

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jakavi 5 mg tabletid
Jakavi 10 mg tabletid
Jakavi 15 mg tabletid
Jakavi 20 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Jakavi 5 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 5 mg ruksolitinibi (*ruxolitinibum*) (fosfaadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 71,45 mg laktoosmonohüdraati.

Jakavi 10 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 10 mg ruksolitinibi (*ruxolitinibum*) (fosfaadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 142,90 mg laktoosmonohüdraati.

Jakavi 15 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 15 mg ruksolitinibi (*ruxolitinibum*) (fosfaadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 217,35 mg laktoosmonohüdraati.

Jakavi 20 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 20 mg ruksolitinibi (*ruxolitinibum*) (fosfaadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 285,80 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Jakavi 5 mg tabletid

Valged või peaaegu valged ümmargused kumera servaga ligikaudu 7,5 mm diameetriga tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „NVR“ ja teisel küljel on pimetrükk „L5“.

Jakavi 10 mg tabletid

Valged või peaaegu valged ümmargused kumera servaga ligikaudu 9,3 mm diameetriga tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „NVR“ ja teisel küljel on pimetrükk „L10“.

Jakavi 15 mg tabletid

Valged või peaaegu valged ovaalsed kumera servaga ligikaudu 15,0 x 7,0 mm tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „NVR“ ja teisel küljel on pimetrükk „L15“.

Jakavi 20 mg tabletid

Valged või peaaegu valged pikergused kumera servaga ligikaudu 16,5 x 7,4 mm tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „NVR“ ja teisel küljel on pimetrükk „L20“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Müelofibroos

Jakavi on näidustatud haigusest tingitud põrna suurenemise või sümptomite raviks täiskasvanud patsientidele, kellel on primaarne müelofibroos (tuntud ka nimetuse all krooniline idiopaatiline müelofibroos), *polycytaemia vera* järgne müelofibroos või essentsiaalse trombotsüteemia järgne müelofibroos.

Polycytaemia vera

Jakavi on näidustatud *polycytaemia vera* raviks täiskasvanud patsientidele, kes on resistentsed või ei talu hüdroksüureat.

Siirik-peremehe-vastu haigus

Jakavi on näidustatud ägeda siirik-peremehe-vastu haiguse või kroonilise siirik-peremehe-vastu haiguse raviks patsientidele alates 12 aasta vanusest, kellel on ebapiisav ravivastus kortikosteroididele või teistele süsteemsetele ravimitele (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Jakaviga võib alustada üksnes arst, kellel on kogemusi vähivastaste ravimite kasutamisel.

Enne ravi alustamist Jakaviga tuleb patsiendil määrata vererakkude arv, sealhulgas vere valgeliblede valem.

Vererakkude arvu, sealhulgas vere valgeliblede valem, tuleb kontrollida iga 2...4 nädala tagant kuni Jakavi stabiilse annuse saavutamiseni või vastavalt kliinilisele vajadusele (vt lõik 4.4).

Annustamine

Algannus

Müelofibroosi (MF) korral sõltub Jakavi soovitatav algannus trombotsüütide arvust (vt tabel 1):

Tabel 1 Algannused müelofibroosi korral

Trombotsüütide arv	Algannus
Rohkem kui 200 000/mm ³	20 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas
100 000...200 000/mm ³	15 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas
75 000... vähem kui 100 000/mm ³	10 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas
50 000... vähem kui 75 000/mm ³	5 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas

Polycytaemia vera (PV) korral on Jakavi soovitatav algannus 10 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas.

Ägeda ja kroonilise siirik-peremehe-vastu (*graft versus host disease*, GvHD) haiguse korral on Jakavi soovitatav algannus 10 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas. Jakavit võib lisada jätkuvale ravile kortikosteroidide ja/või kaltsineuriini inhibiitoritega (*calcineurin inhibitors*, CNI).

Annuse muutmine

Annuse muutmisel tuleb lähtuda efektiivsusest ja ohutusest.

Müelofibroos ja polycytaemia vera

Kui ravimi toime on ebapiisav ning verepildis on väärtused piisavalt suured, võib annust suurendada maksimaalselt 5 mg kaupa kaks korda ööpäevas, maksimaalselt 25 mg-ni kaks korda ööpäevas.

Algannust ei tohi suurendada ravi esimese nelja nädala vältel ning seejärel mitte sagedamini kui iga 2 nädala tagant.

Ravi tuleb peatada, kui trombotsüütide arv langeb alla 50 000/mm³ või neutrofiilide absoluutarv langeb alla 500/mm³. Täiendavalt tuleb PV korral ravi peatada, kui hemoglobiin langeb alla 8 g/dl. Pärast näitajate taastumist verepildis üle nimetatud taseme võib ravi taasalustada annusega 5 mg kaks korda ööpäevas ning annust järkjärgult suurendada. Hoolikalt tuleb jälgida vererakkude arvu, sealhulgas vere valgeliblede valemist.

Kui trombotsüütide arv langeb ravi ajal nii nagu tabelis 2 välja toodud, tuleb kaaluda annuse vähendamist, et vältida ravi katkestamisi trombotsütopeeniat tõttu.

Tabel 2 Annustamissoovitused MF-i patsientidele trombotsütopeenia korral

	Annus trombotsüütide arvu langemise ajal				
	25 mg kaks korda ööpäevas	20 mg kaks korda ööpäevas	15 mg kaks korda ööpäevas	10 mg kaks korda ööpäevas	5 mg kaks korda ööpäevas
Trombotsüütide arv	Uus annus				
100 000...<125 000/mm ³	20 mg kaks korda ööpäevas	15 mg kaks korda ööpäevas	Ei muutu	Ei muutu	Ei muutu
75 000...<100 000/mm ³	10 mg kaks korda ööpäevas	10 mg kaks korda ööpäevas	10 mg kaks korda ööpäevas	Ei muutu	Ei muutu
50 000...<75 000/mm ³	5 mg kaks korda ööpäevas	5 mg kaks korda ööpäevas	5 mg kaks korda ööpäevas	5 mg kaks korda ööpäevas	Ei muutu
Alla 50 000/mm ³	Peata	Peata	Peata	Peata	Peata

Täiendavalt tuleb PV korral annuse vähendamist kaaluda, kui hemoglobiin langeb alla 12 g/dl ning annuse vähendamine on soovitatav, kui väärtus langeb alla 10 g/dl.

Siirik-peremehe-vastu haigus

Tavapärase toetava ravi, sealhulgas kasvufaktorite, viirusvastaste ravimite ja transfusioonide kasutamise tagajärjel tekkinud trombotsütopeenia, neutropeenia või üldbilirubiini tõus GvHD patsientidel võib olla vajalik annuse vähendamine või ajutine ravi katkestamine. Soovitatav on vähendada annust ühe annusetaseme võrra (10 mg kaks korda ööpäevas kuni 5 mg kaks korda ööpäevas või 5 mg kaks korda ööpäevas kuni 5 mg üks kord ööpäevas). Ravi tuleb katkestada patsientidel, kes ei talu Jakavit annuses 5 mg üks kord ööpäevas. Täpsemad annustamissoovitused on toodud tabelis 3.

Tabel 3 Annustamissoovitused ruksolitiniibi ravi ajal GvHD patsientidele trombotsütopeenia, neutropeenia või üldbilirubiini tõusu korral

Laborinäitaja	Annustamissoovitus
Vereliistakute arv <20 000/mm ³	Vähendada Jakavi annust ühe annusetaseme võrra. Juhul kui vereliistakute arv $\geq 20\,000/\text{mm}^3$ seitsme päeva jooksul, võib annust suurendada algse annusetasemeni; muul juhul jätkata vähendatud annusega.
Vereliistakute arv <15 000/mm ³	Peatada ravi Jakaviga kuni vereliistakute arv $\geq 20\,000/\text{mm}^3$, seejärel jätkata ühe annusetaseme võrra madalama annusega.
Absoluutne neutrofiilide arv (ANC) $\geq 500/\text{mm}^3 \dots < 750/\text{mm}^3$	Vähendada Jakavi annust ühe annusetaseme võrra. Juhul kui ANC $> 1000/\text{mm}^3$, jätkata algse annusetasemega.
Absoluutne neutrofiilide arv <500/mm ³	Peatada ravi Jakaviga kuni ANC $> 500/\text{mm}^3$, seejärel jätkata ühe annusetaseme võrra madalama annusega. Juhul kui ANC $> 1000/\text{mm}^3$, võib ravi jätkata algse annusetasemega.
Üldbilirubiini tõus, mis ei ole GvHD põhjustatud (maks ei ole GvHD-st haaratud)	>3,0...5,0 x normi ülemine piir (ULN): Jätkata ravi Jakaviga ühe annusetaseme võrra madalamal tasemel kuni $\leq 3,0$ x ULN.
	>5,0...10,0 x ULN: Peatada ravi Jakaviga 14 päevaks kuni üldbilirubiin $\leq 3,0$ x ULN. Juhul kui üldbilirubiin $\leq 3,0$ x ULN, võib jätkata ravi viimati manustatud annusega. Juhul kui 14 päeva möödudes ei ole saavutatud $\leq 3,0$ x ULN, jätkata ravi ühe annusetaseme võrra madalama annusega.
	>10,0 x ULN: Peatada ravi Jakaviga kuni üldbilirubiin $\leq 3,0$ x ULN, seejärel jätkata ravi ühe annusetaseme võrra madalama annusega.
Üldbilirubiin tõus, mis on GvHD põhjustatud (maks GvHD)	>3,0 x ULN: Jätkata ravi Jakaviga ühe annusetaseme võrra madalama annusega, kuni üldbilirubiin $\leq 3,0$ x ULN.

Annuse kohandamine tugevatoimeliste CYP3A4 inhibiitorite või CYP2C9/3A4 ühiste inhibiitorite samaaegse kasutamise korral

Kui ruksolitiniibi kasutatakse koos tugevatoimeliste CYP3A4 inhibiitoritega või CYP2C9 ja CYP3A4 ensüümide ühiste inhibiitoritega (nt flukonasooliga), tuleb ruksolitiniibi üksikannuseid kaks korda ööpäevas manustamise korral vähendada ligikaudu 50% võrra (vt lõik 4.5). Vältida tuleb ruksolitiniibi kasutamist koos flukonasooliga, mille annus ületab 200 mg ööpäevas.

Ravi ajal tugevatoimelise CYP3A4 või CYP2C9 ja CYP3A4 ensüümide ühiste inhibiitoritega on soovitatav sagedamini jälgida (nt kaks korda nädalas) hematoloogilisi parameetreid ning ruksolitiniibiga seotud kõrvaltoimete nähtusid ja sümptomeid.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Raske neerukahjustuse korral (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min) tuleb trombotsüütide arvul põhinevat soovitatavat algannust vähendada MF-i patsientidel ligikaudu 50% võrra manustatuna kaks korda ööpäevas. PV ja GvHD korral on raske neerukahjustusega patsientidel soovitatav algannus 5 mg kaks korda ööpäevas. Patsiente tuleb ravi ajal ruksolitiniibiga hoolikalt jälgida ravi ohutuse ja efektiivsuse suhtes.

Andmed sobiva annuse kindlaksmääramiseks hemodialüüsravi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel on piiratud. Olemasolevatel andmetel põhinevad farmakokineetilised/farmakodünaamilised simulatsioonid antud patsientide populatsioonis näitavad, et algannus hemodialüüsravi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega MF-i patsientidel on üksikannusena 15...20 mg või kaks 10 mg annust 12-tunnise vahega, mis tuleks manustada peale dialüüsi ja ainult hemodialüüsi päeval. Üksikannus 15 mg on soovitatav MF-i patsientidele, kelle trombotsüütide arv on vahemikus 100 000/mm³...200 000/mm³. Üksikannus 20 mg või kaks 10 mg annust 12-tunnise vahega on soovitatav MF-i patsientidele, kelle trombotsüütide arv on > 200 000/mm³. Edasised annused (üksikannus või kaks 10 mg annust 12-tunnise vahega) manustatakse ainult hemodialüüsi päevadel pärast dialüüsi protseduuri.

Soovitatav algannus hemodialüüsravi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega PV patsientidel on üksikannusena 10 mg või kaks 5 mg annust 12-tunnise vahega, mis tuleks manustada peale dialüüsi ja ainult hemodialüüsi päeval. Soovitatavad annused põhinevad simulatsioonidel ja igale annuse muutmisele lõppstaadiumis neeruhaigusega patsiendil peab järgnema patsiendi hoolikas jälgimine ravi ohutuse ja efektiivsuse suhtes. Andmed soovitatavate annuste kohta patsientidel, kes saavad raviks peritoneaaldialüüsi või venovenoset hemofiltratsiooni, puuduvad (vt lõik 5.2).

Andmed lõppstaadiumis neeruhaigusega GvHD patsientide kohta puuduvad.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega MF-i patsientidel tuleb trombotsüütide arvu põhinevat soovitatavat algannust vähendada ligikaudu 50% võrra manustatuna kaks korda ööpäevas. Annuse edaspidisel muutmisel tuleb hoolikalt jälgida ravi ohutust ja efektiivsust. Soovitatav algannus PV patsientidel on 5 mg kaks korda ööpäevas. Maksakahjustusega patsientidel tuleb ravi ajal ruksolitiniibiga kontrollida vererakkude arvu, sealhulgas vere valgeliblede valemist esimese 6 kuu vältel pärast ravi alustamist ruksolitiniibiga vähemalt iga 1...2 nädala tagant ning pärast maksafunktsiooni ja vererakkude arvu stabiliseerumist vastavalt kliinilisele vajadusele. Rakkude arvu vähenemise riski vähendamiseks võib ruksolitiniibi annust ravi ajal vähendada.

GvHD-ga mitteseotud kerge, mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel tuleb ruksolitiniibi algannust vähendada 50% võrra (vt lõik 5.2).

GvHD-ga patsientidel, kelle maks on haigusest haaratud ja kelle üldbilirubiini tõus on >3 x ULN, tuleb vererakkude arvu toksilisuse osas sagedamini jälgida ja on soovitatav alandada annust ühe annusetaseme võrra.

Eakad (≥ 65-aastased)

Eakatel ei ole täiendav annuse kohandamine vajalik.

Lapsed

Jakavi ohutus ja efektiivsus MF-i ja PV-ga lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad (vt lõik 5.1).

Jakavi ohutust ja efektiivsust GvHD-ga lastel (alates 12. aastast) toetavad randomiseeritud III faasi uuringutest REACH2 ja REACH3 pärinevad andmed. Jakavi annus GvHD-ga lastel alates 12. aastast on sama, mis täiskasvanutel. Jakavi ohutus ja efektiivsus alla 12-aastastel lastel ei ole tõestatud.

Ravi katkestamine

MF-i ja PV ravi võib jätkata nii kaua, kuni kasu-riski suhe on positiivne. Siiski tuleb ravi katkestada pärast 6 kuud, kui põrna suurus ei ole vähenenud või sümptomid ei ole ravi algusest alates paranenud.

On soovitatav, et patsientidel, kellel on märgatud mõningast kliinilist paranemist, katkestatakse ravi ruksolitiniibiga, kui neil püsib põrna pikimõõdu 40% suurenemine võrreldes algtasemega (sellele vastab põrna mahu ligikaudu 25% suurenemine) ja haigusega seotud sümptomites ei ole märgata paranemist.

GvHD korral võib kaaluda Jakavi annuse vähendamist ravivastuse saavutanud patsientidel ja pärast kortikosteroidravi lõpetamist. On soovitatav vähendada Jakavi annust 50% võrra iga kahe kuu järel. Juhul kui GvHD nähud või sümptomid tekivad uuesti Jakavi annuse vähendamise ajal või pärast seda, tuleb kaaluda raviga taasalustamist.

Manustamisviis

Jakavit võetakse suukaudselt koos toiduga või ilma.

Kui annus jääb vahele, siis ei tohi patsient võtta täiendavat annust, vaid peab võtma järgmise annuse oma tavalisel ettenähtud ajal.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine(te) suhtes.

Rasedus ja imetamine.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Müelosupressioon

Ravi Jakaviga võib põhjustada hematoloogilisi kõrvaltoimeid, sealhulgas trombotsütopeeniat, aneemiat ja neutropeeniat. Enne ravi alustamist Jakaviga tuleb patsiendil määrata vererakkude arv, sealhulgas vere valgeliblede valem. MF ravi tuleb katkestada, kui trombotsüütide arv langeb alla $50\,000/\text{mm}^3$ või neutrofiilide absoluutarv langeb alla $500/\text{mm}^3$ (vt lõik 4.2).

On andmeid, et MF-i patsientidel, kellel trombotsüütide arv ravi alguses on väike ($< 200\,000/\text{mm}^3$), on suurem tõenäosus ravi ajal trombotsütopeenia tekkeks.

Trombotsütopeenia on enamasti mööduv ning selle raviks piisab kas Jakavi annuse vähendamisest või ravi ajutisest katkestamisest (vt lõigud 4.2 ja 4.8). Siiski võib kliinilise näidustuse korral olla vajalik trombotsüütide transfusioon.

Patsiendid, kellel tekib aneemia, võivad vajada vereülekandeid. Aneemiaga patsientidel tuleb samuti kaaluda annuse muutmist või ravi lõpetamist.

Patsientidel, kellel on ravi alguses hemoglobiini tase madalam kui 10,0 g/dl, on suurem risk, et ravi ajal langeb hemoglobiini tase madalamale kui 8,0 g/dl võrreldes patsientidega, kellel on algtasemel kõrgem hemoglobiini tase (79,3% vs 30,1%). Soovitatav on hematoloogiliste parameetrite ja Jakaviga seotud kõrvaltoimete kliiniliste tunnuste ja sümptomite sagedasem jälgimine patsientidel, kellel on algtasemel hemoglobiini tase madalam kui 10,0 g/dl.

Neutropeenia (neutrofiilide absoluutarv $< 500/\text{mm}^3$) oli enamasti mööduv ja selle raviks piisas Jakavi manustamise ajutisest katkestamisest (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Vererakkude arvu tuleb kontrollida kliinilise näidustuse alusel ning vajaduse korral tuleb annust kohandada (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Infektsioonid

Jakaviga ravitud patsientidel on esinenud tõsiseid bakteriaalseid, mükobakteriaalseid, seen- ja viirusinfektsioone. Patsientidel tuleb hinnata tõsiste infektsioonide tekkimise riski. Arstid peavad Jakaviga ravitavaid patsiente hoolikalt jälgima infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes ning vajadusel alustama kohe vastavat ravi. Ravi Jakaviga ei tohi alustada enne, kui patsient on aktiivsest tõsisest infektsioonist paranenud.

Jakavi-ravi saavatel patsientidel on teatatud tuberkuloosist. Enne ravi alustamist tuleb patsiente hinnata aktiivse ja mitteaktiivse (latentse) tuberkuloosi suhtes vastavalt kohalikele juhistele. Vastavalt vajadusele võib see hõlmata anamneesi, varasemaid kokkupuuteid tuberkuloosiga ja/või vajalikke teste nagu kopsuröntgen, tuberkuliiniproov ja/või interferoon gamma analüüs. Ei tohi unustada valenegatiivse tuberkuliiniproovi võimalikkust, eriti tõsiselt haigetel või immunokompromiteeritud patsientidel.

Jakavit kasutanud kroonilise HBV infektsiooniga patsientidel on teatatud B-hepatiidi viiruskoormuse (HBV DNA sisalduse) suurenemisest koos kaasnevaalaniinaminotransferaasi ja aspartaaminotransferaasi tõusuga ja ilma. Enne ravi alustamist Jakaviga on soovitatav uurida patsienti HBV infektsiooni suhtes. Kroonilise HBV infektsiooniga patsiente tuleb ravida ja jälgida vastavalt ravijuhistele.

Vöötohatis

Arstid peavad teavitama patsiente vöötohatise varastest nähtudest ja sümptomitest ning soovitama neil sellisel juhul pöörduda arsti poole niipea kui võimalik.

Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia

Jakaviga ravimisel on teatatud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) esinemisest. Arstidel tuleb olla erilisel tähelepanelik sümptomite suhtes, mis viitavad PML-ile ja mida patsiendid ei pruugi märgata (nt kognitiivsed, neuroloogilised või psühhiaatrilised sümptomid või nähud). Patsiente tuleb jälgida nende mis tahes uute või halvenevate sümptomite või nähtude suhtes ja kui sellised sümptomid/nähud ilmnevad, tuleb patsient suunata neuroloogile ning tuleb kaaluda asjakohaste PML-i diagnostiliste meetmete kasutamist. Kui PML-i kahtlustatakse, tuleb edasine annustamine peatada kuni PML on välistatud.

Lipiidide sisalduse kõrvalekalded/suurenemine

Jakavi-ravi seostatakse lipiidide sisalduse suurenemisega veres, sealhulgas üldkolesterool, kõrge tihedusega lipoproteiinid (HDL), madala tihedusega lipoproteiinid (LDL) ja triglütseriidid. Soovitatav on jälgida lipiidide sisaldust veres ning vastavalt ravijuhistele ravida düslipideemiat.

Rasked kardiovaskulaarsed tüsistused (*major adverse cardiac events, MACE*)

Suures randomiseeritud aktiivse kontrolliga tofatsitiniibi (samuti JAK-inhibiitor) uuringus täheldati vähemalt ühe kardiovaskulaarse riskiteguriga 50-aastaste ja vanemate reumatoidartriidiga patsientide seas tofatsitiniibiga ravitud patsientidel suuremat rasket kardiovaskulaarset tüsistust, sealhulgas kardiaalset surma, mittefataalse müokardiinfarkti (MI) ja mittefataalse insuldi, esinemissagedust kui patsientidel, keda raviti tuumori nekroosi faktori (TNF) inhibiitoritega.

Jakavit saavatel patsientidel on teatatud rasketest kardiovaskulaarsetest tüsistustest. Enne ravi alustamist või jätkamist Jakaviga tuleb 65-aastastel ja vanematel patsientidel, pikaajalistel suitsetajatel ja patsientidel, kellel on anamneesis ateroskleroosiline kardiovaskulaarne haigus või muud kardiovaskulaarsed riskifaktorid, kaaluda hoolikalt konkreetsele patsiendile saadavat kasu ja sellega seotud riske.

Tromboos

Suures randomiseeritud aktiivse kontrolliga tofatsitiniibi (samuti JAK-inhibiitor) uuringus täheldati vähemalt ühe kardiovaskulaarse riskiteguriga 50-aastaste ja vanemate reumatoidartriidiga patsientide seas tofatsitiniibiga ravitud patsientidel suuremat annusest sõltuvat venoosset tromboosset (VTE), kaasa arvatud süvaveenide tromboos (SVT) ja kopsuemboolia (PE), esinemissagedust võrreldes patsientidel, keda raviti TNF-inhibiitoritega.

Jakavit saavatel patsientidel on teatatud süvaveenide tromboosi (SVT) ja kopsuemboolia (PE) juhtudest. Kliinilistes uuringutes Jakaviga ravitud MF-i ja PV patsientidel esines trombemboolisi juhte sarnaselt kontrollrühma patsientidele.

Enne ravi alustamist või jätkamist Jakaviga tuleb eelkõige kardiovaskulaarse riskiga patsientidel kaaluda ravist saadavat kasu ja sellega seotud riske (vt lõik 4.4 „Risked kardiovaskulaarsed tüsistused“).

Tromboosi sümptomitega patsiente tuleb kohe uurida ning asjakohaselt ravida.

Teised primaarsed pahaloomulised kasvaja

Suures randomiseeritud aktiivse kontrolliga tofatsitiniibi (samuti JAK-inhibiitor) uuringus täheldati vähemalt ühe kardiovaskulaarse riskiteguriga 50-aastaste ja vanemate reumatoidartriidiga patsientide seas tofatsitiniibiga ravitud patsientidel suuremat pahaloomuliste kasvajate, eriti kopsuvähi, lümfoomi ja mittemelanoomse nahavähi, esinemissagedust võrreldes patsientidel, keda raviti TNF-inhibiitoritega.

JAK-inhibiitoreid, sealhulgas Jakavit, saavatel patsientidel on teatatud lümfoomist ja teistest pahaloomulistest kasvajatest.

Ruksolitiniibiga ravi saanud patsientidel on teatatud mittemelanoomsetest nahavähkidest (*non-melanoma skin cancer*, NMSC), sealhulgas basaarakulisest, lamerakulisest ja merkelirakk-kartsinoomist. Enamikul MF-i ja PV patsientidest oli anamneesis pikaajaline ravi hüdroksüureaga ja eelnev NMSC või premaliigsed nahakahjustused. Põhjuslikku seost ruksolitiniibiga ei ole tuvastatud. Suurenenud nahavähi riskiga patsientidel on soovitatav perioodiliselt nahka kontrollida.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Raske neerukahjustusega patsientidel tuleb Jakavi algannust vähendada. Hemodialüüsravi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega MF-i patsientidel peab annus põhinema trombotsüütide arvul, samas kui soovitatav algannus PV patsientidel on üksikannusena 10 mg (vt lõik 4.2). Edasised annused (MF-i patsientidel üksikannusena 20 mg või kaks 10 mg annust 12-tunnise vahega; PV patsientidel üksikannusena 10 mg või kaks 5 mg annust 12-tunnise vahega) manustatakse ainult dialüüsi päevadel pärast dialüüsiprotseduuri. Annuse täiendaval muutmisel tuleb tähelepanelikult jälgida ravi ohutust ja efektiivsust (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega MF-i ja PV patsientidel tuleb algannust vähendada ligikaudu 50% võrra. Annuse edaspidisel muutmisel tuleb hoolikalt jälgida ravimi ohutust ja efektiivsust. GvHD-ga mitteseotud maksakahjustusega GvHD patsientidel tuleb Jakavi algannust vähendada ligikaudu 50% võrra (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Koostoimed

Kui Jakavit kasutatakse koos tugevatoimeliste CYP3A4 inhibiitoritega või CYP3A4 ja CYP2C9 ensüümide ühiste inhibiitoritega (nt flukonasooliga), tuleb Jakavi üksikannuseid kaks korda ööpäevas manustamise korral vähendada ligikaudu 50% võrra (jälgimise sageduse kohta vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Jakavi kasutamist koos tsütoreduktseeriva raviga seostati kontrollile alluvate tsütopeniatega (teavet annuse muutmise kohta tsütopeniate korral vt lõik 4.2).

Ärajätunähud

Jakaviga teostatava ravi katkestamise või lõpetamise korral võivad MF-i sümptomid ligikaudu ühe nädala vältel taastuda. On teateid patsientidest, kes pärast Jakavi kasutamise lõpetamist kogesid raskeid kõrvaltoimeid, eriti mõne ägeda haiguse kaasnemisel. Ei ole selge, kas Jakaviga teostatava ravi järsk katkestamine võis sellele kaasa aidata või mitte. Kui ravi järsk katkestamine ei ole vajalik, võib kaaluda Jakavi annuse järkjärgulist vähendamist ravi lõpetamisel, ehkki annuse järkjärgulise vähendamise kasulikkus ei ole tõestatud.

Abiained

Jakavi sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Ruksolitiniibi metabolismi katalüüsivad CYP3A4 ja CYP2C9. Seetõttu võivad neid ensüüme inhibeerivad ravimid tõsta ruksolitiniibi plasma taset.

Ruksolitiniibi annuse vähendamist nõudnud koostoimed

CYP3A4 inhibiitorid

Tugevatoimelised CYP3A4 inhibiitorid (näiteks botsepreviir, klaritromütsiin, indinaviir, itrakonasool, ketokonasool, lopinaviir/ritonaviir, ritonaviir, mibefradiil, nefasodoon, nelfinaviir, posakonasool, sakvinaaviir, telapreviir, telitromütsiin, vorikonasool; loetelu ei ole lõplik)

Tervetel indiviididel, kellele manustati ruksolitiniibi (10 mg ühekordse annusena) koos tugevatoimelise CYP3A4 inhibiitori ketokonasooliga, suurenesid ruksolitiniibi maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) ja kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) võrreldes ainult ruksolitiniibi manustamisega vastavalt 33% ja 91%. Samaaegne ketokonasooli manustamine pikendas ruksolitiniibi poolväärtusaega 3,7 tunnilt 6,0 tunnini.

Kui ruksolitiniibi kasutatakse koos tugevatoimeliste CYP3A4 inhibiitoritega, tuleb ruksolitiniibi üksikannuseid kaks korda ööpäevas manustamise korral vähendada ligikaudu 50% võrra.

Patsiente tuleb hoolikalt jälgida (nt kaks korda nädalas) vererakkude arvu vähenemise suhtes ning ravi ohutusest ja efektiivsusest lähtuvalt annust kohandada (vt lõik 4.2).

CYP2C9 ja CYP3A4 ühised inhibiitorid

Tervetel indiviididel, kellele manustati ruksolitiniibi (10 mg ühekordse annusena) koos üheaegselt nii CYP2C9 ja CYP3A4 inhibiitori flukonasooliga, suurenesid ruksolitiniibi C_{max} ja AUC võrreldes ainult ruksolitiniibi manustamisega vastavalt 47% ja 232%.

Kaaluda tuleb annuse vähendamist 50%, kui kasutatakse ravimeid, mis on üheaegselt nii CYP2C9 ja CYP3A4 ensüümide inhibiitorid (nt flukonasool). Vältida tuleb ruksolitiniibi kasutamist koos flukonasooliga, mille annus ületab 200 mg ööpäevas.

Ensüümide indutseerijad

CYP3A4 indutseerijad (näiteks, avasimiib, karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoin, rifabutiin, rifampiin (rifampitsiin), naistepuna (Hypericum perforatum); loetelu ei ole lõplik)

Patsiente tuleb hoolikalt jälgida ning ravi ohutusest ja efektiivsusest lähtuvalt annust kohandada (vt lõik 4.2).

Tervetel indiviididel, kellele manustati ruksolitiniibi (50 mg ühekordse annusena) pärast CYP3A4 tugevatoimelise indutseerija rifampitsiini (annuses 600 mg ööpäevas 10 päeva vältel) manustamist, oli ruksolitiniibi AUC võrreldes ainult ruksolitiniibi manustamisega vastavalt 70% madalam.

Ruksolitiniibi aktiivsete metaboliitide ekspositsioon oli muutumatu. Üldiselt oli ruksolitiniibi farmakodünaamiline toime sarnane, viidates, et CYP3A4 indutseeriv toime farmakodünaamikale on minimaalne. See võib siiski olla seotud ruksolitiniibi suure annusega, mis mõjutab farmakodünaamilist toimet E_{\max} lähedal. Kui alustatakse ravi ensüümi tugeva indutseerijaga, võib mõnedel patsientidel olla vajalik ruksolitiniibi annuse tõstmine.

Muud ruksolitiniibi mõjutavad arvestamist vajavad koostoimed

Nõrga või mõõduka tugevusega CYP3A4 inhibiitorid (näiteks tsiprofloksatsiin, erütromütsiin, amprenaviir, atasanaviir, diltiaseem, tsimetidiin; loetelu ei ole lõplik)

Tervetel indiviididel, kellele manustati ruksolitiniibi (10 mg ühekordse annusena) koos erütromütsiiniga (annuses 500 mg kaks korda ööpäevas), suurenesid ruksolitiniibi C_{\max} ja AUC võrreldes ainult ruksolitiniibi manustamisega vastavalt 8% ja 27%.

Ruksolitiniibi samaaegsel manustamisel koos nõrga või mõõduka tugevusega CYP3A4 inhibiitoritega (näiteks erütromütsiin) ei ole annuse kohandamine vajalik. Siiski tuleb patsiente hoolega jälgida vererakkude arvu vähenemise suhtes ravi alustamisel nõrga või mõõduka tugevusega CYP3A4 inhibiitoriga.

Ruksolitiniibi toime teistele ravimitele

P-glükoproteiini ja teiste transporterite poolt transporditavad ained

Ruksolitiniib võib sooles inhibeerida P-glükoproteiini (P-gp) ja rinnavähi resistentsusvalku (*breast cancer resistance protein*, BCRP). See võib viia nende transporterite substraatide, näiteks dabigatraaneteksilaadi, tsüklosporiini, rosuvastatiini ja digoksiini, plasma taseme tõusuni. Soovitatav on nende ravimite plasma kontsentratsiooni määramine või kliiniline jälgimine.

On võimalik, et P-gp ja BCRP potentsiaalset inhibeerimist sooles saab vähendada kui manustamiste vaheline aeg on nii pikk kui võimalik.

Uuring tervete vabatahtlikega viitas sellele, et ruksolitiniib ei pärsi suukaudse CYP3A4 substraadi midasolaami metabolismi. Seega ei ole oodata CYP3A4 substraatide plasmakontsentratsiooni tõusu samaaegsel kasutamisel ruksolitiniibiga. Teine uuring tervetel vabatahtlikel viitas sellele, et ruksolitiniib ei mõjuta etünüülöstradioli ja levonorgestreeli sisaldavate suukaudsete rasestumisvastaste vahendite farmakokineetikat. Seega ei ole oodata sellise kombinatsiooni rasestumisvastase toime langust samaaegsel kasutamisel ruksolitiniibiga.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Jakavi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad.

Loomuuringud on näidanud, et ruksolitiniib on embrüotoksiline ja fetotoksiline. Teratogeensust ei ole rottidel ja küülikutel täheldatud. Siiski oli loomadel plasma taseme erinevusemäär võrreldes kõrgeima kliinilise annuse manustamisega inimesele suhteliselt madal ja seetõttu on tulemuste olulisus inimesel piiratud (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimestele ei ole teada. Ettevaatusabinõuna on Jakavi kasutamine raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Rasestumisvõimelised naised/kontratseptsioon

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal Jakaviga kasutama mõnda tõhusat rasestumisvastast meetodit. Kui naine rasestub ravi ajal Jakaviga, tuleb läbi viia individuaalne kasu ja riski suhte hindamine, võttes tõsiselt arvesse võimalikke ohte lootele (vt lõik 5.3).

Imetamine

Jakavit ei tohi rinnaga toitmise ajal kasutada (vt lõik 4.3) ja seetõttu tuleb rinnaga toitmine ravi alustamisel katkestada. Ei ole teada, kas ruksolitiniib või tema metaboliidid erituvad rinnapiima. Kahju imikutele ei saa välistada. Olemasolevad farmakodünaamilised ja toksikoloogilised andmed loomadel näitavad, et ruksolitiniib ja selle metaboliidid erituvad rinnapiima (vt lõik 5.3).

Fertiilsus

Andmed inimestel ruksolitiniibi mõju kohta fertiilsusele puuduvad. Loomuuringutes toimet fertiilsusele ei täheldatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Jakavil ei ole või on vähene sedatiivne toime. Patsiendid, kellel tekib Jakavi võtmise järel pearinglus, peavad autojuhtimisest ja masinatega töötamisest siiski hoiduma.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Müelofibroos

Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed olid trombotsütopeenia ja aneemia.

Hematoloogilisteks kõrvaltoimeteks (mistahes raskusaste CTCAE [*Common Terminology Criteria for Adverse Events*] järgi) olid aneemia (83,8%), trombotsütopeenia (80,5%) ja neutropeenia (20,8%).

Aneemia, trombotsütopeenia ja neutropeenia on annusest sõltuvad kõrvaltoimed.

Kolm kõige sagedamat mittehmatoloogilist kõrvaltoimet olid verevalumid (33,3%), muud verejooksud (sealhulgas ninaverejooks, protseduurijärgne hemorraagia ja hematuuria) (24,3%) ja pearinglus (21,9%).

Kolm kõige sagedamat mittehematoloogilist laboratoorsete näitajate normist kõrvalekallet, mis kõrvaltoimena registreeriti, olid alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (40,7%), aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (31,5%) ja hüpertriglütserideemia (25,2%). MF-i III faasi uuringutes ei täheldatud CTCAE 3. ega 4. raskusastme hüpertriglütserideemiat või aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemist ega CTCAE 4. raskusastme alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemist või hüperkolesteroleemiat.

Põhjuslikku seost arvestamata katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 30,0% patsientidest.

Polycytaemia vera

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid aneemia ja alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine.

Hematoloogiliste kõrvaltoimete (kõik CTCAE raskusastmed) hulgas esines aneemiat (61,8%), trombotsütopeeniat (25,0%) ja neutropeeniat (5,3%). CTCAE 3. või 4. raskusastme aneemiast ja trombotsütopeeniast teatati vastavalt 2,9%-l ja 2,6%-l patsientidest.

Kolm kõige sagedamini esinevat mittehematoloogilist kõrvaltoimet olid kehakaalu suurenemine (20,3%), pearinglus (19,4%) ja peavalu (17,9%).

Kolm kõige sagedamini esinevat kõrvaltoimena registreeritud mittehematoloogiliste laboratoorsete näitajate normist kõrvalekallet (kõik CTCAE raskusastmed) olid alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (45,3%), aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (42,6%) ja hüperkolesteroleemia (34,7%). Ei täheldatud CTCAE 4. raskusastme alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemist või hüperkolesteroleemiat, küll aga ühte CTCAE 4. raskusastme aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemist.

Põhjuslikku seost arvestamata katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 19,4% patsientidest.

Äge GvHD

Kõige sagedamini teatatud üldised kõrvaltoimed olid trombotsütopeenia, aneemia ja neutropeenia.

Kõrvaltoimena registreeritud hematoloogiliste laboratoorsete näitajate normist kõrvalekalded olid trombotsütopeenia (85,2%), aneemia (75,0%) ja neutropeenia (65,1%). 3. raskusastme aneemiast teatati 47,7%-l patsientidest (4. raskusaste ei kohaldu vastavalt CTCAE v4.03), 3. ja 4. raskusastme trombotsütopeeniast teatati vastavalt 31,3%-l ja 47,7%-l patsientidest.

Kolm kõige sagedamini esinevat mittehematoloogilist kõrvaltoimet olid tsütomegalo-viirusnakkus (CMV) (32,3%), sepsis (25,4%) ja kuseteede infektsioonid (17,9%).

Kolm kõige sagedamini esinevat kõrvaltoimena registreeritud mittehematoloogiliste laboratoorsete näitajate normist kõrvalekallet olid alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (54,9%), aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (52,3%) ja hüperkolesteroleemia (49,2%). Enamus olid 1. ja 2. raskusastme kõrvaltoimed.

Põhjuslikku seost arvestamata katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 29,4% patsientidest.

Krooniline GvHD

Kõige sagedamini teatatud üldised kõrvaltoimed olid aneemia, hüperkolesteroleemia ja aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine.

Kõrvaltoimena registreeritud hematoloogiliste laboratoorsete näitajate normist kõrvalekalded olid aneemia (68,6%), trombotsütopeenia (34,4%) ja neutropeenia (36,2%). 3. raskusastme aneemiast teatati 14,8%-l patsientidest (4. raskusaste ei kohaldu vastavalt CTCAE v4.03), 3. ja 4. raskusastme trombotsütopeeniast teatati vastavalt 9,5%-l ja 6,7%-l patsientidest.

Kolm kõige sagedamini esinevat mittehematoloogilist kõrvaltoimet olid hüpertensioon (15,0%), peavalu (10,2%) ja kuseteede infektsioonid (9,3%).

Kolm kõige sagedamini esinevat kõrvaltoimena registreeritud mittehematoloogiliste laboratoorsete näitajate normist kõrvalekallet olid hüperkolesteroleemia (52,3%), aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (52,2%) jaalaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (43,1%). Enamus olid 1. ja 2. raskusastme kõrvaltoimed.

Põhjuslikku seost arvestamata katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 18,1% patsientidest.

Kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimete loetelu tabelina

Jakavi ohutuse hindamine MF-i patsientidel põhines pikaajalise jälgimisuuringu andmetel kahest III faasi uuringust (COMFORT-I ja COMFORT-II), sealhulgas andmetel patsientidelt, keda algselt randomiseeriti saama ruksolitiiniibi (n=301) ja patsientidelt, kes said ruksolitiiniibi pärast kontrollrühmast üle tulemist (n=156). Uuringuperioodi kestuse mediaan, millel põhines kõrvaltoimete esinemissagedus MF-i patsientidel, oli 30,5 kuud (vahemik 0,3...68,1 kuud).

Jakavi ohutuse hindamine PV patsientidel põhines pikaajalise jälgimisuuringu andmetel kahest III faasi uuringust (RESPONSE ja RESPONSE 2), sealhulgas andmetel patsientidelt, keda algselt randomiseeriti saama ruksolitiiniibi (n=184) ja patsientidelt, kes said ruksolitiiniibi pärast kontrollrühmast ületulemist (n=156). Uuringuperioodi kestuse mediaan, millel põhines kõrvaltoimete esinemissagedus PV patsientidel, oli 41,7 kuud (vahemik 0,03...59,7 kuud).

Jakavi ohutuse hindamine ägeda GvHD-ga patsientidel põhines III faasi uuringul REACH2, sealhulgas andmetel patsientidelt, keda algselt randomiseeriti saama Jakavit (n=152) ja patsientidelt, kes said Jakavit pärast parima olemasoleva ravi (*best available therapy*, BAT) rühmast ületulemist (n=49). Uuringuperioodi kestuse mediaan, millel põhines kõrvaltoimete esinemissagedus, oli 8,9 nädalat (vahemik 0,3...66,1 nädalat).

Jakavi ohutuse hindamine kroonilise GvHD-ga patsientidel põhines III faasi uuringul REACH3, sealhulgas andmetel patsientidelt, keda algselt randomiseeriti saama Jakavit (n=165) ja patsientidelt, kes said Jakavit pärast BAT-i rühmast ületulemist (n=61). Uuringuperioodi kestuse mediaan, millel põhines kõrvaltoimete esinemissagedus, oli 41,4 nädalat (vahemik 0,7...127,3 nädalat).

Kliiniliste uuringute programmis hinnati kõrvaltoimete raskusastet CTCAE alusel, kus 1. raskusaste = kerge, 2. raskusaste = mõõdukas, 3. raskusaste = raske, 4. raskusaste = eluohtlik või puuetekitav, 5. raskusaste = surm.

MF-i ja PV (tabel 4) ning ägeda ja kroonilise GvHD (tabel 5) kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed on toodud MedDRA organsüsteemi klasside kaupa. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed esitatud esinemissageduse järjekorras, kusjuures esimesena on toodud kõige sagedamad kõrvaltoimed. Iga tabelis toodud kõrvaltoime esinemissageduse kategooria põhineb järgmistel kokkuleppelistel kriteeriumitel: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 4 MF-i ja PV III faasi uuringutes teatatud kõrvaltoimete esinemissageduse kategooriad

Kõrvaltoime	Esinemissageduse kategooria MF-i patsientidel	Esinemissageduse kategooria PV patsientidel
Infektsioonid ja infestatsioonid		
Kuseteede infektsioonid ^d	Väga sage	Väga sage
<i>Herpes zoster</i> ^d	Väga sage	Väga sage
Pneumoonia	Väga sage	Sage
Sepsis	Sage	Aeg-ajalt
Tuberkuloos	Aeg-ajalt	Teadmata ^f
HBV taasteke	Teadmata ^e	Aeg-ajalt
Vere ja lümfisüsteemi häired^{a,d}		
Aneemia^a		
CTCAE ^c 4. raskusaste (<6,5g/dl)	Väga sage	Aeg-ajalt
CTCAE ^c 3. raskusaste (<8,0...6,5g/dl)	Väga sage	Sage
Kõik CTCAE ^c raskusastmed	Väga sage	Väga sage
Trombotsütopeenia^a		
CTCAE ^c 4. raskusaste (<25 000/mm ³)	Sage	Aeg-ajalt
CTCAE ^c 3. raskusaste (50 000...25 000/mm ³)	Väga sage	Sage
Kõik CTCAE ^c raskusastmed	Väga sage	Väga sage
Neutropeenia^a		
CTCAE ^c 4. raskusaste (<500/mm ³)	Sage	Aeg-ajalt
CTCAE ^c 3. raskusaste (<1000...500/mm ³)	Sage	Aeg-ajalt
Kõik CTCAE ^c raskusastmed	Väga sage	Sage
Pantsütopeenia^{a,b}		
Pantsütopeenia ^{a,b}	Sage	Sage
Verejooks (kõik verejooksud, sealhulgas intrakraniaalne ja seedetrakti verejooks, verevalumid ja muud verejooksud)	Väga sage	Väga sage
Verevalumid	Väga sage	Väga sage
Seedetrakti verejooks	Väga sage	Sage
Intrakraniaalne verejooks	Sage	Aeg-ajalt
Muud verejooksud (sealhulgas ninaverejooks, protseduurijärgne hemorraagia ja hematuuria)	Väga sage	Väga sage

Ainevahetus- ja toitumishäired		
Hüperkolesteroleemia ^a kõik CTCAE ^c raskusastmed	Väga sage	Väga sage
Hüpertriglütserideemia ^a kõik CTCAE ^c raskusastmed	Väga sage	Väga sage
Kehakaalu suurenemine	Väga sage	Väga sage
Närvisüsteemi häired		
Pearinglus	Väga sage	Väga sage
Peavalu	Väga sage	Väga sage
Seedetrakti häired		
Lipaasi aktiivsuse suurenemine, kõik CTCAE ^c raskusastmed	Väga sage	Väga sage
Kõhukinnisus	Väga sage	Väga sage
Kõhupuhitus	Sage	Sage
Maksa ja sapiteede häired		
Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine ^a		
CTCAE ^c 3. raskusaste (>5x...20 x ULN)	Sage	Sage
Kõik CTCAE ^c raskusastmed	Väga sage	Väga sage
Aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine ^a		
Kõik CTCAE ^c raskusastmed	Väga sage	Väga sage
Vaskulaarsed häired		
Hüpertensioon	Väga sage	Väga sage
^a Esinemissagedus põhineb uutel või halvenenud laboratoorsetel kõrvalekalletel algtasemega võrreldes.		
^b Pantsütopeenia on määratletud kui hemoglobiini sisaldus <100 g/l, trombotsüütide arv <100x10 ⁹ /l ja neutrofiilide arv <1,5x10 ⁹ /l (või 2. astme madal valgete vererakkude arv, kui neutrofiilide arv puudub), samaaegselt ühes laborihinnangus.		
^c Kõrvaltoimete ühiste terminoloogiliste kriteeriumite (CTCAE) versioon 3.0, kus 1. raskusaste = kerge, 2. raskusaste = mõõdukas, 3. raskusaste = raske ja 4. raskusaste = eluohtlik		
^d Neid kõrvaltoimeid on tekstis lähemalt käsitletud.		
^e Turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed		

Ravi lõpetamisel võivad MF-i patsientidel taastuda MF-i sümptomid, nagu jõuetus, luuvalu, palavik, nahasügelus, öine higistamine, sümptomaatiline põrna suurenemine ja kehakaalu vähenemine. Kliinilistes uuringutes naasis MF-i sümptomite üldskoor järkjärgult ravieelsele tasemele 7 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist (vt lõik 4.4).

Tabel 5 GvHD III faasi uuringutes teatatud kõrvaltoimete esinemissageduse kategooriad

Kõrvaltoime	Äge GvHD (REACH2) Esinemissageduse kategooria	Krooniline GvHD (REACH3) Esinemissageduse kategooria
Infektsioonid ja infestatsioonid		
CMV infektsioonid	Väga sage	Sage
CTCAE ³ ≥3. raskusaste	Väga sage	Sage
Sepsis	Väga sage	-
CTCAE ≥3. raskusaste	Väga sage	-
Kuseteede infektsioonid	Väga sage	Sage
CTCAE ≥3. raskusaste	Sage	Sage
BK viirusinfektsioonid	-	Sage
CTCAE ≥3. raskusaste	-	Aeg-ajalt
Vere ja lümfisüsteemi häired		
Trombotsütopeenia ¹	Väga sage	Väga sage
CTCAE 3. raskusaste	Väga sage	Sage
CTCAE 4. raskusaste	Väga sage	Väga sage
Aneemia ¹	Väga sage	Väga sage
CTCAE 3. raskusaste	Väga sage	Väga sage
Neutropeenia ¹	Väga sage	Väga sage
CTCAE 3. raskusaste	Väga sage	Sage
CTCAE 4. raskusaste	Väga sage	Sage
Pantsütopeenia ^{1,2}	Väga sage	-
Ainevahetus- ja toitumishäired		
Hüperkolesteroleemia ¹	Väga sage	Väga sage
CTCAE 3. raskusaste	Sage	Sage
CTCAE 4. raskusaste	Sage	Aeg-ajalt
Kehakaalu suurenemine	-	Sage
CTCAE ≥3. raskusaste	-	N/A ⁵
Närvisüsteemi häired		
Peavalu	Sage	Väga sage
CTCAE ≥3. raskusaste	Aeg-ajalt	Sage
Vaskulaarsed häired		
Hüpertensioon	Väga sage	Väga sage
CTCAE ≥3. raskusaste	Sage	Sage
Seedetrakti häired		
Lipaasi aktiivsuse suurenemine ¹	-	Väga sage
CTCAE 3. raskusaste	-	Sage
CTCAE 4. raskusaste	-	Aeg-ajalt
Amülaasi aktiivsuse suurenemine ¹	-	Väga sage
CTCAE 3. raskusaste	-	Sage
CTCAE 4. raskusaste	-	Sage
Iiveldus	Väga sage	-
CTCAE ≥3. raskusaste	Aeg-ajalt	-
Kõhukinnisus	-	Sage
CTCAE ≥3. raskusaste	-	N/A ⁵

Maksa ja sapiteede häired		
Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine ¹	Väga sage	Väga sage
CTCAE 3. raskusaste	Väga sage	Sage
CTCAE 4. raskusaste	Sage	Aeg-ajalt
Aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine ¹	Väga sage	Väga sage
CTCAE 3. raskusaste	Sage	Sage
CTCAE 4. raskusaste	N/A ⁵	Aeg-ajalt
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		
Vere kreatiin-fosfokinaasi aktiivsuse suurenemine ¹	-	Väga sage
CTCAE 3. raskusaste	-	Sage
CTCAE 4. raskusaste	-	Sage
Neerude ja kuseteede häired		
Vere kreatiniini taseme suurenemine ¹	-	Väga sage
CTCAE 3. raskusaste	-	Sage
CTCAE 4. raskusaste	-	N/A ⁵
¹	Esinemissagedus põhineb uutel või halvenenud laboratoorsetel kõrvalekalletel võrrelduna algtasemega.	
²	Pantsütopeenia on määratletud kui hemoglobiini sisaldus <100 g/l, trombotsüütide arv <100x10 ⁹ /l ja neutrofiilide arv <1,5x10 ⁹ /l (või 2. astme madal valgete vererakkude arv, kui neutrofiilide arv puudub), samaaegselt ühes laborihinnangus.	
³	CTCAE versioon 4.03.	
⁴	≥3. raskusastme sepsis hõlmab 20 (10%) 5. raskusastme juhtu.	
⁵	Mittekohalduv: ühestki juhust ei ole teavitatud.	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Aneemia

MF-i III faasi kliinilistes uuringutes oli CTCAE 2. raskusastme või raskema aneemia tekke mediaanaeg 1,5 kuud. Üks patsient (0,3%) katkestas aneemia tõttu ravi.

Ruksolitiniibiga ravitud patsientidel saabus vere hemoglobiinisalduse vähenemise nadiir (ligikaudu 10 g/l madalam võrreldes algtasemega) pärast 8...12-nädalast ravi ning taastus seejärel järkjärgult uuel tasemel, mis oli ligikaudu 5 g/l võrra madalam kui algtase. Nimetatud kulgu täheldati patsientidel sõltumata sellest, kas nad said ravi ajal transfusioone või mitte.

Randomiseeritud platseebokontrolliga COMFORT-I uuringus sai 60,6% MF-i patsientidest Jakavi rühmas ning 37,7% MF-i patsientidest platseeborühmas randomiseeritud raviperioodi vältel vere punaliblede transfusioone. COMFORT-II uuringus said vere punaliblede massi transfusioone 53,4% patsientidest Jakavi rühmas ning 41,1% patsientidest kontrollrühmas (st parim olemasolev ravi).

Olulise tähtsusega uuringute randomiseerimise perioodis oli aneemia esinemine PV patsientide hulgas madalam võrreldes MF-i patsientidega (40,8% vs 82,4%). PV patsientide hulgas teatati CTCAE 3. ja 4. raskusastme juhtudest 2,7%-l, samas MF-i patsientidel oli esinemissagedus 42,56%.

Ägeda ja kroonilise GvHD III faasi uuringutes teatati 3. raskusastme aneemiast vastavalt 47,7%-l ja 14,8%-l patsientidest.

Trombotsütopeenia

MF-i III faasi kliinilistes uuringutes oli 3. või 4. raskusastme trombotsütopeenia tekke mediaanaeg ligikaudu 8 nädalat. Trombotsütopeenia oli enamasti annuse vähendamisel või ravi katkestamisel mööduv. Trombotsüütide arvu keskmine taastumise aeg väärtuseni üle 50 000 raku/mm³ oli 14 päeva. Randomiseerimise järgus said trombotsüütide transfusioone 4,7% patsientidest ruksolitiniibi rühmas ning 4,0% patsientidest kontrollrühmas. Trombotsütopeenia tõttu katkestati ravi 0,7% patsientidest ruksolitiniibi rühmas ning 0,9% patsientidest kontrollrühmas. Patsientidel, kellel trombotsüütide arv enne ravi alustamist ruksolitiniibiga oli vahemikus 100 000...200 000/mm³, täheldati 3. või 4. raskusastme trombotsütopeeniat sagedamini kui patsientidel, kellel trombotsüütide arv enne ravi alustamist oli > 200 000/mm³ (64,2% vs 38,5%).

Olulise tähtsusega uuringute randomiseerimise perioodis oli trombotsütopeenia esinemine PV patsientide hulgas (16,8%) madalam võrreldes MF-i patsientidega (69,8%). Raske (s.o CTCAE 3. ja 4. raskusaste) trombotsütopeenia esinemine oli PV patsientide hulgas (2,7%) madalam võrreldes MF-i patsientidega (11,6%).

Ägeda GvHD III faasi uuringus täheldati 3. ja 4. raskusastme trombotsütopeeniat vastavalt 31,3%-l ja 47,7%-l patsientidest. Kroonilise GvHD III faasi uuringus esines 3. ja 4. raskusastme trombotsütopeeniat vähem (5,9% ja 10,7%) kui ägeda GvHD korral.

Neutropeenia

MF-i III faasi kliinilistes uuringutes oli 3. või 4. raskusastme neutropeenia tekke mediaanaeg 12 nädalat. Randomiseerimise järgus tuli 1,0% patsientidest neutropeenia tõttu annuse manustamist edasi lükata või vähendada ning neutropeenia tõttu katkestas ravi 0,3% patsientidest.

PV patsientidel teatati III faasi uuringute randomiseerimise perioodis neutropeenia esinemisest 1,6% ruksolitiniibi kasutanud patsientidest võrrelduna 7% võrdlusravimit saanud patsientidega. Ruksolitiniibi rühmas tekkis ühel patsiendil CTCAE 4. raskusastme neutropeenia. Ruksolitiniibi saanud patsientide laiendatud jälgimisuuringus tekkis kahel patsiendil CTCAE 4. raskusastme neutropeenia.

Ägeda GvHD III faasi uuringus täheldati 3. ja 4. raskusastme neutropeeniat vastavalt 17,9%-l ja 20,6%-l patsientidest. Kroonilise GvHD III faasi uuringus esines 3. ja 4. raskusastme neutropeeniat vähem (9,5% ja 6,7%) kui ägeda GvHD korral.

Verejooks

MF-i III faasi kliinilistes uuringutes täheldati verejookse (sealhulgas intrakraniaalne ja seedetrakti verejooks, verevalumid ja muud verejooksud) 32,6% patsientidest ruksolitiniibi rühmas ja 23,2% patsientidest võrdlusravi rühmas (platseebo või parim olemasolev ravi). 3. kuni 4. raskusastme verejooksude esinemissagedus oli ruksolitiniibi ja võrdlusravi rühmades sarnane (4,7% vs 3,1%). Enamikul patsientidest, kellel ravi ajal täheldati verejookse, esinesid verevalumid (65,3%). Verevalumeid täheldati ruksolitiniibi kasutanud patsientidel sagedamini kui võrdlusravi rühmas (23,1% vs 11,6%). Intrakraniaalset verejooksu täheldati 1% ruksolitiniibi kasutanud patsientidel ja 0,9% võrdlusravi saanud patsientidel. Seedetrakti verejooksu täheldati 5,0% ruksolitiniibi kasutanud patsientidel võrrelduna 3,1% võrdlusravi saanud patsientidega. Muud verejookse (sealhulgas ninaverejooks, protseduurijärgne hemorraagia ja hematuuria) täheldati 13,3% ruksolitiniibi kasutanud patsientidel ja 10,3% võrdlusravi saanud patsientidel.

MF-i III faasi kliiniliste uuringute pikaajalise jälgimisuuringu ajal suurenes verejooksude kumulatiivne esinemissagedus proportsionaalselt jälgimisperioodi pikkusega. Verevalumid olid kõige sagedamini teatatud verejooksude juhud (33,3%). Intrakraniaalsest ja seedetrakti verejooksust teatati vastavalt 1,3% ja 10,1% patsientidest.

Olulise tähtsusega PV patsientide III faasi kliiniliste uuringute võrdlevas perioodis teatati verejooksudest (sealhulgas intrakraniaalne ja seedetrakti verejooks, verevalumid ja muud verejooksud) 16,8%-l ruksolitiniibi patsientidest ja 15,3%-l patsientidest, kes said parimat olemasolevat ravi RESPONSE uuringus, ning 12,0%-l patsientidest, kes said parimat olemasolevat ravi RESPONSE 2 uuringus. Verevalumitest teatati 10,3%-l ruksolitiniibi patsientidest ja 8,1%-l patsientidest, kes said parimat olemasolevat ravi RESPONSE uuringus, ning 2,7%-l patsientidest, kes said parimat olemasolevat ravi RESPONSE 2 uuringus. Ruksolitiniibi patsientidel ei teatatud intrakraniaalse ega seedetrakti verejooksu juhtudest. Ühel ruksolitiniibi patsiendil esines 3. raskusastme verejooks (protseduurijärgne verejooks), ühestki 4. raskusastme verejooksust ei ole teatatud. Teistest verejooksudest (sealhulgas nt ninaverejooks, protseduurijärgne hemorraagia, igemete veritsus) teatati 8,7%-l ruksolitiniibi patsientidest ja 6,3%-l patsientidest, kes said parimat olemasolevat ravi RESPONSE uuringus, ning 6,7%-l patsientidest, kes said parimat olemasolevat ravi RESPONSE 2 uuringus.

PV III faasi kliiniliste uuringute pikaajalise jälgimisuuringu ajal suurenes verejooksude kumulatiivne esinemissagedus proportsionaalselt jälgimisperioodi pikkusega. Verevalumid olid kõige sagedamini teatatud verejooksude juhud (17,4%). Intrakraniaalsest ja seedetrakti verejooksust teatati vastavalt 0,3% ja 3,5% patsientidest.

Ägeda GvHD III faasi kliinilise uuringu võrdlevas perioodis teatati verejooksudest 25,0%-l ja 22,0%-l patsientidest vastavalt ruksolitiniibi ja BAT-i rühmades. Verejooksu juhtude alarühmad olid ravirühmade vahel üldiselt sarnased: verevalumid (5,9% ruksolitiniibi vs 6,7% BAT-i rühmas), seedetrakti verejooksud (9,2% vs 6,7%) ja teised verejooksud (13,2% vs 10,7%). Intrakraniaalse verejooksu juhtudest teatati 0,7% patsientidest BAT-i rühmas ja mitte ühelgi patsiendil ruksolitiniibi rühmas.

Kroonilise GvHD III faasi kliinilise uuringu võrdlevas perioodis teatati verejooksudest 11,5%-l ja 14,6%-l patsientidest vastavalt ruksolitiniibi ja BAT-i rühmades. Verejooksu juhtude alarühmad olid ravirühmade vahel üldiselt sarnased: verevalumid (4,2% ruksolitiniibi vs 2,5% BAT-i rühmas), seedetrakti verejooksud (1,2% vs 3,2%) ja teised verejooksud (6,7% vs 10,1%). Intrakraniaalse verejooksu juhtudest ei teatatud kummaski ravirühmas.

Infektsioonid

MF-i III faasi kliinilistes uuringutes täheldati 3. või 4. raskusastme kuseteede infektsioone 1,0% patsientidest, vöötohatist 4,3% patsientidest ja tuberkuloosi 1,0% patsientidest. III faasi kliinilistes uuringutes teatati sepsisest 3,0%-l patsientidest. Ruksolitiniibravi saanud patsientide pikaajalise jälgimisperioodi käigus ei ilmnenud sepsise sagenemise trendi aja jooksul.

PV patsientide III faasi uuringu randomiseerimise perioodis teatati ühest (0,5%) CTCAE 3. raskusastme ja mitte ühestki 4. raskusastme kuseteede infektsioonist. *Herpes zoster*'i esinemissagedus oli sarnane PV patsientidel (4,3%) ja MF-i patsientidel (4,0%). PV patsientide hulgas esines üks CTCAE 3. raskusastme postherpeetiline neuralgia juht. Pneumooniast teatati 0,5% ruksolitiniibi kasutanud patsientidest võrrelduna 1,6% võrdlusravi saanud patsientidega. Ühelgi ruksolitiniibi rühma patsiendil ei teatatud sepsise või tuberkuloosi juhtudest.

PV III faasi uuringute pikaajalise jälgimisuuringu ajal olid sagedasti teatatud infektsioonid kuseteede infektsioonid (11,8%), *herpes zoster* (14,7%) ja pneumoonia (7,1%). Sepsisest teatati 0,6% patsientidest. Ühelgi patsiendil ei teatatud pikaajalises jälgimisuuringus tuberkuloosist.

Ägeda GvHD III faasi uuringu võrdleva perioodi ajal teatati kuseteede infektsioonidest 9,9%-l (≥ 3 . raskusastmega 3,3%) patsientidest ruksolitiniibi rühmas võrrelduna 10,7% (≥ 3 . raskusastmega 6,0%) patsientidega BAT-i rühmas. CMV-infektsioonidest teatati 28,3%-l (≥ 3 . raskusastmega 9,3%) patsientidest ruksolitiniibi rühmas võrrelduna 8,7% (≥ 3 . raskusastmega 10,0%) patsientidega BAT-i rühmas. Sepsise juhtudest teatati 12,5%-l (≥ 3 . raskusastmega 11,1%) patsientidest ruksolitiniibi rühmas võrrelduna 8,7% (≥ 3 . raskusastmega 6,0%) patsientidega BAT-i rühmas.

BK-viirusinfektsioonist teatati ainult ruksolitiniibi rühmas 3 patsiendil ühe 3. raskusastme juhuga. Pikaajalise jälgimisuuringu ajal teatati ruksolitiniibi rühmas kuseteede infektsioonidest 17,9%-l patsientidest (≥ 3 . raskusastmega 6,5%) ja CMC-infektsioonidest 32,3%-l patsientidest (≥ 3 . raskusastmega 11,4%). Elundite haaratusega CMC-infektsiooni täheldati väga vähestel patsientidel; ükskõik mis raskusastmega CMV-koliidist, CMV-enteriidist ja CMV-seedetrakti infektsioonist teatati vastavalt neljal, kahel ja ühel patsiendil. Ükskõik mis raskusastmega sepsise juhtudest, sealhulgas septilisest šokist, teatati 25,4%-l (≥ 3 . raskusastmega 21,9%) patsientidest.

Kroonilise GvHD III faasi uuringus võrdleva perioodi ajal teatati kuseteede infektsioonidest 8,5%-l (≥ 3 . raskusastmega 1,2%) patsientidest ruksolitiniibi rühmas võrrelduna 6,3% (≥ 3 . raskusastmega 1,3%) patsientidega BAT-i rühmas. BK-viirusinfektsioonist teatati 5,5%-l (≥ 3 . raskusastmega 0,6%) patsientidest ruksolitiniibi rühmas võrrelduna 1,3% patsientidega BAT-i rühmas. CMV-infektsioonidest teatati 9,1%-l (≥ 3 . raskusastmega 1,8%) patsientidest ruksolitiniibi rühmas võrrelduna 10,8% (≥ 3 . raskusastmega 1,9%) patsientidega BAT-i rühmas. Sepsise juhtudest teatati 2,4%-l (≥ 3 . raskusastmega 2,4%) patsientidest ruksolitiniibi rühmas võrrelduna 6,3% (≥ 3 . raskusastmega 5,7%) patsientidega BAT-i rühmas. Pikaajalise jälgimisuuringu ajal teatati ruksolitiniibi rühmas kuseteede infektsioonidest ja BK-viirusinfektsioonidest vastavalt 9,3%-l (≥ 3 . raskusastmega 1,3%) ja 4,9%-l (≥ 3 . raskusastmega 0,4%) patsientidest. CMC-infektsioonidest ja sepsise juhtudest teatati vastavalt 8,8%-l (≥ 3 . raskusastmega 1,3%) ja 3,5%-l (≥ 3 . raskusastmega 3,5%) patsientidest.

Lipaasi aktiivsuse suurenemine

RESPONSE uuringu randomiseerimise perioodis esines lipaasiväärtuste halvenemist rohkem ruksolitiniibi rühmas võrrelduna kontrollrühmaga, peamiselt erinevuste tõttu 1. raskusastme juhtudes (18,2% vs 8,1%). ≥ 2 . raskusastme lipaasi aktiivsuse suurenemised olid ravirühmade vahel sarnased. RESPONSE 2 uuringus olid esinemissagedused ruksolitiniibi ja kontrollrühma vahel võrreldavad (10,8% vs 8%). PV III faasi uuringute pikaajalise jälgimisuuringu ajal teatati 3. ja 4. raskusastme lipaasi aktiivsuse suurenemisest vastavalt 7,4% ja 0,9% patsientidest. Nendel patsientidel ei teatatud suurenenud lipaasi aktiivsusega pankreatiidi kaasuvatest nähtudest ega sümptomitest.

MF-i III faasi uuringutes teatati kõrgetest lipaasiväärtustest 18,7% ja 19,3% patsientidest ruksolitiniibi rühmas ja 16,6% ja 14,0% kontrollrühmas vastavalt COMFORT-I ja COMFORT-II uuringutes. Suurenenud lipaasi aktiivsusega patsientidel ei teatatud pankreatiidi kaasuvatest nähtudest ega sümptomitest.

Ägeda GvHD III faasi uuringu võrdlevas perioodis teatati uutest või halvenenud lipaasiväärtustest 19,7%-l patsientidest ruksolitiniibi rühmas võrrelduna 12,5% patsientidega BAT-i rühmas; vastavad 3. raskusastme (3,1% vs 5,1%) ja 4. raskusastme (0% vs 0,8%) aktiivsuste suurenemised olid sarnased. Pikaajalise jälgimisuuringu ajal teatati ruksolitiniibi rühmas lipaasi aktiivsuse suurenemisest 32,2%-l patsientidest; 3. ja 4. raskusastme juhtudest teatati vastavalt 8,7%-l ja 2,2%-l patsientidest.

Kroonilise GvHD III faasi uuringu võrdlevas perioodis teatati uutest või halvenenud lipaasiväärtustest 32,1%-l patsientidest ruksolitiniibi rühmas võrrelduna 23,5% patsientidega BAT-i rühmas; vastavad 3. raskusastme (10,6% vs 6,2%) ja 4. raskusastme (0,6% vs 0%) aktiivsuste suurenemised olid sarnased. Pikaajalise jälgimisuuringu ajal teatati ruksolitiniibi rühmas lipaasi aktiivsuse suurenemisest 35,9%-l patsientidest; 3. ja 4. raskusastme juhtudest teatati vastavalt 9,5%-l ja 0,4%-l patsientidest.

Süstoolse vererõhu tõus

III faasi kliinilistes olulise tähtsusega uuringutes registreeriti 31,5% patsientidest vähemalt ühel visiidil süstoolse vererõhu tõus 20 mmHg või rohkem võrrelduna 19,5% võrdlusrühma patsientidega. COMFORT-I (MF-i patsiendid) uuringus oli keskmine süstoolse vererõhu tõus võrreldes algtaasemega 0...2 mmHg ruksolitiniibi puhul vs 2...5 mmHg langus platseebo puhul. MF-i patsientide COMFORT-II uuringus oli ruksolitiniibi ja platseeborühma vaheline erinevus väike.

PV patsientide olulise tähtsusega uuringus oli randomiseerimise perioodis ruksolitiniibi rühmas keskmine süstoolse vererõhu tõus 0,65 mmHg võrreldes BAT-i rühmas vererõhu langusega 2 mmHg.

Lapsed

Kokku uuriti ohutuse osas 20 GvHD-ga patsienti vanuses 12...<18 aastat: 9 patsienti (5 ruksolitiniibi rühmas ja 4 BAT-i rühmas) uuringus REACH2 ja 11 patsienti (4 ruksolitiniibi rühmas ja 7 BAT-i rühmas) uuringus REACH3. Tuginedes noorukitel ja täiskasvanutel täheldatud sarnasele ekspositsioonile, on ruksolitiniibi ohutus soovitatavas annuses 10 mg kaks korda ööpäevas võrreldava esinemissageduse ja raskusastmega.

Eakad

Patsiente, kes olid vanuses >65 aastat ja said ravi ruksolitiniibiga, uuriti ohutuse osas kokku 29 patsienti uuringus REACH2 ja 25 patsienti uuringus REACH3. Üldiselt uusi ohutusprobleeme ei tuvastatud ja >65-aastaste patsientide ohutusprofiil sarnanes 18...65-aastastel täheldatuga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Antidoot Jakavi üleannustamise raviks puudub. Kuni 200 mg üksikannuseid on talutud üsna hästi. Soovitatavatest annustest suuremate annuste korduval manustamisel on suurem oht müelosupressiooni tekkeks (leukopeenia, aneemia ja trombotsütopeenia). Üleannustamise ravi on vajaduse korral toetav.

Hemodialüüs ei kiirenda ilmselt ruksolitiniibi eemaldamist organismist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01EJ01

Toimemehhanism

Ruksolitiniib on Januse kinaaside JAK1 ja JAK2 selektiivne inhibiitor (IC_{50} väärtus JAK1 ja JAK2 ensüümide suhtes on vastavalt 3,3 nM ja 2,8 nM). Nimetatud ensüümid vahendavad terve rea tsütokiinide ja kasvufaktorite toimeid, mis on olulised hematopoeesis ja immuunfunktsioonis.

MF ja PV on müeloproliferatiivsed kasvajakad, mis on seotud JAK1 ja JAK2 signaalraja regulatsioonihäirega. Arvatakse, et selle regulatsioonihäire põhjuseks on tsirkuleerivate tsütokiinide kõrge tase, mis aktiveerib JAK-STAT rada, funktsioonimuutusega seotud mutatsioon nagu JAK2V617F, ning negatiivsete regulaatorsete mehhanismide vaigistamist. MF-iga patsientidel esineb JAK signaalraja regulatsioonihäire sõltumata JAK2V617F mutatsiooni staatusest. >95%-l PV patsientidest esinevad aktiveerivad mutatsioonid JAK2-s (V617F-s või eksonis 12).

Ruksolitiniib pärsib hematoloogiliste kasvajate tsütokiinsõltuvates rakumudelites ning Ba/F3 rakkude vahendatud tsütokiin-mittesõltuvates rakumudelites, mis ekspresseerivad JAK2V617F muteerunud proteiini, JAK-STAT signaalimist ja rakkude proliferatsiooni, kusjuures IC₅₀ väärtused on vahemikus 80 ... 320 nM.

JAK-STAT signaali rajad osalevad mitmete GvHD patogeneesis oluliste immuunrakutüüpide arengu, proliferatsiooni ja aktivatsiooni regulatsioonis.

Farmakodünaamilised toimed

Ruksolitiniib pärsib tsütokiinide poolt esile kutsutud STAT3 fosforüülimist tervete indiviidide ja MF-i ja PV-ga patsientide täisveres. Ruksolitiniibi maksimaalne STAT3 fosforüülimist pärssiv toime saabub 2 tundi pärast manustamist ning see toime möödub nii tervetel indiviididel kui ka MF-iga patsientidel 8 tunni pärast, mis näitab, et ruksolitiniib ega selle aktiivsed metaboliidid ei kumuleeru.

Müelofibroosi peamiste sümptomitega seotud põletikuliste markerite, nagu TNF α , IL-6 ja C-reaktiivse valgu algtaseme tõusnud väärtused vähenesid MF-iga patsientidel ravi korral ruksolitiniibiga. Ravi vältel ei tekkinud MF-iga patsientidel resistentsust ruksolitiniibi suhtes. Sarnaselt olid ka PV patsientidel põletikumarkerite algtasemed tõusnud ja ruksolitiniibraviga vähenes põletikumarkerite tase.

Spetsiaalses QT intervalli uuringus tervetel vabatahtlikel ei täheldatud ruksolitiniibi üksikannustel QT/QTc intervalli pikendavat toimet kuni supratherapeutilise annuseni 200 mg, mis näitab, et ruksolitiniibil ei ole toimet südame repolarisatsioonile.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Müelofibroos

MF-iga patsientidel (primaarne MF, *polycytaemia vera* järgne MF või essentsiaalse trombotsüteemia järgne MF) on läbi viidud kaks III faasi randomiseeritud uuringut (COMFORT-I ja COMFORT-II). Mõlemas uuringus oli patsientidel palpeeritav põrn (vähemalt 5 cm allpool roidekaart) ning keskmine risk või suur risk rahvusvahelise töörühma (*International Working Group*) konsensuskriteeriumite järgi. Jakavi algannus põhines trombotsüütide arvul. Patsiendid, kelle trombotsüütide arv oli $\leq 100\,000/\text{mm}^3$, ei vastanud COMFORT uuringute osalemiskriteeriumitele, kuid 69 patsienti kaasati EXPAND uuringusse – avatud IB faasi annustselgitav uuring patsientidel, kellel oli MF (primaarne MF, *polycytaemia vera* järgne MF või essentsiaalse trombotsüteemia järgne MF) ja trombotsüütide arv algtasemega võrreldes $\geq 50\,000 \dots < 100\,000/\text{mm}^3$.

COMFORT-I oli topeltpime randomiseeritud platseebokontrolliga uuring 309 patsiendil, kes olid resistentsed olemasolevale ravile või kellele see ravi ei sobinud. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kellel saavutati magnetresonantstomograafia (MRT) või kompuutertomograafia (KT) alusel hinnates 24. nädalal põrna mahu $\geq 35\%$ vähenemine võrreldes lähtetasemega.

Uuringu teised tulemusnäitajad olid põrna mahu $\geq 35\%$ vähenemise püsimise kestus, patsientide osakaal, kellel täheldati 24. nädalal võrreldes algtasemega modifitseeritud MF-i sümptomite hindamisvormi (*Myelofibrosis Symptom Assessment Form*, MFSAF versioon 2.0) alusel sümptomite üldskoori $\geq 50\%$ vähenemist, sümptomite üldskoori muutust, ning üldine elulemus.

COMFORT-II oli avatud randomiseeritud uuring, mis viidi läbi 219 patsiendil. Patsiendid randomiseeriti uuringusse suhtes 2 : 1 ruksolitiniib vs parim olemasolev ravi. Parima olemasoleva ravi rühmas said 47% patsientidest ravi hüdroksüüureaga ja 16% glükokortikosteroididega. Esmane tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kellel saavutati MRT või KT alusel hinnates 48. nädalal põrna mahu $\geq 35\%$ vähenemine võrreldes algtasemega.

Teised tulemusnäitajad olid patsientide osakaal, kellel saavutati 24. nädalal põrna mahu $\geq 35\%$ vähenemine võrreldes algtasemega ning põrna mahu $\geq 35\%$ vähenemise püsimise kestus.

Nii COMFORT-I kui ka COMFORT-II uuringutes olid patsientide algtaase demograafilised näitajad ravirühmade vahel sarnased.

Tabel 6 Patsientide osakaal, kellel saavutati 24. nädalal (COMFORT-I) ja 48. nädalal (COMFORT-II) põrna mahu $\geq 35\%$ vähenemine võrreldes algtaasega (ravikavatsuslik populatsioon)

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Jakavi (N=155)	Platseebo (N=153)	Jakavi (N=144)	Parim olemasolev ravi (N=72)
Ajapunktid	24. nädal		48. nädal	
Patsientide arv (%), kellel põrna maht vähenes $\geq 35\%$	65 (41,9%)	1 (0,7)	41 (28,5%)	0
95% usalduspiirid (%)	34,1; 50,1	0; 3,6	21,3; 36,6	0,0; 5,0
p-väärtus	< 0,0001		< 0,0001	

Sõltumata JAK2V617F mutatsiooni esinemisest (tabel 7) või haiguse alamtüübist (primaarne MF, *polycythaemia vera* järgne MF või essentsiaalse trombotsüteemia järgne MF) saavutati põrna mahu $\geq 35\%$ vähenemine (tabel 6) võrreldes algtaasega oluliselt suuremal osal patsientidest Jakavi rühmas.

Tabel 7 Patsientide osakaal, kellel saavutati algtaasega võrreldes $\geq 35\%$ põrna mahu vähenemine JAK mutatsiooni saatuse järgi (ohutuse populatsioon)

	COMFORT-I				COMFORT-II			
	Jakavi		Platseebo		Jakavi		Parim olemasolev ravi	
JAK mutatsiooni staatus	Positiivne (N=113) n (%)	Negatiivne (N=40) n (%)	Positiivne (N=121) n (%)	Negatiivne (N=27) n (%)	Positiivne (N=110) n (%)	Negatiivne (N=35) n (%)	Positiivne (N=49) n (%)	Negatiivne (N=20) n (%)
Patsientide arv (%), kellel põrna maht vähenes $\geq 35\%$	54 (47,8)	11 (27,5)	1 (0,8)	0	36 (32,7)	5 (14,3)	0	0
Ajahetk	Pärast 24 nädalat				Pärast 48 nädalat			

Vähemalt 24 nädalat püsiva põrna ravivastuse ($\geq 35\%$ vähenemine) tõenäosus Jakavi ravi ajal oli COMFORT-I uuringus 89% ja COMFORT-II uuringus 87%, tõenäosus, et ravivastus säilib vähemalt 48 nädalat, oli COMFORT-II uuringus 52%.

COMFORT-I uuringus saavutas Jakavi rühmas 45,9% patsientidest 24. nädalal sümptomite üldskoori $\geq 50\%$ vähenemise võrreldes algtaasega (mõõdetud kasutades MFSAF päevikut v2.0), platseeborühmas oli tulemus vastavalt 5,3% ($p < 0,0001$ hii-ruut testi alusel). 24. nädalal oli EORTC QLQ C30 küsimustiku alusel üldise tervisliku seisundi skoor Jakavi rühmas +12,3 ja platseeborühmas vastavalt -3,4 ($p < 0,0001$).

COMFORT-I uuringus, pärast jälgimisperioodi mediaankestusega 34,3 kuud, oli ruksolitiniibi rühma randomiseeritud patsientide suremus 27,1% võrreldes 35,1%-ga platseeborühmas; HR 0,687; 95% CI 0,459...1,029; $p = 0,0668$.

COMFORT-I uuringus, pärast jälgimisperioodi mediaankestusega 61,7 kuud, oli ruksolitiniibi rühma randomiseeritud patsientide suremus 44,5% (69 patsienti 155-st) võrreldes 53,2%-ga (82 patsienti 154-st) platseeborühmas. Võrreldes platseeboga oli ruksolitiniibi rühmas surma risk 31% väiksem (HR 0,69; 95% CI 0,50...0,96; p=0,025).

COMFORT-II uuringus, pärast jälgimisperioodi mediaankestusega 34,7 kuud, oli ruksolitiniibi rühmas suremus 19,9% võrreldes 30,1%-ga parima olemasoleva ravi (*best available treatment*, BAT) rühma randomiseeritud patsientidel; HR 0,48; 95% CI 0,28...0,85; p= 0,009. Mõlemas uuringus seostati ruksolitiniibi rühma märgitud madalamat suremusmäära *polycytaemia vera* või essentsiaalse trombotsütemia alagrupidest saadud andmetega.

COMFORT-II uuringus, pärast jälgimisperioodi mediaankestusega 55,9 kuud, oli ruksolitiniibi rühma randomiseeritud patsientide suremus 40,4% (59 patsienti 146-st) võrreldes 47,9%-ga (35 patsienti 73-st) parima olemasoleva ravi rühmas. Võrreldes parima olemasoleva ravi rühmaga oli ruksolitiniibi rühmas surma risk 33% väiksem (HR 0,67; 95% CI 0,44...1,02; p=0,062).

Polycytaemia vera

Randomiseeritud, avatud, aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud III faasi uuringusse (RESPONSE) oli kaasatud 222 PV patsienti, kes olid hüdroksüürea suhtes resistentsed, määratlus põhineb ELN-i (*European Leukemia Net*) rahvusvahelise töögrupi avaldatud kriteeriumitele. 110 patsienti randomiseeriti ruksolitiniibi rühma ja 112 patsienti BAT-i rühma. Jakavi algannus oli 10 mg kaks korda ööpäevas. Vastavalt taluvusele ja efektiivsusele kohandati individuaalselt patsientide Jakavi annust maksimaalse annuseni 25 mg kaks korda ööpäevas. BAT-i määras uurija patsiendipõhiselt ja sinna kuulusid hüdroksüürea (59,5%), interferoon/pegüleeritud interferoon (11,7%), anagreliid (7,2%), pipobromaan (1,8%) ja jälgimine (15,3%).

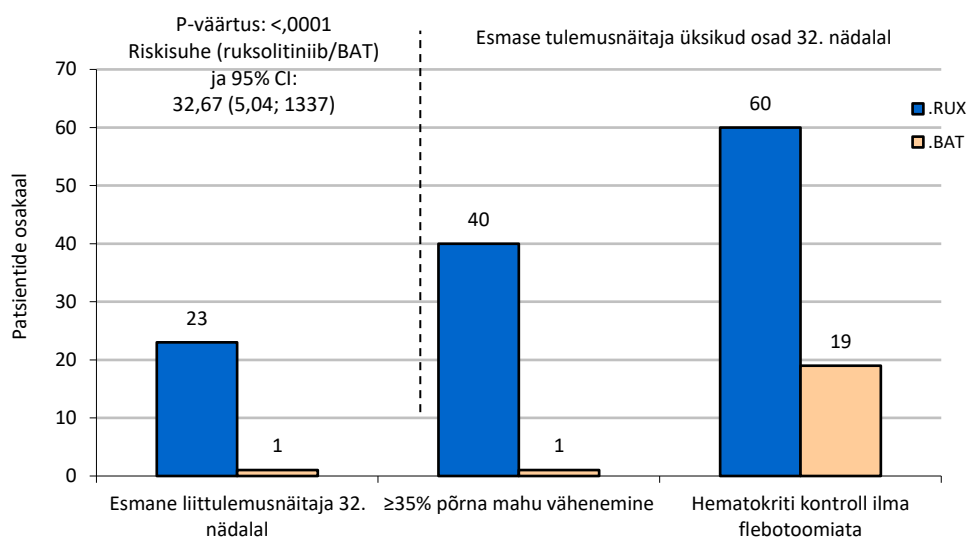
Uuringu alguses olid rühmad demograafiliselt ja haiguse omaduste poolest võrreldavad. Mediaanvanus oli 60 aastat (vahemik 33 kuni 90 aastat). Ruksolitiniibi rühmas oli patsientide PV diagnoosi mediaanväärtus 8,2 aastat ning eelnevalt oli hüdroksüüreaga ravi kestnud mediaanväärtusena ligikaudu 3 aastat. Enamikul patsientidest (>80%) oli viimase 24 nädala jooksul enne skriinimist tehtud vähemalt kahel korral flebotoomiat. Puuduvad võrdlevad andmed pikaajalise elulemuse ja haiguse tüsistuste esinemise kohta.

Esmane liittulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kellele esiteks puudus vajadus teha flebotoomiat (hematokriti [HCT] kontroll), ja teiseks, kelle põrna maht oli 32. nädalaks vähenenud $\geq 35\%$ võrreldes algtasemega. Flebotoomia vajadust defineeriti kui kinnitatud HCT $>45\%$, s.o vähemalt 3 protsendipunkti suurem kui HCT algtasemel või kinnitatud HCT $>48\%$, sõltuvalt kumb väärtus oli madalam. Kõige olulisemad teised tulemusnäitajad olid patsientide osakaal, kes saavutasid esmase tulemusnäitaja ning püsisid progressioonivabad vähemalt 48 nädalat, aga ka patsientide osakaal, kes saavutasid täieliku hematoloogilise remissiooni 32. nädalaks.

Uuringus saavutati peamine eesmärk ning suurem osakaal Jakavi patsiente saavutas esmase liittulemusnäitaja ning kõik selle üksikud osad. Jakavi-ravi saanud patsientidest (23%) saavutas oluliselt rohkem esmase tulemusnäitaja ($p<0,0001$) võrreldes BAT-iga (0,9%). Hematokriti kontrolli saavutas 60% patsientidest Jakavi rühmas võrreldes 18,8%-ga BAT-i rühmas ning $\geq 35\%$ -lise põrna mahu vähenemise saavutas 40% patsientidest Jakavi rühmas võrreldes 0,9%-ga BAT-i rühmas (Joonis 1).

Samuti saavutati mõlemad olulisemad teised tulemusnäitajad. Täieliku hematoloogilise remissiooni saavutanud patsientide osakaal oli Jakavi rühmas 23,6% võrreldes 8,0%-ga BAT-i rühmas ($p= 0,0013$) ning 48. nädalaks kestma jäänud esmase tulemusnäitaja saavutas Jakavi rühmas 20% võrreldes 0,9%-ga BAT-i rühmas ($p<0,0001$).

Joonis 1 Esmase tulemusnäitaja ja esmase tulemusnäitaja komponendid saavutanud patsiendid 32. nädalal



Sümptomite mõju hinnati kasutades MPN-SAF sümptomite üldskoori (*total symptom score*, TSS) elektroonilist päevikut, mis koosnes 14 küsimusest. 32. nädalaks oli $\geq 50\%$ TSS-14 ja TSS-5 vähenemise saavutanud vastavalt 49% ja 64% ruksolitiniibravi saanud patsientidest võrreldes ainult 5% ja 11%-ga BAT-i rühmas.

Hinnangut ravist saadud kasule mõõdeti Patsiendi Muutuse Üldmulje (*Patient Global Impression of Change*, PGIC) küsimustikuga. 66% ruksolitiniibi patsientidest võrreldes 19%-ga BAT-i rühmas teatas üldmulje paranemisest juba 4 nädalat pärast ravi alustamist. Hinnang ravist saadud kasule oli ruksolitiniibi patsientide hulgas kõrgem ka 32. nädalal (78% versus 33%).

80. nädalal ja 256. nädalal pärast randomiseerimist viidi RESPONSE uuringus läbi täiendav analüüs hindamaks ravivastuse püsivust. 25 patsiendist, kes saavutasid 32. nädalaks esmase ravivastuse, progresseerus 3 patsienti 80. nädalaks ja 6 patsienti 256. nädalaks. Tõenäosus, et ravivastus säilib 32. nädalast 80. nädalani ja 256. nädalani, oli vastavalt 92% ja 74% (vt tabel 8).

Tabel 8 Esmase ravivastuse püsivus RESPONSE uuringus

	32. nädal	80. nädal	256. nädal
32. nädalaks esmase ravivastuse saavutanud patsiendid* n/N (%)	25/110 (23%)	n/a	n/a
Esmase ravivastuse säilitanud patsiendid	n/a	22/25	19/25
Tõenäosus, et esmane ravivastus säilib	n/a	92%	74%

* Vastavalt esmase ravivastuse liittulemusnäitaja kriteeriumile: flebotoomia vajaduseta (hematokriti kontroll) ja põrna mahu vähenemine $\geq 35\%$ võrreldes algtasemega.
n/a: ei kohaldata

Teises avatud, aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud IIIb faasi kliinilises uuringus (RESPONSE 2) oli kaasatud 149 PV patsienti, kes olid hüdroksüürea suhtes resistentsed, kuid ilma palpeeritava splenomegaliata. Esmane tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kellel saadi 28. nädalaks hematokrit kontrolli alla (flebotoomia vajaduseta) (62,2% Jakavi rühmas *versus* 18,7% parima saadaoleva ravi rühmas). Olulise tähtsusega teisene tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kes saavutasid 28. nädalaks täieliku hematoloogilise remissiooni (23,0% Jakavi rühmas *versus* 5,3% parima saadaoleva ravi rühmas).

Siirik-peremehe-vastu haigus

Kahes randomiseeritud avatud mitmekeskuselises III faasi uuringus hinnati Jakavit ägeda (REACH2) ja kroonilise GvHD-ga (REACH3) patsientidel alates 12 aasta vanusest pärast allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist (*allogeneic haematopoietic stem cell transplantation*, alloSCT) ning ebapiisavat ravivastust kortikosteroididele ja/või teistele süsteemsetele ravimitele. Jakavi algannus oli 10 mg kaks korda ööpäevas.

Äge siirik-peremehe-vastu haigus

REACH2 uuringus randomiseeriti 309 II...IV raskusastme kortikosteroid-resistentse, ägeda GVHD-ga patsienti suhtes 1 : 1 saama kas Jakavit või parimat olemasolevat ravi. Patsiendid stratifitseeriti vastavalt ägeda GvHD raskusastmele randomiseerimise ajal. Resistentsus kortikosteroidide suhtes määrati, kui patsientide haigus süvenes pärast vähemalt 3 päeva, kui ei õnnestunud saavutada ravivastust pärast 7 päeva või kui ei õnnestunud lõpetada kortikosteroidravi.

BAT-i määras uurija patsiendipõhiselt ja sinna kuulusid antitümotsüütglobuliin (*anti-thymocyte globulin*, ATG), kehaväline fotoferees (*extracorporeal photopheresis*, ECP), mesenhümaalsed stromaarakud (*mesenchymal stromal cells*, MSC), metotreksaat madalas annuses (*methotrexate*, MTX), mükofenolaatmofetiil (*mycophenolate mofetil*, MMF), mTOR inhibiitorid (everoliimus või siroliimus), etanertsept või infliksimab.

Lisaks Jakavi või BAT-i saamisele võisid patsiendid toetava ravina saada tavapärasest allogeenset tüvirakkude siirdamist, sealhulgas viirusvastaseid ravimeid ja toetavat transfusiooni. Ruksolitiniibi lisati jätkuvalle ravile kortikosteroidide ja/või kaltsineuriini inhibiitoritega (*calcineurin inhibitors*, CNI), nagu tsüklosporiin või takroliimus ja/või toopilised või inhaleeritavad kortikosteroidravimid vastavalt tavajuhenditele.

Patsiendid, kes said ägeda GvHD raviks varem ühte süsteemset ravimit peale kortikosteroidide ja CNI-de, vastasid uuringus osalemise kriteeriumitele. Täiendavalt kortikosteroidide ja CNI-de kasutamisele lubati jätkata eelneva süsteemse ravimi kasutamist ägeda GvHD raviks ainult juhul, kui seda kasutati ägeda GvHD profülaktikaks (st raviga alustati enne ägeda GvHD diagnoosi saamist) vastavalt tavapärasele ravijuhenditele.

Parimat olemasolevat ravi saanud patsiendid võisid pärast 28. päeva üle minna ruksolitiniibile, kui nad vastasid järgnevatele kriteeriumitele:

- ei õnnestunud vastata 28. päevaks esmase tulemusnäitaja definitsioonile (lõplik ravivastus või osaline ravivastus) VÕI
- kaotas seejärel ravivastuse ja vastas kriteeriumitele haiguse süvenemise, vastuolulise või puuduva ravivastuse osas, mistõttu oli vajalik lisada ägeda GvHD raviks uue täiendava süsteemse immuunsupressiivse ravimi JA
- puudusid kroonilise GvHD nähud/sümptomid.

Jakavi annust lubati vähendada pärast 56. päeva visiiti ravivastuse saanud patsientidel.

Mõlema ravirühma demograafilised ja haigustunnused olid ravi alguses ühtlased. Mediaanvanus oli 54 aastat (vahemik 12...73 aastat). Uuringus osalejatest olid 2,9% noorukid, 59,2% mehed ja 68,9% valge rassi esindajad. Enamusel uuringusse kaasatud patsientidest esines pahaloomuline põhihaigus.

Jakavi ja BAT-i rühmas esines äge GvHD 2. raskusastmega vastavalt 34% ja 34%, 3. raskusastmega 46% ja 47% ning 4. raskusastmega 20% ja 19% patsientidest.

Patsientide ebapiisavat ravivastust kortikosteroididele Jakavi ja BAT-i rühmades iseloomustas: i) ei saavutatud ravivastust pärast 7 päeva ravi kortikosteroididega (vastavalt 46,8% ja 40,6%), ii) ei õnnestunud vähendada kortikosteroidide annust (vastavalt 30,5% ja 31,6%) või iii) haigus süvenes pärast 3 ravipäeva (vastavalt 22,7% ja 27,7%).

Kõigil patsientidel mõjutas äge GvHD elunditest kõige enam nahka (54,0%) ja alumist seedetrakti (68,3%). Jakavi rühmas mõjutas äge GvHD rohkem nahka (60,4%) ja maksa (23,4%), võrreldes BAT rühmaga (nahk: 47,7% ja maks: 16,1%).

Kõige sagedamini eelnevalt kasutatud ägeda GvHD süsteemsed ravimid olid kortikosteroidid koos CNI-dega (49,4% Jakavi rühmas ja 49,0% BAT-i rühmas).

Esmane tulemusnäitaja oli üldine ravivastus 28. päeval, defineeritud kui täieliku või osalise ravivastusega patsientide osakaal mõlemas rühmas ilma varasema haiguse süvenemise, vastuolulise või puuduva ravivastuse jaoks vajalike täiendavate süsteemsete ravimite kasutuselevõtuta vastavalt uurija hinnangule Harris *et al.* (2016) kriteeriumite põhjal.

Põhiline teisene tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kes saavutas 28. päeval täieliku või osalise ravivastuse ja kelle täielik või osaline ravivastus säilis 56. päevani.

REACH2 saavutas oma peamise eesmärgi. Üldine ravivastus 28. päeval oli Jakavi rühmas (62,3%) kõrgem kui BAT-i rühmas (39,4%). Nende kahe ravirühma vahel oli statistiliselt oluline erinevus (Cochrane-Mantel-Haenszeli testiga stratifitseeritud $p < 0,0001$, kahepoolne, riskisuhe: 2,64; 95% CI: 1,65...4,22).

Jakavi rühmas oli ka suurem täieliku ravivastuse saavutanute osakaal (34,4%) kui BAT-i rühmas (19,4%).

28. päeva üldine ravivastus oli 2. raskusastme GvHD korral 76%, 3. raskusastme GvHD korral 56% ja 4. raskusastme GvHD korral 53% Jakavi rühmas ning 2. raskusastme GvHD korral 51%, 3. raskusastme GvHD korral 38% ja 4. raskusastme GvHD korral 23% BAT-i rühmas.

28. päeval ravile mitte vastanute seas Jakavi ja BAT-i rühmas süvenes haigus vastavalt 2,6%-l ja 8,4%-l patsientidest.

Üldised tulemused on toodud tabelis 9.

Tabel 9 Üldine ravivastus 28. päeval REACH2 uuringus

	Jakavi N=154		Parim olemasolev ravi N=155	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
Üldine ravivastus	96 (62,3)	54,2...70,0	61 (39,4)	31,6...47,5
Riskisuhe (95% CI)	2,64 (1,65...4,22)			
p-väärtus (2-poolne)	p < 0,0001			
Täielik ravivastus	53 (34,4)		30 (19,4)	
Osaline ravivastus	43 (27,9)		31 (20,0)	

Uuring saavutas oma põhilise tulemusnäitaja vastavalt esmasele andmeanalüüsile (andmed seisuga 25. juuli 2019). Püsiv üldine ravivastus 56. päeval oli 39,6% (95% CI: 31,8...47,8) Jakavi rühmas ja 21,9% (95% CI: 15,7...29,3) BAT-i rühmas. Kahe ravirühma vahel esines statistiliselt oluline erinevus (riskisuhe: 2,38; 95% CI: 1,43...3,94; $p = 0,0007$). Täieliku ravivastuse saavutanud patsientide osakaal oli 26,6% Jakavi rühmas võrreldes 16,1%-ga BAT-i rühmas. Kokku läks algselt BAT-i rühma randomiseeritud patsientidest 49 (31,6%) üle Jakavi rühma.

Krooniline siirik-peremehe-vastu haigus

REACH3 uuringus randomiseeriti 329 mõõduka või raske kortikosteroid-resistentse, kroonilise GVHD-ga patsienti suhtes 1 : 1 saama kas Jakavit või BAT-i. Patsiendid stratifitseeriti vastavalt kroonilise GvHD raskusastmele randomiseerimise ajal. Resistentlus kortikosteroidide suhtes määrati, kui patsiendid ei saavutanud ravivastust või haigus süvenes pärast 7 päeva, või kui haigus püsis 4 nädalat või kui kahel korral ei õnnestunud lõpetada kortikosteroidravi.

BAT-i määras uurija patsiendipõhiselt ja sinna kuulusid kehaväline fotoferees, metotreksaat madalas annuses, mükofenolaatmofetiil, mTOR inhibiitorid (everoliimus või siroliimus), infliksimab, rituksimab, pentostatiin, imatiniib või ibrutiniib.

Lisaks Jakavi või BAT-i saamisele võisid patsiendid toetava ravina saada tavapärasest allogeenset tüvirakkude siirdamist, sealhulgas viirusvastaseid ravimeid ja toetavat transfusiooni. Kortikosteroidide ja CNI-de, nagu tsüklosporiini või takroliimuse ja toopiliste või inhaleeritavate kortikosteroidravimite kasutamine oli vastavalt tavajuhenditele lubatud.

Patsiendid, kes said kroonilise GvHD raviks varem ühte süsteemset ravimit peale kortikosteroidide ja/või CNI-de, vastasid uuringus osalemise kriteeriumitele. Täiendavalt kortikosteroidide ja CNI-de kasutamisele lubati jätkata eelneva süsteemse ravimi kasutamist kroonilise GvHD raviks ainult juhul, kui seda kasutati kroonilise GvHD profülaktikaks (st raviga alustati enne kroonilise GvHD diagnoosi saamist) vastavalt tavapärasele ravijuhisele.

BAT-i saanud patsiendid võisid ruksolitiniibile üle minna 7. tsükli 1. päeval ja pärast seda haiguse süvenemise, vastuolulise või puuduva ravivastuse tõttu, toksilisuse tekkimisel BAT-ile, või kroonilise GvHD ägenemise tõttu.

Efektiivsus patsientidel, kes lähevad aktiivselt ägedalt GvHD-lt üle kroonilisele GvHD-le ilma kortikosteroidide ja teiste süsteemsete ravimite annuste vähendamiseta, on teadmata. Efektiivsus ägeda või kroonilise GvHD korral pärast doonori lümfotsüüdi infusiooni ja patsientidel, kes ei talu ravi steroididega, on teadmata.

Jakavi annust lubati vähendada pärast 7. tsükli 1. päeva visiiti.

Mõlema ravirühma demograafilised ja haigustunnused olid ravi alguses ühtlased. Mediaanvanus oli 49 aastat (vahemik 12...76 aastat). Uuringus osalejatest olid 3,6% noorukid, 61,1% mehed ja 75,4% valge rassi esindajad. Enamusel uuringusse kaasatud patsientidest esines pahaloomuline põhihaigus.

Kortikosteroidtolerantse kroonilise GvHD diagnoosi raskusastmed ühtlustati kahe ravirühma vahel, vastavalt mõõdukas 41% ja 45%, ning raske 59% ja 55% Jakavi ja BAT-i rühmas.

Patsientide ebapiisavat ravivastust kortikosteroididele Jakavi ja BAT-i rühmas iseloomustas: i) puuduv ravivastus või haiguse süvenemine pärast vähemalt 7 päeva ravi kortikosteroididega annuses, mis vastab prednisoloonile 1 mg/kg/ööpäevas (vastavalt 37,6% ja 44,5%), ii) haiguse püsimine pärast 4 nädalat annuses 0,5 mg/kg/ööpäevas (35,2% ja 25,6%) või iii) sõltuvus kortikosteroididest (27,3% ja 29,9%).

Kõikidest patsientidest oli Jakavi rühmas 73%-l ja 45%-l mõjutatud vastavalt nahk ja kopsud, võrreldes 69% ja 41%-ga BAT-i rühmas.

Kõige sagedamini eelnevalt kasutatud kroonilise GvHD süsteemsed ravimid olid ainult kortikosteroidid (43% Jakavi rühmas ja 49% BAT-i rühmas) ja kortikosteroidid koos CNI-dega (41% Jakavi rühmas ja 42% BAT-i rühmas).

Esmane tulemusnäitaja oli üldine ravivastus 7. tsükli 1. päeval, defineeritud kui täieliku või osalise ravivastusega patsientide osakaal mõlemas rühmas ilma varasema haiguse süvenemise, vastuolulise või puuduva ravivastuse jaoks vajalike täiendavate süsteemsete ravimite kasutuselevõttuta vastavalt uurija hinnangule riikliku tervishoiuamet kriteeriumite põhjal.

Põhiline teisene tulemusnäitaja oli ebaõnnestumistevaba elulemus (*failure free survival*, FFS), liitaeg lõppsündmuseni, hõlmates varaseimat järgmistest juhtudest: i) põhihaiguse retsidiivini või kordumiseni või surmani põhihaiguse tõttu, ii) retsidiiviga mitteseotud suremus või iii) teise süsteemse ravimi lisamine või alustamine kroonilise GvHD raviks.

REACH3 saavutas oma peamise eesmärgi. Esmase analüüsi ajal (andmed seisuga 8. mai 2020) oli üldine ravivastus 24. nädalal Jakavi rühmas (49,7%) kõrgem kui BAT-i rühmas (25,6%). Ravirühmade vahel oli statistiliselt oluline erinevus (Cochrane-Mantel-Haenszeli testiga stratifitseeritud $p < 0,0001$, kahepoolne, riskisuhe: 2,99; 95% CI: 1,86...4,80). Tulemused on toodud tabelis 10.

7. tsükli 1. päeval ravile mitte vastanute seas Jakavi ja BAT-i rühmas süvenes haigus vastavalt 2,4%-l ja 12,8%-l patsientidest.

Tabel 10 Üldine ravivastus 7. tsükli 1. päeval REACH3 uuringus

	Jakavi N=165		Parim olemasolev ravi N=164	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
Üldine ravivastus	82 (49,7)	41,8...57,6	42 (25,6)	19,1...33,0
Riskisuhe (95% CI)	2,99 (1,86...4,80)			
p-väärtus (2-poolne)	p<0,0001			
Täielik ravivastus	11 (6,7)		5 (3,0)	
Osaline ravivastus	71 (43,0)		37 (22,6)	

Põhiline teisene tulemusnäitaja, FFS, näitas statistiliselt olulist 63% riski vähenemist Jakavi rühmas võrreldes BAT rühmaga (HR 0,370; 95% CI: 0,268...0,510; $p < 0,0001$). 6. kuul oli enamus ebaõnnestumistevaba elulemuse juhtudest „teise süsteemse ravimi lisamine või sellega alustamine kroonilise GvHD raviks“ (selle juhu tõenäosus oli 13,4% vs 48,5% vastavalt Jakavi ja BAT-i rühmas). „Põhihaiguse retsidiivi“ ja retsidiiviga mitteseotud suremuse (*non-relapse mortality*, NRM) tulemused olid 2,46% vs 2,57% ja 9,19% vs 4,46% vastavalt Jakavi ja BAT-i rühmas. Ainult retsidiiviga mitteseotud suremuse andmete põhjal ei täheldatud koondjuhtudes erinevust ravirühmade vahel.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Jakaviga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta MF-i ja PV ravis. Jakavi ohutust ja efektiivsust GvHD-ga lastel (alates 12 aasta vanusest) toetavad randomiseeritud III faasi uuringutest REACH2 ja REACH3 pärinevad andmed (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2). REACH2 uuringus saavutas 28. päeval ravivastuse ägeda GvHD-ga 4 noorukit 5-st (3 saavutasid täieliku ravivastuse ja 1 osalise ravivastuse) ruksolitiniibi rühmas ja 3 noorukit 4-st (3 saavutasid täieliku ravivastuse) BAT-i rühmas. REACH3 uuringus saavutas 7. tsükli 1. päeval ravivastuse kroonilise GvHD-ga 3 noorukit 4-st (kõik saavutasid osalise ravivastuse) ruksolitiniibi rühmas ja 2 noorukit 8-st (mõlemad saavutasid osalise ravivastuse) BAT-i rühmas.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Ruksolitiniib on biofarmatseutikumide klassifikatsioonisüsteemi (*Biopharmaceutical Classification System*, BCS) kohaselt 1. klassi ühend, millele on iseloomulik hea permeaablus ja lahustuvus ning ravimpreparaadi kiire dissolutsioon. Kliinilistes uuringutes imendus ruksolitiniib suukaudse manustamise järel kiiresti ning maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) saabus ligikaudu 1 tund pärast manustamist. Massitasakaalu uuringu kohaselt on ruksolitiniibi suukaudne imendumine kas ruksolitiniibi või selle esmaspassaazil tekkinud metaboliitidena 95% või suurem. Ruksolitiniibi keskmine C_{max} ja plasma kontsentratsiooni kõveraalne pindala (AUC) suurenesid üksikannuste vahemikus 5 ... 200 mg proportsionaalselt manustatud annusega. Ruksolitiniibi manustamisel koos suure rasvasisaldusega toiduga ei täheldatud kliiniliselt olulisi muutusi ruksolitiniibi farmakokineetikas. Keskmine C_{max} vähenes manustamisel koos suure rasvasisaldusega toiduga mõõdukalt (24%), samas kui keskmine AUC oli praktiliselt muutumatu (suurenen 4%).

Jaotumine

Keskmine jaotusruumala püsikontsentratsiooni staadiumis on MF-i ja PV patsientidel ligikaudu 75 liitrit. Kliiniliste plasmakontsentratsioonide juures on *in vitro* seondumine plasmavalkudega (eelkõige albumiiniga) ligikaudu 97%. Rottidel läbi viidud kogukeha autoradiograafiline uuring näitas, et ruksolitiniib ei läbi hematoentsefaalbarjääri.

Biotransformatsioon

Ruksolitiniib metaboliseeritakse peamiselt CYP3A4 poolt (>50%) ja vähemal määral CYP2C9 poolt. Inimese vereplasmas esineb ruksolitiniib peamiselt muutumatu kujul, moodustades veres tsirkuleerivatest ravimiga seotud ühenditest ligikaudu 60%. Vereplasmas on kaks olulist ja aktiivset metaboliiti, mis moodustavad toimeainega seotud AUC-st vastavalt 25% ja 11%. Nendel metaboliitidel on pool kuni üks viiendik ruksolitiniibi farmakoloogilisest aktiivsusest JAK suhtes. Kõigi aktiivsete metaboliitide summaarne farmakodünaamiline aktiivsus moodustab ruksolitiniibi üldisest farmakodünaamilisest toimest 18%. Kliiniliste plasmakontsentratsioonide juures ei inhibeeri ruksolitiniib *in vitro* uuringute põhjal CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C10, CYP2D6 ega CYP3A4 ensüüme ning ei indutseeri CYP1A2, CYP2B6 ega CYP3A4 ensüüme. *In vitro* andmed näitavad, et ruksolitiniib võib inhibeerida P-gp ja BCRP.

Eritumine

Ruksolitiniib eritub peamiselt metaboolsel teel. Ruksolitiniibi keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 3 tundi. [¹⁴C]-ga märgistatud ruksolitiniibi ühekordse suukaudse manustamise järel eritus tervetel vabatahtlikel suurem osa ravimist metaboolsel teel, kusjuures 74% radioaktiivsusest eritati uriiniga ja 22% väljaheitega. Muutumata kujul esialgne aine moodustas üldisest eritatud radioaktiivsusest vähem kui 1%.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Nii ühekordse kui ka mitmekordse annustamisega uuringutes on näidatud plasmakontsentratsiooni proportsionaalset suurenemist manustatud annusega.

Patsientide erirühmad

Keha pindala, vanuselised, soolised ja rassilised erinevused

Uuringute põhjal ei täheldatud tervetel indiviididel ruksolitiniibi farmakokineetika osas olulisi soolisi ega rassilisi erinevusi. MF-iga patsientidel läbi viidud populatsiooni farmakokineetilises uuringus ei leitud, et ravimi suukaudse manustamise järgne kliirens on seotud patsientide vanuse või rassiga. MF-i patsientidel oli ennustatav kliirens suukaudse manustamise järel 17,7 l/h naistel ja 22,1 l/h meestel, kusjuures indiviidide vaheline varieeruvus oli 39%. PV patsientidel läbi viidud populatsiooni farmakokineetilises uuringus oli kliirens 12,7 l/h, kusjuures indiviidide vaheline varieeruvus oli 42% ning suukaudse manustamise järgsel kliirensil puudus ilmne seos patsientide soo, vanuse või rassiga. Ägeda GvHD-ga patsientidel oli kliirens 10,4 l/h ja kroonilise GvHD-ga patsientidel 7,8 l/h, kusjuures indiviididevaheline erinevus oli 49%. Suukaudse manustamise järgsel kliirensil puudus ilmne seos patsientide soo, vanuse või rassiga, vastavalt GvHD patsientidel läbi viidud populatsiooni farmakokineetilisele uuringule. Ekspositsioon tõusis väikese keha pindalaga (*body surface area*, BSA) GvHD-ga patsientidel. Indiviididel BSA-ga 1 m², 1,25 m² ja 1,5 m² oli ennustatav keskmine ekspositsioon (kontsentratsioonikõvera alune pindala, *area under curve*, AUC) vastavalt 31%, 22% ja 12% suurem kui tüüpilisel täiskasvanul (1,79 m²).

Lapsed

Jakavi farmakokineetika MF-i ja PV-ga lastel <18 aasta ei ole tõestatud. Ägeda või kroonilise GvHD-ga noorukitel täheldatud farmakokineetiline profiil sarnanes üldisele patsiendipopulatsioonile (vt lõik 5.1 „Lapsed“). Ruksolitiniibi ei ole veel hinnatud ägeda või kroonilise GvHD-ga alla 12-aastastel lastel.

Neerukahjustus

Neerufunktsiooni määramiseks kasutati MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) valemit ja uriini kreatiniini taset. Pärast ruksolitiniibi ühekordse 25 mg suukaudse annuse manustamist oli ruksolitiniibi plasma tase erineva raskusastmega neerukahjustusega indiviididel ja normaalse neerufunktsiooniga indiviididel sarnane. Siiski täheldati koos neerukahjustuse raskusastme suurenemisega tendentsi ruksolitiniibi metaboliitide vereplasma AUC väärtuste suurenemisele ning need olid kõige enam suurenenud raske neerukahjustusega indiviididel. On teadmata, kas metaboliitide suurenenud ekspositsioon mõjutab ohutust. Raske neerukahjustusega patsientidel ja lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel on soovitatav annust kohandada (vt lõik 4.2). Annustamine ainult dialüüsipäevadel vähendab metaboliitide ekspositsiooni, kuid samuti ka farmakodünaamilist toimet, eriti dialüüsipäevade vahelisel perioodil.

Maksakahjustus

Pärast ruksolitiniibi ühekordse 25 mg suukaudse annuse manustamist erineva raskusastmega maksakahjustusega patsientidele oli ruksolitiniibi keskmine AUC kerge, mõõduka ja raske maksakahjustusega indiviididel normaalse maksafunktsiooniga patsientidega võrreldes suurenenud vastavalt 87%, 28% ja 65%. Selget seost AUC ja maksakahjustuse raskusastme (Child-Pugh' skoori alusel) vahel ei täheldatud. Ruksolitiniibi eliminatsiooni poolväärtusaeg oli maksakahjustusega patsientidel tervete kontrollrühma indiviididega võrreldes pikenenud (4,1...5 tundi vs 2,8 tundi). Maksakahjustusega MF-i ja PV patsientidel on soovitatav annust ligikaudu 50% võrra vähendada (vt lõik 4.2).

GvHD-ga mitteseotud maksakahjustusega GvHD patsientidel tuleb ruksolitiniibi algannust vähendada 50% võrra.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ruksolitiniibi on uuritud farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja reproduktiivtoksilisuse uuringutes ja kartsinogeensusuuringus. Ruksolitiniibi farmakoloogilise toimega seotud sihtorganiteks korduva manustamise uuringutes olid luuüdi, perifeerne veri ja lümfoidkude. Koertel täheldati immunosupressiooniga seotud infektsioone. Koertel läbi viidud telemeetrilises uuringus täheldati vererõhu langust koos südamegevuse kiirenemisega ning rottidel läbi viidud hingamisfunktsiooni uuringus leiti südame minutimahu vähenemine. Kõrvaltoimeid täheldati koertel ja rottidel läbi viidud uuringutes annuste juures, mis ületasid (valkudega seondumata toimeaine C_{max} alusel) vastavalt 15,7 ja 10,4 korda plasmakontsentratsioone, mida inimestel täheldatakse maksimaalse soovitatava annuse 25 mg manustamisel kaks korda ööpäevas. Ruksolitiniibi neurofarmakoloogiliste toimete hindamisel ei ole vastavaid toimeid täheldatud.

Noortel rottidel läbiviidud uuringutes mõjutas ruksolitiniibi kasutamine kasvu ja luude mõõtmeid. Vähenenud luukasvu täheldati annustes ≥ 5 mg/kg/ööpäevas, kui ravi alustati 7 päeva vanustel rottidel (inimestel vastab vastasündinule), ja ≥ 15 mg/kg/ööpäevas, kui ravi alustati 14 või 21 päeva vanustel rottidel (inimestel vastab 1...3 aasta vanusele väikelapsele). Annustes ≥ 30 mg/kg/ööpäevas, kui ravi alustati 7 päeva vanustel rottidel, täheldati murdude teket ja varast hukkumist. Valkudega seondumata toimeaine AUC näitas, et ravimi annusetase, mis ei andnud kõrvaltoimeid noortel rottidel, keda raviti alates 7. päevast pärast sündi, oli 0,3 korda väiksem täiskasvanud patsientide annusest 25 mg kaks korda ööpäevas, samas kui aeglustunud luukasv ja murrud esinesid vastavalt annustes, mis olid 1,5 ja 13 korda suuremad kui täiskasvanud patsientide annus 25 mg kaks korda ööpäevas. Toimed olid üldiselt seda tõsisemad, mida varem pärast sündi alustati ravimi manustamisega. Mõju luude arengule välja arvatud, olid teised ruksolitiniibi toimed noortel rottidel sarnased toimetele täiskasvanud rottidel. Noored rotid on ruksolitiniibi toksilisusele tundlikumad kui täiskasvanud rotid.

Ruksolitiniib vähendas loomuuringutes loodete kehakaalu ja suurendas implantatsioonijärgset hukkumist. Teratogeenset toimet ei nähtud rottidel ja küülikutel. Siiski olid ekspositsioonimäärad võrreldes kõrgeimate kliiniliste annustega madalad ja seetõttu on tulemused inimeste jaoks limiteeritud. Toimeid fertiilsusele ei ole täheldatud. Pre- ja postnataalse arengu uuringus pikendas ruksolitiniib veidi gestatsiooniperioodi ning vähendas implantatsioonikohtade ja sünnitatud järglaste arvu. Järglastel on leitud keskmise vahetu sünnijärgse kehakaalu vähenemine ja lühiaegne keskmise kehakaalu kasvu vähenemine. Lakteerivatel rottidel eritusid ruksolitiniib ja/või selle metaboliidid rinnapiima kontsentratsioonis, mis ületas kontsentratsiooni ema vereplasmas 13 korda. Ruksolitiniib ei olnud Tg.rasH2 transgeensete hiirte mudelis kartsinogeenne.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalliline tselluloos
Magneesiumstearaat
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Naatriumtärklisglükolaat (A tüüpi)
Povidoon K30
Hüdroksüpropüültselluloos 300 kuni 600 cP
Laktoosmonohüdraat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PCTFE/Alumiinium blisterpakend, mis sisaldab 14 või 56 tabletti või hulgipakend, mis sisaldab 168 (3 karpi, mis sisaldavad 56) tabletti.

Kõik pakendi suurused või tüübid ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

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

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

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 23. august 2012

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 24. aprill 2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi esimese perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜKSIKPAKENDI KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jakavi 5 mg tabletid
ruxolitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 5 mg ruksolitiniibi (fosfaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tabletid

14 tabletti

56 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Jakavi 5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

HULGIPAKENDI VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jakavi 5 mg tabletid
ruxolitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 5 mg ruksolitiniibi (fosfaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tabletid

Hulgipakend: 168 (3 karpi, mis sisaldavad 56) tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Jakavi 5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

HULGIPAKENDI VAHEKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jakavi 5 mg tabletid
ruxolitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 5 mg ruksolitiniibi (fosfaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tabletid

56 tabletti. Hulgipakendi osa. Mitte müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Jakavi 5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jakavi 5 mg tabletid
ruxolitinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Esmaspäev
Teispäev
Kolmapäev
Neljapäev
Reede
Laupäev
Pühapäev



VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜKSIKPAKENDI KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jakavi 10 mg tabletid
ruxolitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 10 mg ruksolitiiniibi (fosfaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tabletid

14 tabletti

56 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Jakavi 10 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

HULGIPAKENDILE VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jakavi 10 mg tabletid
ruxolitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 10 mg ruksolitiiniibi (fosfaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tabletid

Hulgipakend: 168 (3 karpi, mis sisaldavad 56) tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Jakavi 10 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

HULGIPAKENDI VAHEKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jakavi 10 mg tabletid
ruxolitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 10 mg ruksolitiiniibi (fosfaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tabletid

56 tabletti. Hulgipakendi osa. Mitte müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Jakavi 10 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jakavi 10 mg tabletid
ruxolitinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Esmaspäev
Teisipäev
Kolmapäev
Neljapäev
Reede
Laupäev
Pühapäev

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜKSIKPAKENDI KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jakavi 15 mg tabletid
ruxolitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 15 mg ruksolitiiniibi (fosfaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tabletid

14 tabletti

56 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Jakavi 15 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

HULGIPAKENDI VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jakavi 15 mg tabletid
ruxolitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 15 mg ruksolitiiniibi (fosfaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tabletid

Hulgipakend: 168 (3 karpi, mis sisaldavad 56) tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Jakavi 15 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

HULGIPAKENDI VAHEKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jakavi 15 mg tabletid
ruxolitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 15 mg ruksolitiiniibi (fosfaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tabletid

56 tabletti. Hulgipakendi osa. Mitte müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/773/009

168 tabletti (3x56)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Jakavi 15 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jakavi 15 mg tabletid
ruxolitinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Esmaspäev
Teisipäev
Kolmapäev
Neljapäev
Reede
Laupäev
Pühapäev



VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜKSIKPAKENDILE KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jakavi 20 mg tabletid
ruxolitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 20 mg ruksolitiiniibi (fosfaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tabletid

14 tabletti

56 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Jakavi 20 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

HULGIPAKENDI VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jakavi 20 mg tabletid
ruxolitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 20 mg ruksolitiiniibi (fosfaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tabletid

Hulgipakend: 168 (3 karpi, mis sisaldavad 56) tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Jakavi 20 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

HULGIPAKENDI VAHEKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jakavi 20 mg tabletid
ruxolitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 20 mg ruksolitiiniibi (fosfaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tabletid

56 tabletti. Hulgipakendi osa. Mitte müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Jakavi 20 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jakavi 20 mg tabletid
ruxolitinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Esmaspäev
Teispäev
Kolmapäev
Neljapäev
Reede
Laupäev
Pühapäev



B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Jakavi 5 mg tabletid
Jakavi 10 mg tabletid
Jakavi 15 mg tabletid
Jakavi 20 mg tabletid
ruksolitiniib (*ruxolitinibum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Jakavi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Jakavi võtmist
3. Kuidas Jakavit võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Jakavit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Jakavi ja milleks seda kasutatakse

Jakavi sisaldab toimeainena ruksolitiniibi.

Jakavit kasutatakse põrna suurenemise või müelofibroosiga seotud sümptomitega täiskasvanud patsientide raviks. Müelofibroos on harvaesinev verevähi vorm.

Jakavit kasutatakse ka *polycytaemia vera* raviks täiskasvanud patsientidel, kes on resistentsed hüdroksüüureale või ei talu seda.

Jakavit kasutatakse ka siirik-peremehe-vastu haiguse (*graft-versus-host disease*, GvHD) raviks lastel alates 12 aasta vanusest ja täiskasvanutel. Esineb kaks GvHD vormi: varane, ägedaks GvHD-ks nimetatud vorm, mis tavaliselt kujuneb välja vahetult peale siirdamist ning võib mõjutada nahka, maksa ja seedekulglat ning krooniliseks GvHD-ks nimetatud vorm, mis kujuneb välja hiljem, tavaliselt nädalad kuni kuud pärast siirdamist. Krooniline GvHD võib mõjutada peaaegu iga elundit.

Kuidas Jakavi toimib

Müelofibroosi üheks iseloomulikuks tunnuseks on põrna suurenemine. Müelofibroos kujutab endast luuüdi häiret, mille korral luuüdi asendab armkoega. Sellisel juhul ei ole luuüdi enam võimeline tootma piisavas koguses normaalseid vererakke, mis toobki endaga kaasa põrna olulise suurenemise. Teatud ensüümide (neid nimetatakse Januse kinaasideks) toime blokeerimise teel vähendab Jakavi müelofibroosiga patsientidel põrna mõõtmeid ning leevendab müelofibroosiga patsientidel haiguse sümptomeid, nagu palavikku, öist higistamist, luuvalu ja kehakaalu langust. Jakavi võib aidata vähendada ka müelofibroosi tõsiste vere või veresoontega seotud tüsistuste tekkeriski.

Polycytaemia vera on luuüdi haigus, mille korral toodab luuüdi liiga palju vere punaliblesid. Vere punaliblede arvu suurenemise tagajärjel muutub veri paksemaks. Blokeerides selektiivselt Januse kinaasi nimelisi ensüüme (JAK1 ja JAK2), võib Jakavi *polycytaemia vera* patsientidel sümptome leevendada, vähendada põrna mahtu ja vere punaliblede tootmist ning seega potentsiaalselt vähendada tõsiste vere ja veresoontega seotud tüsistuste riski.

Siirik-peremehe-vastu haigus on tüsistus, mis tekib pärast siirdamist, kui kindlat tüüpi rakud (T-rakud) doonori siirikelundis (nt luuüdi) ei tunne ära peremeesorganismi rakke/elundeid ja ründab neid. Blokeerides selektiivselt Januse kinaasi nimelisi ensüüme (JAK1 ja JAK2), vähendab Jakavi siirik-peremehe-vastu haiguse ägeda ja kroonilise vormi nähte ja sümptomeid, mis viib haiguse paranemiseni ja siirdatud rakkude ellujäämiseni.

Kui teil on küsimusi Jakavi ja selle toimemehhanismi kohta või tunnete huvi, miks see on teile välja kirjutatud, siis küsige oma arstilt.

2. Mida on vaja teada enne Jakavi võtmist

Järgige alati täpselt oma arsti juhiseid. Need juhised võivad erineda antud infolehes toodud üldistest juhistest.

Jakavit ei tohi võtta

- kui olete ruksolitiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te olete rase või imetate last.

Kui üks neist seisunditest kehtib teie kohta, siis teavitage oma arsti, kes otsustab, kas te peaksite alustama ravi Jakaviga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Jakavi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on mõni infektsioon. Enne ravi Jakaviga võib olla vajalik selle ravi. Oluline on informeerida arsti kui olete põdenud tuberkuloosi või olete kokku puutunud kellegagi, kes põeb tuberkuloosi. Teie arst võib läbi viia uuringud, et kindlaks teha, kas te põete tuberkuloosi või mis tahes muud infektsiooni. Oluline on informeerida arsti, kui olete põdenud B-hepatiiti;
- kui teil on neeruprobleemid. Teie arst võib soovida määrata teistsuguse Jakavi annuse;
- kui teil on kunagi olnud maksaprobleeme. Teie arst võib soovida määrata teistsuguse Jakavi annuse;
- kui te võtate muid ravimeid (vt lõik „Muud ravimid ja Jakavi“);
- kui teil on kunagi olnud tuberkuloos;
- kui teil on kunagi olnud vähk, eriti nahavähk;
- kui teil on kunagi olnud südameprobleeme;
- kui te olete 65-aastane või vanem. 65-aastastel ja vanematel patsientidel võib olla suurem risk südameprobleemide, sealhulgas südameataki ja teatud tüüpi vähkkasvaja tekkeks;
- kui te olete suitsetaja või olete varasemalt suitsetanud.

Rääkige oma arsti või apteekriga ravi ajal Jakaviga

- kui teil tekivad ootamatult verevalumid ja/või verejooks, ebatavaline väsimus, õhupuudustunne füüsilise koormuse korral või rahuolekus, ebatavaliselt kahvatu nahk või sagedased infektsioonid (need on verehäirete sümptomid);
- kui teil tekivad palavik, külmavärinad või teised infektsiooni sümptomid;
- kui teil esineb krooniline köha, veresegune röga, palavik, öine higistamine ja kaalulangus (need võivad olla tuberkuloosi tunnused);
- kui teil tekivad või kui keegi teie lähedane märkab teil mis tahes järgmisi sümptomeid: segasusseisund või raskused mõtlemisel, tasakaaluhäired või raskused kõndimisel, kohmakus, raskused rääkimisel, jõu vähenemine või nõrkus ühel kehapoolel, ähmane nägemine ja/või nägemiskadu. Need võivad olla tõsise ajufektsiooni nähud ja teie arst võib teile määrata täiendavad uuringud ja jälgimisperioodi;
- kui teil tekib valulik nahalööve koos villidega (need on võõrkehade sümptomid);
- kui te märkate nahamuutusi. Vajalik võib olla edasine jälgimine, sest teatatud on teatud tüüpi nahavähkidest (mittemelanoomne nahavähk);
- kui teil tekib ootamatu õhupuudus või hingamisraskus, rindkerevalu või valu selja ülaosas, käte või jalgade turse, valu või tundlikkus jalgades, punetus või värvimuutus jalgades või kätes, sest need võivad olla veenitrombide tunnused.

Vereanalüüsid

Enne ravi alustamist Jakaviga teeb arst vereanalüüsid, et kindaks teha teile sobivaim algannus. Ravi ajal on vaja neid analüüse korrata, et arst saaks jälgida vererakkude (valgelibled, punalibled ja vereliistakud) arvu teie kehas ning hinnata, kuidas te ravile reageerite ja kas Jakavi avaldab nendele rakkudele mõnda soovimatut toimet. Sellisel juhul võib arst muuta teie annust või ravi katkestada. Enne ravi alustamist ja ravi ajal Jakaviga kontrollib teie arst hoolikalt, kas teil on infektsioonile viitavaid nähte või sümptome. Samuti kontrollib arst regulaarselt teie vere lipiidide (rasvade) sisaldust.

Lapsed ja noorukid

See ravim ei ole mõeldud kasutamiseks lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta, kes põevad haigust müelofibroos või *polycytaemia vera*, sest selles vanuserühmas ei ole ravimit uuritud.

Siirik-peremehe-vastu haiguse raviks võib Jakavit kasutada lastel alates 12 aasta vanusest.

Muud ravimid ja Jakavi

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

On eriti oluline, et te mainiksite kõiki ravimeid, mis sisaldavad allpool toodud toimeaineid, sest sellisel juhul võib teie arstil olla vajalik muuta teie jaoks Jakavi annust.

Järgmised ravimid võivad suurendada Jakavi kõrvaltoimete tekkeriski:

- mõned infektsioonide raviks kasutatavad ravimid. Nende hulka kuuluvad seeninfektsioonide raviks kasutatavad ravimid (näiteks ketokonasool, itrakonasool, posakonasool, flukonasool ja vorikonasool), teatud bakteriaalsete infektsioonide raviks kasutatavad ravimid (antibiootikumid nagu näiteks klaritromütsiin, telitromütsiin, tsiprofloksatsiin ja erütromütsiin), viirusinfektsioonide raviks kasutatavad ravimid, sealhulgas HIV infektsiooni/aidi ravimid (näiteks amprenaviir, atasanaviir, indinaviir, lopinaviir/ritonaviir, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaviir), C-hepatiidi raviks kasutatavad ravimid (näiteks botsepreviir, telapreviir);
- nefasodoon, depressiooni raviks kasutatav ravim;
- mibefradiil või diltiaseem, kõrgvererõhu ja kroonilise stenokardia raviks kasutatavad ravimid;
- tsimetidiin, kõrvetiste korral kasutatav ravim.

Jakavi tõhusust võivad vähendada järgmised ravimid:

- avasimiib, südamehaiguste raviks kasutatav ravim;
- fenütoiin, karbamasepiin või fenobarbitaal ja teised epilepsiaravimid, mida kasutatakse krampide või hoogude ärahoidmiseks;
- rifabutiin või rifampitsiin, tuberkuloosi raviks kasutatavad ravimid;
- naistepuna (*Hypericum perforatum*), depressiooni raviks kasutatav taimne ravim.

Jakavi võtmise ajal ei tohi te alustada mitte ühegi uue ravimi kasutamist enne, kui te olete selles suhtes nõu pidanud arstiga, kes teile Jakavi välja kirjutas. See kehtib nii retseptiravimite, käsimüügiravimite, taimsete ravimite kui ka alternatiivmeditsiinis kasutatavate ravimite kohta.

Rasedus ja imetamine

Ärge võtke Jakavit raseduse ajal. Arutage oma arstiga sobivate rasestumisvastaste meetodite kasutamist, mis aitavad teil vältida rasestumist ravi ajal Jakaviga.

Ärge imetage last Jakavi võtmise ajal. Öelge oma arstile, kui te toidate last rinnaga.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui teil tekib pärast Jakavi võtmist pearinglus, siis ärge juhtige autot ega kasutage masinaid.

Jakavi sisaldab laktoosi ja naatriumi

Jakavi sisaldab laktoosi (piimasuhkur). Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Jakavit võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Jakavi annus sõltub patsiendi vererakkude arvust. Teie arst määrab vererakkude arvu teie kehas ning otsustab, milline on teile sobivaim annus, eriti juhul, kui teil esinevad maksa- või neeruprobleemid.

- Müelofibroosi korral on soovitatav algannus 5 mg kaks korda ööpäevas, 10 mg kaks korda ööpäevas, 15 mg kaks korda ööpäevas või 20 mg kaks korda ööpäevas, sõltuvalt teie vererakkude arvust.
- *Polycytaemia vera* ja siirik-peremehe-vastu haiguse korral on soovitatav algannus 10 mg kaks korda ööpäevas.
- Maksimaalne annus on 25 mg kaks korda ööpäevas.

Arst ütleb teile alati täpselt, mitu Jakavi tabletti te peate võtma.

Ravi ajal võib arst soovitada teil võtta suurema või väiksema annuse, kui vereanalüüside tulemused näitavad, et see on vajalik, kui teil esinevad maksa- või neeruprobleemid või kui te vajate ravi mõnede teiste ravimitega.

Kui te saate dialüüsravi, siis võtke üks ühekordne või kaks eraldi Jakavi annust ainult dialüüsipäevadel pärast dialüüsi lõppu. Teie arst ütleb teile, kas peaksite võtma ühe või kaks annust ja kui palju tablette igaks annuseks võtta.

Võtke Jakavit iga päev ühel ja samal ajal koos toiduga või ilma.

Jätkate Jakavi võtmist nii kaua, kui arst on teile öelnud. Tegemist on pikaajalise raviga.

Arst jälgib regulaarselt teie seisundit ning kontrollib, kas ravil on soovitud toime.

Kui teil on küsimusi Jakavi kasutamise kestuse osas, siis rääkige oma arsti või apteekriga.

Kui teil tekivad teatud kõrvaltoimed (näiteks verehäired), siis võib arst muuta teie Jakavi annust või paluda teil Jakavi võtmise mõneks ajaks katkestada.

Kui te võtate Jakavit rohkem, kui ette nähtud

Kui te olete kogemata võtnud rohkem Jakavit, kui arsti on määranud, siis võtke kohe ühendust oma arsti või apteekriga.

Kui te unustate Jakavit võtta

Kui te unustasite Jakavit võtta, siis võtke lihtsalt ettenähtud ajal järgmine annus. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Jakavi võtmise

Kui te katkestate ravi Jakaviga, siis võivad teie müelofibroosi või *polycytaemia vera* sümptomid taastuda. Siirik-peremehe-vastu haiguse korral on ravivastuse saavutamisel võimalik annuse vähendamine või ravi peatamine Jakaviga ja teie arst juhendab seda. Seetõttu ärge katkestage Jakavi võtmist ega muutke annust ilma arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Enamik Jakavi kõrvaltoimetest on oma raskusastmelt kerged kuni mõõdukad ning mööduvad tavaliselt pärast mõnepäevast või mõnenädalast ravi.

Müelofibroos ja *polycytaemia vera*

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised

Pöörduge enne järgmise korralise annuse võtmist kohe arsti poole, kui kogete järgmisi tõsiseid kõrvaltoimeid:

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- mao- või soolte verejooksu nähud, näiteks must või vereplekkidega roe või vere oksendamine;
- teadmata põhjusega verevalumid ja/või veritsus, ebatavaline väsimus, hingamisraskused liikumise või puhkamise ajal, ebatavaliselt kahvatu nahk või sagedased infektsioonid (verehäirete võimalikud nähud);
- valulik nahalööve koos villidega (vöötohatise (*herpes zoster*) võimalikud nähud);
- palavik, külmavärinad või teised infektsioonide sümptomid;
- vere punaliblede arvu vähenemine (aneemia), vere valgeliblede arvu vähenemine (neutropeenia) või vereliistakute arvu vähenemine (trombotsütopeenia).

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- ajuverejooksu nähud, näiteks äkiline teadvuse muutus, püsiv peavalu, tuimus, surisemine, nõrkus või halvatus.

Teised kõrvaltoimed

Teised kõrvaltoimed hõlmavad allolevat loetelu. Kui teil tekivad need kõrvaltoimed, rääkige oma arstile või apteekrile.

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- vere kolesteroolisisalduse või rasvade sisalduse suurenemine (hüpertriglütserideemia);
- maksafunktsiooni testide normist kõrvalekalded;
- pearinglus;
- peavalu;
- kuseteede infektsioonid;
- kehakaalu suurenemine;
- palavik, köha, raskendatud või valulik hingamine, vilistav hingamine, valu rinnus hingamisel (võimalikud pneumoonia sümptomid);
- kõrge vererõhk (hüpertensioon), mis võib samuti põhjustada pearinglust ja peavalusid;
- kõhukinnisus;
- vere lipaasi aktiivsuse suurenemine.

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- kõigi kolme vererakutüübi sisalduse vähenemine – punalibled, valgelibled ja vereliistakud (pantsütopeenia);
- sagedased kõhugaasid (kõhupuhitus).

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- tuberkuloos;
- B-viirushepatiidi taasteke (mis võib põhjustada naha või silmade kollaseks minemist, uriini tumepruuniks värvumist, valu kõhu paremas küljes, palavikku ja iiveldust või oksendamist).

Siirik-peremehe-vastu haigus

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised

Pöörduge enne järgmise korralise annuse võtmist kohe arsti poole, kui kogete järgmisi tõsiseid kõrvaltoimeid:

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- palavik, valu, punetus ja/või raskendatud hingamine (võimalikud tsütomegaloviirus-infektsiooni sümptomid);
- palavik, valulik urineerimine (võimalikud kuseteede infektsiooni sümptomid);
- südametegevuse kiirenemine, palavik, segasusseisund ja kiire hingamine (võimalikud sepsise nähud, mis on tõsine seisund, mis tekib vastusena laialdast põletikku põhjustavale infektsioonile);
- väsimus, kurnatus, kahvatu nahk (võimalikud aneemia sümptomid, mis on põhjustatud madalast vere punaliblede sisaldusest), sagedased infektsioonid, palavik, külmavärinad, infektsioonidest põhjustatud valulik kurk või suuhaavandid (võimalikud neutroopenia sümptomid, mis on põhjustatud madalast vere valgeliblede sisaldusest), spontaansed veritsused või verevalumid (võimalikud trombotsütoopenia sümptomid, mis on põhjustatud madalast vereliistakude sisaldusest);
- kõigi kolme vererakutüübi sisalduse vähenemine – punalibled, valgelibled ja vereliistakud (pansütoopenia).

Teised kõrvaltoimed

Teised kõrvaltoimed hõlmavad allolevat loetelu. Kui teil tekivad need kõrvaltoimed, rääkige oma arstile või apteekrile.

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- kolesteroolisisalduse suurenemine (hüperkolesteroleemia);
- peavalu;
- kõrge vererõhk (hüpertensioon);
- vere lipaasisalduse suurenemine;
- vereanalüüsides normist kõrvalekaldeid, mis võivad viidata võimalikule kõhunäärmekehjustusele (amülaasi aktiivsuse suurenemine);
- iiveldustunne (iiveldus);
- maksafunktsiooni testide normist kõrvalekaldeid;
- lihasest pärineva ensüümi aktiivsuse suurenemine veres, mis võib viidata lihaskahjustusele ja/või lihaskoe hävimisele (vere kreatiin-fosfokinaasi aktiivsuse suurenemine);
- vere kreatiniini taseme suurenemine, aine, mida tavaliselt eritatakse neerude kaudu uriini ning mis võib viidata, et teie neerud ei tööta korralikult (vere kreatiniini tõus).

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- palavik, valu, punetus ja/või raskendatud hingamine (võimalikud BK-viiruse infektsiooni sümptomid);
- kehakaalu suurenemine;
- kõhukinnisus.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Jakavit säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil või blistril pärast „EXP“.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Jakavi sisaldab

- Jakavi toimeaine on ruksolitiniib.
- Üks 5 mg Jakavi tablett sisaldab 5 mg ruksolitiniibi.
- Üks 10 mg Jakavi tablett sisaldab 10 mg ruksolitiniibi.
- Üks 15 mg Jakavi tablett sisaldab 15 mg ruksolitiniibi.
- Üks 20 mg Jakavi tablett sisaldab 20 mg ruksolitiniibi.
- Teised koostisosad on mikrokristalne tselluloos, magneesiumstearaat, kolloidne veevaba ränidioksiid, naatriumtärklisglükolaat, povidoon, hüdroksüpropüülselluloos, laktoosmonohüdraat.

Kuidas Jakavi välja näeb ja pakendi sisu

Jakavi 5 mg tabletid on valged või peaaegu valged ümmargused tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „NVR“ ja teisel küljel on „L5“.

Jakavi 10 mg tabletid on valged või peaaegu valged ümmargused tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „NVR“ ja teisel küljel on „L10“.

Jakavi 15 mg tabletid on valged või peaaegu valged ovaalsed tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „NVR“ ja teisel küljel on „L15“.

Jakavi 20 mg tabletid on valged või peaaegu valged pikergused tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „NVR“ ja teisel küljel on „L20“.

Jakavi tabletid on pakendatud blisterpakendisse, mis sisaldab 14 või 56 tabletti või hulgipakendisse, mis sisaldab 168 (3 karpi, mis sisaldavad 56) tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla teie riigis müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>