetiikka ei muuttunut kliinisesti merkittävässä määrin, kun lääke otettiin runsasrasvaisen aterian yhteydessä. C_{\max} -keskiarvo pieneni kohtalaisesti (24 %), kun taas AUC-keskiarvo pysyi lähes ennallaan (4 % suurenema), kun lääke otettiin runsasrasvaisen aterian yhteydessä.

Jakautuminen

MF- ja PV-potilailla keskimääräinen jakautumistilavuus vakaassa tilassa on noin 75 litraa. Kliinisesti relevantteina pitoisuuksina ruksolitinibi sitoutuu noin 97-prosenttisesti plasman proteiineihin, lähinnä albumiiniin, *in vitro*. Rotilla tehdyssä koko kehon autoradiografiatutkimuksessa todettiin, että ruksolitinibi ei läpäise veri-aivoestettä.

Biotransformaatio

Ruksolitinibi metaboloituu pääosin CYP3A4:n kautta (> 50 %). Lisäksi metaboliaan osallistuu CYP2C9. Ihmisen plasmassa esiintyy eniten kanta-ainetta, jota on noin 60 % verenkierron lääkeperäisestä materiaalista. Plasmassa esiintyy kahta merkittävää aktiivista metaboliittia, joiden AUC-arvot olivat 25 % ja 11 % kanta-aineen AUC-arvosta. Näiden metaboliittien JAK-kinaasiin kohdistuva farmakologinen aktiivisuus on 1/2 - 1/5 kanta-aineen vastaavasta aktiivisuudesta. Kaikki aktiiviset metaboliitit aiheuttavat yhdessä 18 % ruksolitinibin kokonaisfarmakodynamiikasta. *In vitro* -tutkimusten perusteella kliinisesti relevantit ruksolitinibipitoisuudet eivät estä CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6-entsyymejä eikä CYP3A4:ää, eivätkä aikaansaa voimakasta CYP1A2-, CYP2B6- tai CYP3A4-induktiota. *In vitro* -tiedot viittaavat siihen, että ruksolitinibi saattaa estää P-gp:tä ja BCRP:tä.

Eliminaatio

Ruksolitinibi eliminoituu lähinnä metaboloitumalla. Ruksolitinibin eliminaation puoliintumisajan keskiarvo on noin 3 tuntia. Kun terveille aikuisille annettiin kerta-annos [^{14}C]-leimattua ruksolitinibia suun kautta, aine eliminoitui lähinnä metaboloitumalla. 74 % radioaktiivisuudesta erittyi virtsaan ja 22 % ulosteeseen. Alle 1 % erittyneestä kokonaisradioaktiivisuudesta erittyi muuttumattoman kanta-aineen muodossa.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Sekä kerta-annostutkimuksissa että toistuvaisannostutkimuksissa todettiin lineaarisuus suhteessa annokseen.

Eriyisryhmät

Iän, sukupuolen tai etnisen taustan vaikutus

Terveillä henkilöillä suoritettujen tutkimusten perusteella sukupuolen ja etnisen taustan ei todettu vaikuttavan olennaisesti ruksolitinibin farmakokinetiikkaan. MF-potilailla tehdyssä populaatiofarmakokinetiikan tutkimuksessa ei todettu ilmeistä yhteyttä peroraalisen puhdistuman ja iän tai etnisen taustan välillä. Ennustettu peroraalinen puhdistuma oli naisilla 17,7 l/h ja miehillä 22,1 l/h. Yksilöllinen vaihtelu MF-potilailla oli 39 %. PV-potilailla puhdistuma oli 12,7 l/h. Yksilöllinen vaihtelu oli 42 % eikä selkeää suhdetta oraalisen puhdistuman ja sukupuolen, potilaan iän

tai rodun välillä havaittu PV-potilailla suoritetun populaatiofarmakokineettisen arvioinnin perusteella.

Pediatriset potilaat

Jakavi-valmisteen turvallisuutta ja vaikuttavuutta lasten hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 5.1, ”Pediatriset potilaat”).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten toimintaa arvioitiin sekä MDRD:n (Modification of Diet in Renal Disease) että virtsaan erittyvän kreatiniinin avulla. 25 mg ruksolitinibikerta-annoksen jälkeen ruksolitinibialtistus oli eriasteista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla samaa luokkaa kuin henkilöillä, joiden munuaistoiminta oli normaali. Ruksolitinibin metaboliittien AUC-arvoilla plasmassa oli kuitenkin taipumus suurentua munuaisten vajaatoiminnan vaikeutuessa, ja ne suurenvat eniten henkilöillä, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta. Ei tiedetä, onko lisääntyneellä metaboliittialtistuksella merkitystä lääkehoidon turvallisuuden kannalta. Annoksen muuttaminen on suositeltavaa, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta ja loppuvaiheen munuaissairaus (ks. kohta 4.2). Ainoastaan dialyysipäivinä tapahtuva annostus vähentää altistumista metaboliiteille, mutta myös farmakodynaamista vaikutusta etenkin dialyysikertojen välisinä päivinä.

Maksan vajaatoiminta

25 mg ruksolitinibikerta-annoksen jälkeen ruksolitinibin AUC-keskiarvo suureni eriasteista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 87 % (lievä vajaatoiminta), 28 % (keskivaikea vajaatoiminta) ja 65 % (vaikea vajaatoiminta) verrattuna henkilöihin, joiden maksan toiminta oli normaali. AUC-arvon ja Child–Pugh-pisteillä mitatun maksan vajaatoiminnan asteen välillä ei ollut selvää yhteyttä. Terminaalinen eliminaation puoliintumisaika oli maksan vajaatoimintapotilailla pidempi kuin terveillä verrokeilla (4,1 - 5,0 h ja 2,8 h). On suositeltavaa pienentää annosta noin 50 %, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ruksolitinibia on arvioitu farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja lisääntymistoksisuutta koskevista tutkimuksista ja yhdessä karsinogeenisuustutkimuksessa. Toistuvaisannostutkimuksissa ruksolitinibin farmakologisen vaikutuksen kohde-elimiä ovat luuydin, ääreisveri ja imukudos. Koirilla havaittiin infektoita, joihin liittyi yleensä immunosuppressiota. Koiralla tehdyssä telemetriatutkimuksessa todettiin verenpaineen haitallista laskua ja sykkeen nopeutumista, ja hengitystutkimuksessa rotalla havaittiin hengityksen minuuttitilavuuden haitallista pienenemistä. (Vapaan lääkeaineen C_{max} -arvoihin perustuvat) haitattoman pitoisuuden raja-arvot olivat koiratutkimuksissa 15,7 kertaa ja rottatutkimuksissa 10,4 kertaa suuremmat kuin ihmisen suurimmat suositusannokset (25 mg kahdesti vuorokaudessa). Ruksolitinibin neurofarmakologisten vaikutusten arvioinnissa ei havaittu mitään vaikutuksia.

Eläintutkimuksissa ruksolitinibi pienensi sikiöpainoa ja lisäsi jo kiinnittyneiden alkioiden menetystä. Teratogeenisuudesta ei havaittu minkäänlaisia merkkejä rotilla eikä kaneilla. Altistusmarginaalit olivat kuitenkin pienet suurimpaan kliinisesti käytettävään annokseen, joten tulosten sovellettavuus käyttöön ihmisillä on siten rajallinen. Hedelmällisyyteen kohdistuvaa vaikutusta ei havaittu. Pre- ja postnataalista kehitystä koskeneessa tutkimuksessa havaittiin, että tiineyden kesto piteni hieman, implantaatiokehityksen määrä väheni ja syntyneiden poikasten määrä väheni. Poikasilta havaittiin alentunutta alkupainon keskiarvoa ja lyhytaikaista keskipainon nousun hidastumista. Ruksolitinibi ja/tai sen metaboliitit erittyivät imettävien rottien maitoon pitoisuuksina, jotka olivat 13 kertaa emon plasman lääkepitoisuuksia suuremmat. Ruksolitinibi ei ollut mutageeninen eikä klastogeeninen. Ruksolitinibi ei ollut karsinogeeninen siirtogeenisessä Tg.rasH2-hiirimallissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa
Magnesiumstearaatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Povidoni K30
Hydroksipropyyliselluloosa, 300–600 cps
Laktoosimonohydraatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PCTFE/alumiini-läpipainopakkaukset, joissa 14 tai 56 tablettia tai monipakkaukset, joissa 168 (kolme 56 tabletin pakkausta) tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja tai -tyyppejä ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

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

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

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23. elokuuta 2012
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24. huhtikuuta 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksa

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä.
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehoa mittaava tutkimus pitkäaikaisen ruksolitinibialtistuksen teho- ja turvallisuustietojen saamiseksi, mukaan lukien (myöhäinen) vasteen saavuttaminen, (erilaisten) vasteiden kesto sekä haittatapahtumien ilmaantuvuus mukaan lukien hematologiset muutokset ja uudet maligniteetit tutkimuksesta B2301.	Tutkimuksen loppuraportti: joulukuu 2019

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSIKKÖPAKKAUKSEN KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jakavi 5 mg tabletti
ruksolitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 5 mg ruksolitinibia (fosfaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti

14 tablettia
56 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Jakavi 5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jakavi 5 mg tabletti
ruksolitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 5 mg ruksolitinibia (fosfaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti

Monipakkaus: 168 (kolme 56 tabletin pakkausta) tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/773/006 168 tablettia (3 x 56)

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Jakavi 5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN VÄLIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jakavi 5 mg tabletti
ruksolitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 5 mg ruksolitinibia (fosfaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti

56 tablettia. Monipakkauksen osa. Ei erikseen myytäväksi.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/773/006 168 tablettia (3 x 56)

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Jakavi 5 mg

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jakavi 5 mg tabletti
ruksolitiniibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Maanantai
Tiistai
Keskiviikko
Torstai
Perjantai
Lauantai
Sunnuntai



ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSIKÖPAKKAUKSEN KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jakavi 10 mg tabletti
ruksolitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 10 mg ruksolitinibia (fosfaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti

14 tablettia
56 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Jakavi 10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jakavi 10 mg tabletti
ruksolitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 10 mg ruksolitinibia (fosfaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti

Monipakkaus: 168 (kolme 56 tabletin pakkausta) tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/773/016 168 tablettia (3 x 56)

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Jakavi 10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN VÄLIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jakavi 10 mg tabletti
ruksolitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 10 mg ruksolitinibia (fosfaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti

56 tablettia. Monipakkauksen osa. Ei erikseen myytäväksi.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/773/016 168 tablettia (3 x 56)

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Jakavi 10 mg

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jakavi 10 mg tabletti
ruksolitinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Maanantai
Tiistai
Keskiviikko
Torstai
Perjantai
Lauantai
Sunnuntai



ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSIKKÖPAKKAUKSEN KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jakavi 15 mg tabletti
ruksolitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 15 mg ruksolitinibia (fosfaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti

14 tablettia
56 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Jakavi 15 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jakavi 15 mg tabletti
ruksolitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 15 mg ruksolitinibia (fosfaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti

Monipakkaus: 168 (kolme 56 tabletin pakkausta) tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/773/009 168 tablettia (3 x 56)

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Jakavi 15 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN VÄLIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jakavi 15 mg tabletti
ruksolitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 15 mg ruksolitinibia (fosfaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti

56 tablettia. Monipakkauksen osa. Ei erikseen myytäväksi.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/773/009 168 tablettia (3 x 56)

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Jakavi 15 mg

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jakavi 15 mg tabletti
ruksolitinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Maanantai
Tiistai
Keskiviikko
Torstai
Perjantai
Lauantai
Sunnuntai



ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSIKÖPAKKAUKSEN KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jakavi 20 mg tabletti
ruksolitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 20 mg ruksolitinibia (fosfaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti

14 tablettia
56 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Jakavi 20 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jakavi 20 mg tabletti
ruksolitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 20 mg ruksolitinibia (fosfaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti

Monipakkaus: 168 (kolme 56 tabletin pakkausta) tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/773/012 168 tablettia (3 x 56)

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Jakavi 20 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN VÄLIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jakavi 20 mg tabletti
ruksolitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 20 mg ruksolitinibia (fosfaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti

56 tablettia. Monipakkauksen osa. Ei erikseen myytäväksi.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/773/012 168 tablettia (3 x 56)

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Jakavi 20 mg

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jakavi 20 mg tabletti
ruksolitiniibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Maanantai
Tiistai
Keskiviikko
Torstai
Perjantai
Lauantai
Sunnuntai



B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Jakavi 5 mg tabletti

Jakavi 10 mg tabletti

Jakavi 15 mg tabletti

Jakavi 20 mg tabletti

ruksolitinibi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Jakavi on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Jakavia
3. Miten Jakavia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Jakavin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Jakavi on ja mihin sitä käytetään

Jakavin vaikuttava aine on ruksolitinibi.

Jakavia käytetään suurentuneen pernan tai myelofibroosiin, eli tiettyyn harvinaiseen verisyöpään, liittyvien oireiden hoitoon aikuisilla.

Jakavia käytetään myös polysytomia veran hoitoon potilailla, jotka ovat resistenttejä hydroksiureahoidolle tai jotka eivät siedä tätä hoitoa.

Miten Jakavi vaikuttaa

Myelofibroosiin liittyy tyypillisesti pernan suurenemista. Myelofibroosi on luuydinsairaus, jossa luuydin korvautuu arpikudoksella. Poikkeava luuydin ei enää pysty tuottamaan riittävästi normaaleja verisoluja, mikä johtaa pernan huomattavaan suurenemiseen. Jakavi salpaa tiettyjen entsyymien (ns. Janus-kinaasien) vaikutuksen ja pienentää siten myelofibroosipotilaiden pernan kokoa sekä lievittää oireita, mm. myelofibroosipotilaiden kuumetta, yöhikoilua, luukipua ja laihtumista. Jakavi voi pienentää osaltaan vakavien veri- tai verisuonikomplikaatioiden riskiä.

Polysytomia vera on luuytimen häiriö, jossa luuydin tuottaa liian paljon punasoluja. Veren lisääntyneen punasolumäärän seurauksena se muuttuu sakeammaksi. Jakavi voi lievittää polysytomia veraa sairastavien potilaiden oireita sekä pienentää heidän pernansa kokoa ja tuotettua punasolutilavuutta salpaamalla selektiivisesti tiettyjä entsyymejä, joita kutsutaan janus-kinaaseiksi (JAK1 ja JAK2). Näin lääke voi mahdollisesti vähentää vakavien veri- tai verisuonikomplikaatioiden riskiä.

Jos sinulla on kysyttävää Jakavin vaikutuksesta tai siitä, miksi sinulle on määrätty tätä lääkettä, käänny lääkärisi puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Jakavia

Noudata kaikkia lääkärin antamia ohjeita huolellisesti. Ne saattavat erota tässä selosteessa annettavista yleisohjeista.

Älä käytä Jakavia

- jos olet allerginen ruksolitiniinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet raskaana tai imetät.

Jos jompikumpi näistä koskee sinua, kerro asiasta lääkärille, joka sitten päättää, tuleeko sinun aloittaa Jakavi-hoito vai ei.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Jakavia

- jos sinulla on mikä tahansa infektio (tulehdus). Infektiosi on mahdollisesti hoidettava ennen Jakavi-hoidon aloittamista. On tärkeää, että kerrot lääkärillesi jos sinulla on joskus ollut tuberkuloosi tai jos olet ollut läheisessä kontaktissa jonkun tuberkuloosia sairastavan tai sairastaneen kanssa. Lääkärisi saattaa tehdä kokeita selvittääkseen, onko sinulla tuberkuloosi tai muita infektioita. On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos sinulla on joskus ollut hepatiitti B.
- jos sinulla on mitä tahansa munuaisvaivoja. Lääkärin saattaa olla tarpeen määrätä sinulle tavallisesta poikkeava Jakavi-annos.
- jos sinulla on tai on ollut maksavaivoja. Lääkärin saattaa olla tarpeen määrätä sinulle tavallisesta poikkeava Jakavi-annos.
- jos käytät muita lääkkeitä (ks. kohta ”Muut lääkevalmisteet ja Jakavi”).
- jos sinulla on joskus ollut tuberkuloosi.
- jos sinulla on joskus ollut ihosyöpä.

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa Jakavi-hoidon aikana

- jos sinulla on odottamatonta mustelmanmuodostusta ja/tai verenvuotoa, poikkeavaa väsymystä tai hengenahdistusta rasituksen aikana tai levossa, jos olet poikkeavan kalpea tai jos sairastat usein infektioita (veriarvojen häiriöiden merkkejä).
- jos sinulla on kuumetta, vilunväireitä tai muita infektioiden oireita.
- Jos sinulla on kroonista yskää, johon liittyy verisiä ysköksiä, kuumetta, yöhikoilua ja painon laskua (nämä voivat olla merkkejä tuberkuloosista).
- jos sinulla on jokin seuraavista oireista tai joku läheisistäsi huomaa sinussa jonkin seuraavista oireista: sekavuus tai ajatustoiminnan vaikeudet, tasapainon menetys tai kävelyvaikeudet, kömpelyys, puhevaikeudet, toispuoleinen kehon voimien väheneminen tai heikkous, näön sumentuminen ja/tai menetys. Nämä voivat olla merkkejä vakavasta tulehduksesta aivoissa ja lääkäri voi suosittaa lisätutkimuksia ja -seurantaa.
- jos saat kivuliaan, rakkulaisen ihottuman (vyöruusun merkkejä).
- jos huomaat ihomuutoksia. Nämä saattavat vaatia lisähuomiota, sillä tiettyjä ihosyöpätyyppejä (ei-melanoomatyyppejä) on raportoitu.

Verikokeet

Ennen Jakavi-hoidon aloittamista lääkäri tekee verikokeita määrittääkseen sinulle sopivimman aloitusannoksen. Hoidon aikana tehdään lisää verikokeita, jotta lääkäri pystyy seuraamaan verisoluarvoja (valkosolut, punasolut ja verihiutaleet) ja arvioimaan, miten hyvin hoito vaikuttaa kohdallasi ja onko Jakavilla ei-toivottua vaikutusta näihin soluihin. Lääkärin on ehkä muutettava annosta tai lopetettava hoito. Ennen Jakavi-hoidon aloittamista ja hoidon aikana lääkäri tutkii huolellisesti onko sinulla infektion merkkejä tai oireita. Lääkäri myös tarkastaa säännöllisesti lipidiarvot (rasva-arvot) verestäsi.

Jakavi-hoidon lopettaminen

Kun lopetat Jakavi-hoidon, myelofibroosin aiheuttamat oireet voivat tulla takaisin. Lääkäri saattaa haluta pienentää päivittäistä Jakavi-annostasi vähitellen, ennen kuin hoito lopetetaan kokonaan.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei ole tarkoitettu käytettäväksi alle 18-vuotiaiden lasten eikä nuorten hoitoon, sillä sitä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Jakavi

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

On erityisen tärkeää mainita seuraavista lääkkeistä, joissa on mitä tahansa seuraavista vaikuttavista aineista, sillä lääkärin on ehkä muutettava Jakavi-annosta.

Seuraavat lääkkeet saattavat suurentaa Jakavi-hoidon haittavaikutusriskiä:

- Tiettyt infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet, esim. sieni-infektiolääkkeet (kuten keto-konatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, flukonatsoli ja vorikonatsoli), tiettytyyppisten bakteeri-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet (antibiootit, esim. klaritromysiini, telitromysiini, siprofloksasiini tai erytromysiini), virusinfektiolääkkeet, myös HIV-infektion/AIDSin hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. amprenaviiri, atatsanaviiri, indinaviiri, lopinaviiri/ritonaviiri, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri), C-hepatiittilääkkeet (bosepreviiri, telapreviiri).
- Nefatsodoni, masennuslääke.
- Mibefradiili tai diltiatseemi, verenpaineen ja kroonisen rasisurintakivun hoitoon.
- Simetidiini, närästyslääke.

Seuraavat saattavat heikentää Jakavin tehoa:

- Avasimibi, sydäntautilääke.
- Fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali tai muut epilepsialääkkeet.
- Rifabutiini tai rifampisiini, tuberkuloosilääkkeitä.
- Mäkikuisma (*Hypericum perforatum*), masennuksen hoitoon käytettävä rohdosvalmiste.

Jakavi-hoidon aikana ei saa koskaan aloittaa uuden lääkkeen käyttöä tarkistamatta ensin asiaa Jakavi-hoitoa määränneeltä lääkäriltä. Tämä koskee sekä reseptilääkkeitä että itsehoitolääkkeitä, rohdosvalmisteita ja vaihtoehtohoitoja.

Raskaus ja imetys

Jakavia ei saa käyttää raskauden aikana. Keskustele lääkärin kanssa asianmukaisten ehkäisykeinojen käytöstä Jakavi-hoidon aikana.

Älä imetä Jakavi-hoidon aikana. Kerro lääkärille, jos imetät.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja autoa äläkä käytä koneita, jos sinua huimaa Jakavin ottamisen jälkeen.

Jakavi sisältää laktoosia

Jakavi sisältää laktoosia (maitosokeria). Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten Jakavia käytetään

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Jakavi-annos riippuu potilaan veriarvoista. Lääkäri määrittää verisoluarvosi ja päättää sinulle sopivimman annoksen, etenkin, jos sinulla on maksa- tai munuaisvaivoja.

- Suositeltu aloitusannos myelofibroosin hoidossa on 15 mg kahdesti vuorokaudessa tai 20 mg kahdesti vuorokaudessa veriarvoistasi riippuen.
- Suositeltu aloitusannos polysytomia veran hoidossa on 10 mg kahdesti vuorokaudessa.
- Enimmäisannos on 25 mg kahdesti vuorokaudessa.

Lääkäri kertoo aina täsmälleen, montako Jakavi-tablettia sinun kuuluu ottaa.

Hoidon aikana lääkäri saattaa pienentää tai suurentaa annosta, jos tämä on verikoetulosten perusteella tarpeen, jos sinulla on maksa- tai munuaisvaivoja tai jos tarvitset myös tiettyjä muita lääkityksiä.

Jos saat dialyysihoitoa, ota joko kerta-annos tai kaksi erillistä annosta Jakavia vain dialyysipäivinä dialyysihoitokerran päättymisen jälkeen. Lääkäri neuvoo, tuleeko sinun ottaa yksi vai kaksi annosta ja montako tablettia kuhunkin annokseen kuuluu.

Ota Jakavi samaan aikaan joka päivä, joko ruoan kanssa tai tyhjiin mahaan.

Jatka Jakavin käyttöä niin kauan kuin lääkäri on määrännyt. Lääke on tarkoitettu pitkäaikaishoitoon.

Lääkäri seuraa vointiasi säännöllisesti varmistaakseen, että hoito vaikuttaa halutulla tavalla.

Jos sinulla on kysyttävää Jakavi-hoidon kestosta, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Jos sinulla on tiettyjä haittavaikutuksia (esim. veriarvojen häiriöitä), lääkäri saattaa muuttaa Jakavi-annosta tai kehottaa sinua keskeyttämään Jakavi-hoidon joksikin aikaa.

Jos otat enemmän Jakavia kuin sinun pitäisi

Jos otat vahingossa enemmän Jakavia kuin lääkäri on määrännyt, ota heti yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan.

Jos unohdat ottaa Jakavia

Jos unohdat ottaa Jakavia, ota vain seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Jakavin oton

Myelofibroosin oireet saattavat uusiutua, jos keskeytät Jakavi-hoidon. Älä siis lopeta Jakavi-hoitoa, ellei ole keskustellut asiasta lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Useimmat Jakavin haittavaikutukset ovat lieviä tai keski vaikeita ja häviävät yleensä muutaman hoitopäivän tai -viikon kuluttua.

Kerro välittömästi lääkärille, jos saat jonkin seuraavista haittavaikutuksista. Tietty haittavaikutukset ovat hyvin yleisiä (voivat esiintyä yli yhdellä lääkkeen käyttäjällä kymmenestä) ja tietyt ovat yleisiä (voivat esiintyä enintään yhdellä lääkkeen käyttäjällä kymmenestä):

- mikä tahansa aivoverenvuotoon viittaava merkki, kuten äkillisesti muuttunut tajunnan taso, jatkuva päänsärky, puutuminen, pistely, lihasheikkous tai halvaantumisoireet (yleisiä)
- mikä tahansa merkki maha- tai suolistoverenvuodosta, kuten mustat tai verensekaiset ulosteet tai verioksennuksiset (yleisiä)
- odottamattomat mustelmat ja/tai verenvuodot, tavallisesta poikkeava väsymys, hengästyneisyys liikunnan yhteydessä tai levossa, poikkeavan kalpea iho tai toistuvat infektiot (mahdollisia oireita vereen liittyvistä häiriöistä) (hyvin yleisiä)
- kivulias ja rakkulainen ihottuma (mahdollisia vyöruusun, eli *Herpes zosterin*, oireita) (yleisiä)
- kuume, vilunväreet tai muut infektioiden oireet (hyvin yleisiä)
- alhaiset veren punasoluarvot (*anemia*), valkosoluarvot (*neutropenia*) tai verihiutalearvot (*trombosytopenia*) (hyvin yleisiä)

Muita Jakaviin liittyviä haittavaikutuksia

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä):

- korkeat veren kolesteroli- tai rasva-arvot (*hypertriglyseridemia*)
- poikkeavat maksan toimintakoearvot
- huimaus
- päänsärky
- virtsatietulehdukset
- painonnousu

Yleiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä):

- kuume, yskä, hengitysvaikeudet tai kipu hengityksen yhteydessä, hengityksen vinkuminen, rintakipu hengityksen yhteydessä (mahdollisia keuhkokuumeen oireita)
- usein toistuvat ilmavaivat
- ummetus
- korkea verenpaine (*hypertensio*), joka saattaa olla myös huimauksen ja päänsärkyjen syynä

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta):

- tuberkuloosi

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Jakavin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa tai läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”Käyt. viim./EXP” jälkeen.

Säilytä alle 30°C.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Jakavi sisältää

- Jakavin vaikuttava aine on ruksolitinibi.
- Yksi 5 mg Jakavi-tabletti sisältää 5 mg ruksolitinibia.
- Yksi 10 mg Jakavi-tabletti sisältää 10 mg ruksolitinibia.
- Yksi 15 mg Jakavi-tabletti sisältää 15 mg ruksolitinibia.
- Yksi 20 mg Jakavi-tabletti sisältää 20 mg ruksolitinibia.
- Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, magnesiumstearaatti, vedetön kolloidinen piidioksidi, natriumtärkkelysglykolaatti, povidoni, hydroksipropyyliselluloosa, laktoosi-monohydraatti.

Jakavin kuvaus ja pakkauskoot

Jakavi 5 mg tabletit ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia, pyöreitä tabletteja, joiden toisella puolella on kaiverrus ”NVR” ja toisella puolella kaiverrus ”L5”.

Jakavi 10 mg tabletit ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia, pyöreitä tabletteja, joiden toisella puolella on kaiverrus ”NVR” ja toisella puolella kaiverrus ”L10”.

Jakavi 15 mg tabletit ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia, soikeita tabletteja, joiden toisella puolella on kaiverrus ”NVR” ja toisella puolella kaiverrus ”L15”.

Jakavi 20 mg tabletit ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia, pitkänomaisia tabletteja, joiden toisella puolella on kaiverrus ”NVR” ja toisella puolella kaiverrus ”L20”.

Jakavi-tabletteja on saatavana läpipainopakkauksissa, joissa on 14 tai 56 tablettia tai monipakkauksissa, joissa on 168 (kolme 56 tabletin pakkausta) tablettia.

Kaikkia pakkausvaihtoehtoja ei välttämättä ole myynnissä sinun kotimaassasi.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Pharma Services Inc.
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

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>