

**ILISA**  
**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 ruksolitiniibi (*ruxolitinibum*) (fosfaadina).

### Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 71,45 mg laktoosmonohüdraati.

### Jakavi 10 mg tabletid

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

### Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 142,90 mg laktoosmonohüdraati.

### Jakavi 15 mg tabletid

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

### Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 217,35 mg laktoosmonohüdraati.

### Jakavi 20 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 20 mg ruksolitiniibi (*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

##### *Äge siirik-peremehe-vastu haigus*

Jakavi on näidustatud ägeda siirik-peremehe-vastu haiguse raviks täiskasvanud patsientidel ja lastel alates 28 päeva vanusest, kellel on ebapiisav ravivastus kortikosteroididele või teistele süsteemsetele ravimitele (vt lõik 5.1).

##### *Krooniline siirik-peremehe-vastu haigus*

Jakavi on näidustatud kroonilise siirik-peremehe-vastu haiguse raviks täiskasvanud patsientidel ja lastel alates 6 kuu 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*

##### *Müelofibroos (MF)*

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

**Tabel 1 Algannused müelofibroosi korral**

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

*Polycytaemia vera (PV)*

PV korral on Jakavi soovitatav algannus 10 mg kaks korda ööpäevas.

*Siirik-peremehe-vastu haigus (graft versus host disease, GvHD)*

Ägeda ja kroonilise siirik-peremehe-vastu haiguse korral sõltub Jakavi soovitatav algannus vanusest (vt tabelid 2 ja 3).

**Tabel 2 Algannused ägeda siirik-peremehe-vastu haiguse korral**

<b>Vanuserühm</b>	<b>Algannus</b>
12-aastased ja vanemad	10 mg kaks korda ööpäevas
6...<12-aastased	5 mg kaks korda ööpäevas
28-päevased...<6-aastased	8 mg/m <sup>2</sup> kaks korda ööpäevas

**Tabel 3 Algannused kroonilise siirik-peremehe-vastu haiguse korral**

<b>Vanuserühm</b>	<b>Algannus</b>
12-aastased ja vanemad	10 mg kaks korda ööpäevas
6...<12-aastased	5 mg kaks korda ööpäevas
6-kuused...<6-aastased	8 mg/m <sup>2</sup> kaks korda ööpäevas

Siirik-peremehe-vastu haiguse korral võib algannuseid manustada kas tablettidena patsientidele, kes on võimelised terve tableti alla neelama või suukaudse lahuseks.

Jakavit võib lisada 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/mm<sup>3</sup> või neutrofiilide absoluutarv langeb alla 500/mm<sup>3</sup>. 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 4 välja toodud, tuleb kaaluda annuse vähendamist, et vältida ravi katkestamisi trombotsütopeenia tõttu.

**Tabel 4 Annustamissoovitused MF-i patsientidele trombotsütopeenia korral**

	<b>Annus trombotsüütide arvu langemise ajal</b>				
	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
<b>Trombotsüütide arv</b>	<b>Uus annus</b>				
100 000...<125 000/mm <sup>3</sup>	20 mg kaks korda ööpäevas	15 mg kaks korda ööpäevas	Ei muutu	Ei muutu	Ei muutu
75 000...<100 000/mm <sup>3</sup>	10 mg kaks korda ööpäevas	10 mg kaks korda ööpäevas	10 mg kaks korda ööpäevas	Ei muutu	Ei muutu
50 000...<75 000/mm <sup>3</sup>	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 <sup>3</sup>	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 tõusu korral 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 5.

**Tabel 5 Annustamissoovitused ruksolitiniibi ravi ajal GvHD patsientidele trombotsütoopenia, neutropeenია või üldbilirubiini tõusu korral**

<b>Laborinäitaja</b>	<b>Annustamissoovitus</b>
Vereliistakute arv <20 000/mm <sup>3</sup>	Vähendada Jakavi annust ühe annusetaseme võrra. Juhul kui vereliistakute arv ≥20 000/mm <sup>3</sup> seitsme päeva jooksul, võib annust suurendada algse annusetasemeni; muul juhul jätkata vähendatud annusega.
Vereliistakute arv <15 000/mm <sup>3</sup>	Peatada ravi Jakaviga kuni vereliistakute arv ≥20 000/mm <sup>3</sup> , seejärel jätkata ühe annusetaseme võrra madalama annusega.
Absoluutne neutrofiilide arv (ANC) ≥500/mm <sup>3</sup> ...<750/mm <sup>3</sup>	Vähendada Jakavi annust ühe annusetaseme võrra. Juhul kui ANC >1000/mm <sup>3</sup> , jätkata algse annusetasemega.
Absoluutne neutrofiilide arv <500/mm <sup>3</sup>	Peatada ravi Jakaviga kuni ANC >500/mm <sup>3</sup> , seejärel jätkata ühe annusetaseme võrra madalama annusega. Juhul kui ANC >1000/mm <sup>3</sup> , 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 ≤3,0 x ULN.
	>5,0...10,0 x ULN: Peatada ravi Jakaviga 14 päevaks kuni üldbilirubiin ≤3,0 x ULN. Juhul kui üldbilirubiin ≤3,0 x ULN, võib jätkata ravi viimati manustatud annusega. Juhul kui 14 päeva möödudes ei ole saavutatud ≤3,0 x ULN, jätkata ravi ühe annusetaseme võrra madalama annusega.
	>10,0 x ULN: Peatada ravi Jakaviga kuni üldbilirubiin ≤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 ≤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 lõigud 4.4 ja 4.5). Vältida tuleb ruksolitiniibi kasutamist koos flukonasooliga, mille annus ületab 200 mg ööpäevas.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Raske neerukahjustuse korral (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min) tuleb trombotsüütide arvu põhinevat soovitatavat algannust vähendada MF-i, PV ja GvHD patsientidel ligikaudu 50% võrra manustatuna kaks korda ööpäevas. Patsiente tuleb ravi ajal ruksolitiniibiga hoolikalt jälgida ravi ohutuse ja efektiivsuse suhtes (vt lõik 4.4).

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/mm<sup>3</sup>...200 000/mm<sup>3</sup>. Üksikannus 20 mg või kaks 10 mg annust 12-tunnise vahega on soovitatav MF-i patsientidele, kelle trombotsüütide arv on > 200 000/mm<sup>3</sup>. Edasised annused (üksikannus või kaks 10 mg annust 12-tunnise vahega) manustatakse ainult hemodialüüsi päevadel pärast dialüüsi protseduuri.

Soovitatav algannus hemodialüüsiravi 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 arvul 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. Rakkude arvu vähenemise riski vähendamiseks võib ruksolitiniibi annust ravi ajal vähendada (vt lõik 4.4).

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 langetada annust ühe annusetaseme võrra.

#### *Eakad ( $\geq 65$ -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).

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

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 immuunkompromiteeritud 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 soovutama neil sellisel juhul pöörduda arsti poole niipea kui võimalik.



### Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia

Jakaviga ravimisel on teatatud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) esinemisest. Arstidel tuleb olla eriliselt 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 kaaluda asjakohaste PML-i diagnostiliste meetmete kasutamist. Kui PML-i kahtlustatakse, tuleb edasine annustamine peatada kuni PML on välistatud.

### Lipiidide sisalduse kõrvalekalded/suurenemine

Ravi Jakaviga seostatakse lipiidide sisalduse suurenemisega veres, sealhulgas üldkolesterool, kõrge tihedusega lipoproteiinid (HDL), madala tihedusega lipoproteiinid (LDL) ja triglütseriidid. Soovitav on jälgida lipiidide sisaldust veres ning vastavalt ravijuhistele ravida düslipideemiat.

### Masked 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 raskete kardiovaskulaarsete tüsistuste, sealhulgas kardiaalse 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 venoosse trombemboolia (VTE), kaasa arvatud süvaveenide tromboosi (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 „Masked 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 hüdroksüüureaga 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 arvu, 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. Raske neerukahjustusega GvHD-ga patsientidel tuleb Jakavi algannust vähendada ligikaudu 50% võrra (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).

Maksakahjustusega patsientidel tuleb ravi ajal ruksolitiniibiga kontrollida vererakkude arvu, sealhulgas vere valgeliblede valemis esimese 6 kuu vältel pärast ravi alustamist ruksolitiniibiga vähemalt iga 1...2 nädala tagant ning pärast maksafunktsiooni ja vererakkude arvu stabiliseerumist vastavalt kliinilisele vajadusele.

### 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 (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

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.

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.

## Teadaolevat toimet omavad abiained

Jakavi sisaldab laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusesega, 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 kui 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 kui 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 ruksolitiiniibi (50 mg ühekordse annusena) pärast CYP3A4 tugevatoimelise indutseerija rifampitsiini (annuses 600 mg ööpäevas 10 päeva vältel) manustamist, oli ruksolitiiniibi AUC võrreldes ainult ruksolitiiniibi manustamisega vastavalt 70% madalam.

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

## Muud ruksolitiiniibi 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 ruksolitiiniibi (10 mg ühekordse annusena) koos erütromütsiiniga (annuses 500 mg kaks korda ööpäevas), suurenesid ruksolitiiniibi  $C_{max}$  ja AUC võrreldes ainult ruksolitiiniibi manustamisega vastavalt 8% ja 27%.

Ruksolitiiniibi 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.

## Ruksolitiiniibi toime teistele ravimitele

P-glükoproteiini ja teiste transporterite poolt transporditavad ained

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

## 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 mittehematoloogilist 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.

#### Polycythaemia vera

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid aneemia jaalaniinaminotransferaasi 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 alaniiinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (45,3%), aspartaaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (42,6%) ja hüperkolesteroleemia (34,7%). Ei täheldatud CTCAE 4. raskusastme alaniiinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemist või hüperkolesteroleemiat, küll aga ühte CTCAE 4. raskusastme aspartaaminotransferaasi aktiivsuse suurenemist.

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

#### Äge GvHD

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed REACH2 uuringus (täiskasvanud ja noorukid) olid trombotsütopeenia, aneemia, neutropeenia, alaniiinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine ja aspartaaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed lastel (noorukid REACH2 uuringust ja lapsed REACH4 uuringust) olid aneemia, neutropeenia, alaniiinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, hüperkolesteroleemia ja trombotsütopeenia.

Kõrvaltoimena registreeritud hematoloogiliste laboratoorsete näitajate normist kõrvalekalded REACH2 uuringus (täiskasvanud ja noorukid) ja lastel (REACH2 ja REACH4) olid vastavalt trombotsütopeenia (85,2% ja 55,1%), aneemia (75,0% ja 70,8%) ja neutropeenia (65,1% ja 70,0%). 3. raskusastme aneemiast teatati REACH2 uuringus 47,7%-l patsientidest ja 45,8%-l lastest. 3. ja 4. raskusastme trombotsütopeeniast teatati vastavalt 31,3%-l ja 47,7%-l patsientidest REACH2 uuringus ja 14,6%-l ja 22,4%-l lastest. 3. ja 4. raskusastme neutropeeniast teatati vastavalt 17,9%-l ja 20,6%-l REACH2 patsientidest ja vastavalt 32,0%-l ja 22,0%-l lastest.

Kõige sagedamini esinevad mittehematoloogilised kõrvaltoimed REACH2-s (täiskasvanud ja noorukid) ja lastel (REACH2 ja REACH4) olid vastavalt tsütomegaloviirus-nakkus (CMV) (32,3% ja 31,4%), sepsis (25,4% ja 9,8%), kuseteede infektsioonid (17,9% ja 9,8%), hüpertensioon (13,4% ja 17,6%) ja iiveldus (16,4% ja 3,9%).

Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimena registreeritud mittehematoloogiliste laboratoorsete näitajate normist kõrvalekalded REACH2-s (täiskasvanud ja noorukid) ja lastel (REACH2 ja REACH4) hulgas olid vastavalt alaniiinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (54,9% ja 63,3%), aspartaaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (52,3% ja 50,0%) ja hüperkolesteroleemia (49,2% ja 61,2%). Enamus olid 1. ja 2. raskusastme kõrvaltoimed, kuid 3. raskusastme alaniiinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemisest teatati REACH2 patsientide hulgas 17,6%-l ja lastel 27,3%-l.

Põhjuslikku seost arvestamata katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 29,4% uuringu REACH2 patsientidest ja 21,6% lastest.

### Krooniline GvHD

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed REACH3-s (täiskasvanud ja noorukid) olid aneemia, hüperkolesteroleemia ja aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed lastel (noorukid REACH3 ja lapsed REACH5 uuringust) olid neutropeenia, hüperkolesteroleemia jaalaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine.

Kõrvaltoimena registreeritud hematoloogiliste laboratoorsete näitajate normist kõrvalekalded REACH3-s (täiskasvanud ja noorukid) ja lastel (REACH3 ja REACH5) olid aneemia (68,6% ja 49,1%), neutropeenia (36,2% ja 59,3%) ja trombotsütopeenia (34,4% ja 35,2%). 3. raskusastme aneemiast teatati 14,8%-l REACH3 patsientidest ja 17,3%-l lastest. 3. ja 4. raskusastme neutropeeniast teatati vastavalt 9,5%-l ja 6,7%-l REACH3 patsientidest ja 17,3%-l ja 11,1%-l lastest. 3. ja 4. raskusastme trombotsütopeeniast teatati vastavalt 5,9%-l ja 10,7%-l täiskasvanud ja noorukitest REACH3 patsientidest ja 7,7%-l ja 11,1%-l lastest.

Kõige sagedamini esinevad mittehematoloogilised kõrvaltoimed REACH3-s (täiskasvanud ja noorukid) ja lastel (REACH3 ja REACH5) olid vastavalt hüpertensioon (15,0% ja 14,5%) ja peavalu (10,2% ja 18,2%).

Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimena registreeritud mittehematoloogiliste laboratoorsete näitajate normist kõrvalekalded REACH3-s (täiskasvanud ja noorukid) ja lastel (REACH3 ja REACH5) olid vastavalt hüperkolesteroleemia (52,3% ja 54,9%), aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (52,2% ja 45,5%) jaalaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (43,1% ja 50,9%). Enamus olid 1. ja 2. raskusastme kõrvaltoimed, kuid lastel teatatud 3. raskusastme laboratoorsete näitajate normist kõrvalekalded olidalaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (14,9%) ja aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (11,5%).

Põhjuslikku seost arvestamata katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 18,1% REACH3 patsientidest ja 14,5% lastest.

### 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 ruksolitiniibi (n=301) ja patsientidelt, kes said ruksolitiniibi 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 ruksolitiniibi (n=184) ja patsientidelt, kes said ruksolitiniibi 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 ja II faasi uuringul REACH4. REACH2 hõlmas andmeid 201 patsiendilt vanuses  $\geq 12$  aastat, 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). Laste kogumis vanuses  $\geq 2$  aastat (REACH2 uuringust 6 patsienti ja REACH4 uuringust 45 patsienti) oli uuringuperioodi kestuse mediaan 16,7 nädalat (vahemik 1,1...48,9 nädalat).

Jakavi ohutuse hindamine kroonilise GvHD-ga patsientidel põhines III faasi uuringul REACH3 ja II faasi uuringul REACH5. REACH3 hõlmas andmeid 226 patsiendilt vanuses  $\geq 12$  aastat, 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). Laste kogumis vanuses  $\geq 2$  aastat (10 patsienti REACH3 ja 45 patsienti REACH5 uuringust) oli uuringuperioodi kestuse mediaan 57,1 nädalat (vahemik 2,1...155,4 nädalat).

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

MF-i ja PV (tabel 6) ning ägeda ja kroonilise GvHD (tabel 7) 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 6 MF-i ja PV III faasi uuringutes teatatud kõrvaltoimete esinemissageduse kategooriad**

Kõrvaltoime	Esinemissageduse kategooria MF-i patsientidel	Esinemissageduse kategooria PV patsientidel
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>		
Kuseteede infektsioonid <sup>d</sup>	Väga sage	Väga sage
<i>Herpes zoster</i> <sup>d</sup>	Väga sage	Väga sage
Pneumoonia	Väga sage	Sage
Sepsis	Sage	Aeg-ajalt
Tuberkuloos	Aeg-ajalt	Teadmata <sup>f</sup>
HBV taasteke	Teadmata <sup>e</sup>	Aeg-ajalt
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired<sup>a,d</sup></b>		
<b>Aneemia<sup>a</sup></b>		
CTCAE <sup>c</sup> 4. raskusaste (<6,5g/dl)	Väga sage	Aeg-ajalt
CTCAE <sup>c</sup> 3. raskusaste (<8,0...6,5g/dl)	Väga sage	Sage
Kõik CTCAE <sup>c</sup> raskusastmed	Väga sage	Väga sage
<b>Trombotsütopeenia<sup>a</sup></b>		
CTCAE <sup>c</sup> 4. raskusaste (<25 000/mm <sup>3</sup> )	Sage	Aeg-ajalt
CTCAE <sup>c</sup> 3. raskusaste (50 000...25 000/mm <sup>3</sup> )	Väga sage	Sage
Kõik CTCAE <sup>c</sup> raskusastmed	Väga sage	Väga sage
<b>Neutropeenia<sup>a</sup></b>		
CTCAE <sup>c</sup> 4. raskusaste (<500/mm <sup>3</sup> )	Sage	Aeg-ajalt
CTCAE <sup>c</sup> 3. raskusaste (<1000...500/mm <sup>3</sup> )	Sage	Aeg-ajalt
Kõik CTCAE <sup>c</sup> raskusastmed	Väga sage	Sage
<b>Pantsütopeenia<sup>a,b</sup></b>		
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

<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>		
Hüperkolesteroleemia <sup>a</sup> kõik CTCAE <sup>c</sup> raskusastmed	Väga sage	Väga sage
Hüpertriglütserideemia <sup>a</sup> kõik CTCAE <sup>c</sup> raskusastmed	Väga sage	Väga sage
Kehakaalu suurenemine	Väga sage	Väga sage
<b>Närvisüsteemi häired</b>		
Pearinglus	Väga sage	Väga sage
Peavalu	Väga sage	Väga sage
<b>Seedetrakti häired</b>		
Lipaasi aktiivsuse suurenemine, kõik CTCAE <sup>c</sup> raskusastmed	Väga sage	Väga sage
Kõhukinnisus	Väga sage	Väga sage
Kõhupuhitus	Sage	Sage
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>		
Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine <sup>a</sup>		
CTCAE <sup>c</sup> 3. raskusaste (>5x...20 x ULN)	Sage	Sage
Kõik CTCAE <sup>c</sup> raskusastmed	Väga sage	Väga sage
Aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine <sup>a</sup>		
Kõik CTCAE <sup>c</sup> raskusastmed	Väga sage	Väga sage
<b>Vaskulaarsed häired</b>		
Hüpertensioon	Väga sage	Väga sage
<sup>a</sup> Esinemissagedus põhineb uutel või halvenenud laboratoorsetel kõrvalekalletel algtasemega võrreldes.		
<sup>b</sup> Pantsütopeenia on määratletud kui hemoglobiini sisaldus <100 g/l, trombotsüütide arv <100x10 <sup>9</sup> /l ja neutrofiilide arv <1,5x10 <sup>9</sup> /l (või 2. astme madal valgete vererakkude arv, kui neutrofiilide arv puudub), samaaegselt ühes laborihinnangus.		
<sup>c</sup> Kõrvaltoimete ühiste terminoloogiliste kriteeriumite (CTCAE) versioon 3.0, kus 1. raskusaste = kerge, 2. raskusaste = mõõdukas, 3. raskusaste = raske ja 4. raskusaste = eluohtlik		
<sup>d</sup> Neid kõrvaltoimeid on tekstis lähemalt käsitletud.		
<sup>e</sup> 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 7 GvHD kliinilistes uuringutes teatatud kõrvaltoimete esinemissageduse kategooriad**

	Äge GvHD (REACH2)	Äge GvHD (lapsed)	Krooniline GvHD (REACH3)	Krooniline GvHD (lapsed)
Kõrvaltoime	Esinemis-sageduse kategooria	Esinemis-sageduse kategooria	Esinemis-sageduse kategooria	Esinemis-sageduse kategooria
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>				
CMV infektsioonid	Väga sage	Väga sage	Sage	Sage
CTCAE <sup>3</sup> ≥3. raskusaste	Väga sage	Sage	Sage	N/A <sup>5</sup>
Sepsis	Väga sage	Sage	<sub>-6</sub>	<sub>-6</sub>
CTCAE ≥3 <sup>4</sup> . raskusaste	Väga sage	Sage	<sub>-6</sub>	<sub>-6</sub>
Kuseteede infektsioonid	Väga sage	Sage	Sage	Sage
CTCAE ≥3. raskusaste	Sage	Sage	Sage	Sage
BK viirusinfektsioonid	<sub>-6</sub>	<sub>-6</sub>	Sage	Sage
CTCAE ≥3. raskusaste	<sub>-6</sub>	<sub>-6</sub>	Aeg-ajalt	N/A <sup>5</sup>
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>				
Trombotsütopeenia <sup>1</sup>	Väga sage	Väga sage	Väga sage	Väga sage
CTCAE 3. raskusaste	Väga sage	Väga sage	Sage	Sage
CTCAE 4. raskusaste	Väga sage	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Aneemia <sup>1</sup>	Väga sage	Väga sage	Väga sage	Väga sage
CTCAE 3. raskusaste	Väga sage	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Neutropeenia <sup>1</sup>	Väga sage	Väga sage	Väga sage	Väga sage
CTCAE 3. raskusaste	Väga sage	Väga sage	Sage	Väga sage
CTCAE 4. raskusaste	Väga sage	Väga sage	Sage	Väga sage
Pantsütopeenia <sup>1,2</sup>	Väga sage	Väga sage	<sub>-6</sub>	<sub>-6</sub>
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>				
Hüperkolesteroleemia <sup>1</sup>	Väga sage	Väga sage	Väga sage	Väga sage
CTCAE 3. raskusaste	Sage	N/A <sup>5</sup>	Sage	Sage
CTCAE 4. raskusaste	Sage	N/A <sup>5</sup>	Aeg-ajalt	Sage
Kehakaalu suurenemine	<sub>-6</sub>	<sub>-6</sub>	Sage	Sage
CTCAE ≥3. raskusaste	<sub>-6</sub>	<sub>-6</sub>	N/A <sup>5</sup>	Sage
<b>Närvisüsteemi häired</b>				
Peavalu	Sage	Sage	Väga sage	Väga sage
CTCAE ≥3. raskusaste	Aeg-ajalt	N/A <sup>5</sup>	Sage	Sage
<b>Vaskulaarsed häired</b>				
Hüpertensioon	Väga sage	Väga sage	Väga sage	Väga sage
CTCAE ≥3. raskusaste	Sage	Väga sage	Sage	Sage
<b>Seedetrakti häired</b>				
Lipaasi aktiivsuse suurenemine <sup>1</sup>	<sub>-6</sub>	<sub>-6</sub>	Väga sage	Väga sage
CTCAE 3. raskusaste	<sub>-6</sub>	<sub>-6</sub>	Sage	Sage
CTCAE 4. raskusaste	<sub>-6</sub>	<sub>-6</sub>	Aeg-ajalt	Sage
Amülaasi aktiivsuse suurenemine <sup>1</sup>	<sub>-6</sub>	<sub>-6</sub>	Väga sage	Väga sage
CTCAE 3. raskusaste	<sub>-6</sub>	<sub>-6</sub>	Sage	Sage
CTCAE 4. raskusaste	<sub>-6</sub>	<sub>-6</sub>	Sage	N/A <sup>5</sup>
Iiveldus	Väga sage	Sage	<sub>-6</sub>	<sub>-6</sub>
CTCAE ≥3. raskusaste	Aeg-ajalt	N/A <sup>5</sup>	<sub>-6</sub>	<sub>-6</sub>
Kõhukinnisus	<sub>-6</sub>	<sub>-6</sub>	Sage	Sage
CTCAE ≥3. raskusaste	<sub>-6</sub>	<sub>-6</sub>	N/A <sup>5</sup>	N/A <sup>5</sup>

<b>Maksa ja sapiteede häired</b>				
Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine <sup>1</sup>	Väga sage	Väga sage	Väga sage	Väga sage
CTCAE 3. raskusaste	Väga sage	Väga sage	Sage	Väga sage
CTCAE 4. raskusaste	Sage	N/A <sup>5</sup>	Aeg-ajalt	Sage
Aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine <sup>1</sup>	Väga sage	Väga sage	Väga sage	Väga sage
CTCAE 3. raskusaste	Sage	Sage	Sage	Väga sage
CTCAE 4. raskusaste	N/A <sup>5</sup>	N/A <sup>5</sup>	Aeg-ajalt	N/A <sup>5</sup>
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>				
Vere kreatiin-fosfokinaasi aktiivsuse suurenemine <sup>1</sup>	– <sup>6</sup>	– <sup>6</sup>	Väga sage	Väga sage
CTCAE 3. raskusaste	– <sup>6</sup>	– <sup>6</sup>	Sage	N/A <sup>5</sup>
CTCAE 4. raskusaste	– <sup>6</sup>	– <sup>6</sup>	Sage	N/A <sup>5</sup>
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>				
Vere kreatiniini taseme suurenemine <sup>1</sup>	– <sup>6</sup>	– <sup>6</sup>	Väga sage	Sage
CTCAE 3. raskusaste	– <sup>6</sup>	– <sup>6</sup>	Sage	N/A <sup>5</sup>
CTCAE 4. raskusaste	– <sup>6</sup>	– <sup>6</sup>	N/A <sup>5</sup>	N/A <sup>5</sup>
<sup>1</sup>	Esinemissagedus põhineb uutel või halvenenud laboratoorsetel kõrvalekalletel võrrelduna algtasemega.			
<sup>2</sup>	Pantsütopeenia on määratletud kui hemoglobiini sisaldus <100 g/l, trombotsüütide arv <100x10 <sup>9</sup> /l ja neutrofiilide arv <1,5x10 <sup>9</sup> /l (või 2. astme madal valgete vererakkude arv, kui neutrofiilide arv puudub), samaaegselt ühes laborihinnangus.			
<sup>3</sup>	CTCAE versioon 4.03.			
<sup>4</sup>	≥3. raskusastme sepsis hõlmab 20 (10%) 5. raskusastme juhtu REACH2-s. 5. raskusastme juhte laste valimis ei teatud.			
<sup>5</sup>	Mittekohalduv: ühestki juhust ei ole teatud.			
<sup>6</sup>	“–“: selle näidustuse puhul ei ole tuvastatud ravimi kõrvaltoimet			

### 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 said 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 (REACH2) ja kroonilise (REACH3) GvHD III faasi uuringutes teatati aneemiast (kõik raskusastmed) vastavalt 75,0%-l ja 68,8%-l patsientidest, 3. raskusastme aneemiast vastavalt 47,7%-l ja 14,8%-l patsientidest. Ägeda ja kroonilise GvHD-ga lastel teatati aneemiast (kõik raskusastmed) vastavalt 70,8%-l ja 49,1%-l patsientidest, 3.raskusastme aneemiast teatati vastavalt 45,8%-l ja 17,0%-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 mõeldav. Trombotsüütide arvu keskmine taastumise aeg väärtuseni üle 50 000 raku/mm<sup>3</sup> 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/mm<sup>3</sup>, täheldati 3. või 4. raskusastme trombotsütopeeniat sagedamini kui patsientidel, kellel trombotsüütide arv enne ravi alustamist oli > 200 000/mm<sup>3</sup> (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 (REACH2) täheldati 3. ja 4. raskusastme trombotsütopeeniat vastavalt 31,3%-l ja 47,7%-l patsientidest. Kroonilise GvHD III faasi uuringus (REACH3) esines 3. ja 4. raskusastme trombotsütopeeniat vähem (5,9% ja 10,7%) kui ägeda GvHD korral. Ägeda GvHD-ga lastel oli 3. raskusastme (14,6%) ja 4. raskusastme (22,4%) trombotsütopeenia esinemissagedus madalam kui REACH2-s. Kroonilise GvHD-ga lastel esines 3. ja 4. raskusastme trombotsütopeeniat vähem (vastavalt 7,7% ja 11,1%) kui ägeda GvHD-ga lastel.

### 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 (REACH2) täheldati 3. ja 4. raskusastme neutropeeniat vastavalt 17,9%-l ja 20,6%-l patsientidest. Kroonilise GvHD III faasi uuringus (REACH3) esines 3. ja 4. raskusastme neutropeeniat vähem (9,5% ja 6,7%) kui ägeda GvHD korral. 3. ja 4. raskusastme neutropeenia esinemissagedus lastel ägeda GvHD korral oli vastavalt 32,0% ja 22,0% ja kroonilise GvHD korral vastavalt 17,3% ja 11,1%.

### 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 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%-l ja 3,5%-l patsientidest.

Ägeda GvHD III faasi kliinilise uuringu (REACH2) 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. Lastel oli veritsuste esinemissagedus 23,5%.  $\geq 5\%$  patsientidest teatati hemorraagilisest põiepõletikust ja ninaverejooksust (kumbagi 5,9%). Lastel ei teatatud intrakraniaalse veritsuse juhtudest.

Kroonilise GvHD III faasi kliinilise uuringu (REACH3) 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%). Lastel oli veritsuste esinemissagedus 9,1%. Teatatud kõrvaltoimed olid ninaverejooks, hematoheesia, hematoom, protseduurijärgne hemorraagia ja nahaverejooks (kõik 1,8%). Intrakraniaalse veritsuse juhtudest ei teatatud kroonilise GvHD korral.

### 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 ilmnunud 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 (REACH2) võrdleva perioodi ajal teatati kuseteede infektsioonidest 9,9%-l ( $\geq 3$ . raskusastmega 3,3%) patsientidest ruksolitiniibi rühmas võrrelduna 10,7% ( $\geq 3$ . raskusastmega 6,0%) patsientidega BAT-i rühmas. CMV-infektsioonidest teatati 28,3%-l ( $\geq 3$ . raskusastmega 9,3%) patsientidest ruksolitiniibi rühmas võrrelduna 8,7% ( $\geq 3$ . raskusastmega 10,0%) patsientidega BAT-i rühmas. Sepsise juhtudest teatati 12,5%-l ( $\geq 3$ . raskusastmega 11,1%) patsientidest ruksolitiniibi rühmas võrrelduna 8,7% ( $\geq 3$ . 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 ( $\geq 3$ . raskusastmega 6,5%) ja CMC-infektsioonidest 32,3%-l patsientidest ( $\geq 3$ . 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 ( $\geq 3$ . raskusastmega 21,9%) patsientidest. Kuseteede infektsioonide ja sepsise juhtudest teatati ägeda GvHD-ga lastel harvemini (kumbagi 9,8%) võrreldes täiskasvanud patsientide ja noorukitega. CMV-infektsioonidest teatati 31,4%-l lastest (3. raskusastmega 5,9%).

Kroonilise GvHD III faasi uuringus (REACH3) võrdleva perioodi ajal teatati kuseteede infektsioonidest 8,5%-l ( $\geq 3$ . raskusastmega 1,2%) patsientidest ruksolitiniibi rühmas võrrelduna 6,3% ( $\geq 3$ . raskusastmega 1,3%) patsientidega BAT-i rühmas. BK-viirusinfektsioonist teatati 5,5%-l ( $\geq 3$ . raskusastmega 0,6%) patsientidest ruksolitiniibi rühmas võrrelduna 1,3% patsientidega BAT-i rühmas. CMV-infektsioonidest teatati 9,1%-l ( $\geq 3$ . raskusastmega 1,8%) patsientidest ruksolitiniibi rühmas võrrelduna 10,8% ( $\geq 3$ . raskusastmega 1,9%) patsientidega BAT-i rühmas. Sepsise juhtudest teatati 2,4%-l ( $\geq 3$ . raskusastmega 2,4%) patsientidest ruksolitiniibi rühmas võrrelduna 6,3% ( $\geq 3$ . raskusastmega 5,7%) patsientidega BAT-i rühmas. Pikaajalise jälgimisuuringu ajal teatati ruksolitiniibi rühmas kuseteede infektsioonidest ja BK-viirusinfektsioonidest vastavalt 9,3%-l ( $\geq 3$ . raskusastmega 1,3%) ja 4,9%-l ( $\geq 3$ . raskusastmega 0,4%) patsientidest. CMC-infektsioonidest ja sepsise juhtudest teatati vastavalt 8,8%-l ( $\geq 3$ . raskusastmega 1,3%) ja 3,5%-l ( $\geq 3$ . raskusastmega 3,5%) patsientidest. Kroonilise GvHD korral teatati kuseteede infektsioonidest 5,5%-l (3. raskusastmega 1,8%) ja BK-viirusinfektsioonidest 1,8%-l ( $\geq 3$ . raskusaste puudus) lastest. CMV-infektsioonidest teatati 7,3%-l ( $\geq 3$ . raskusastme puhul teated puudusid) lastest.

#### 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%).  $\geq 2$ . 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 rühmades ja 16,6% ja 14,0% kontrollrühmades vastavalt COMFORT-I ja COMFORT-II uuringutes. Suurenenud lipaasi aktiivsusega patsientidel ei teatatud pankreatiidi kaasuvatest nähtudest ega sümptomitest.

Ägeda GvHD III faasi uuringu (REACH2) 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. Lipaasi aktiivsuse suurenemisest teatati 20,4%-l lastest (3. ja 4. raskusastmega vastavalt 8,5% ja 4,1%).

Kroonilise GvHD III faasi uuringu (REACH3) 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. Lastel teatati lipaasi aktiivsuse suurenemisest harvem (20,4%, 3. ja 4. raskusastmega vastavalt 3,8% ja 1,9%).

#### 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.

#### Patsientide erirühmad

##### *Lapsed*

Kokku uuriti ohutuse osas 106 GvHD-ga patsienti vanuses 2...<18 aastat: 51 patsienti ägeda GvHD uuringutes (REACH4 uuringus 45 patsienti ja REACH2 uuringus 6 patsienti) ja 55 patsienti kroonilise GvHD uuringutes (REACH5 uuringus 45 patsienti ja REACH3 uuringus 10 patsienti). Ruksolitiniibiga ravi saanud lastel täheldatud ohutusprofiil oli sarnane täiskasvanud patsientidel täheldatuga.

##### *Eakad*

Patsiente, kes olid vanuses >65 aastat ja said ravi ruksolitiniibiga, uuriti ohutuse osas kokku 29 patsienti REACH2 uuringus ja 25 patsienti REACH3 uuringus. 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 müügiloo 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. Soovitavatest 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: kasvavastased 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 hematopoesis 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 mutatsioone 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 kasvajakate tsütokiinsõltuvates rakumudelites ning Ba/F3 rakkude vahendatud tsütokiin-mittesõltuvates rakumudelites, mis ekspresseerivad JAK2V617F muteerunud proteiini, JAK-STAT signaalimist ja rakkude proliferatsiooni, kusjuures  $IC_{50}$  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  $TNF\alpha$ , 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 supraterapeutilise 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 tööühma (*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, kellele 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, kellele 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 ruksolitiinib vs parim olemasolev ravi. Parima olemasoleva ravi rühmas said 47% patsientidest ravi hüdroksüüureaga ja 16% glükokortikosteroididega. Esmane tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kellele saavutati MRT või KT alusel hinnates 48. nädalal põrna mahu  $\geq 35\%$  vähenemine võrreldes algtasemega.

Teised tulemusnäitajad olid patsientide osakaal, kellele 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 algtaseme demograafilised näitajad ravirühmade vahel sarnased.

**Tabel 8 Patsientide osakaal, kellele saavutati 24. nädalal (COMFORT-I) ja 48. nädalal (COMFORT-II) põrna mahu  $\geq 35\%$  vähenemine võrreldes algtasemega (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 (%), kellele 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 9) või haiguse alamtüübist (primaarne MF, *polycytaemia vera* järgne MF või essentsiaalse trombotsüteemia järgne MF) saavutati põrna mahu  $\geq 35\%$  vähenemine (tabel 8) võrreldes algtasemega oluliselt suuremal osal patsientidest Jakavi rühmas.

**Tabel 9 Patsientide osakaal, kellel saavutati algtasemega 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 algtasemega (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 hüdroksüurea 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 hüdroksüurea (59,5%), interferoon/pegüleeritud interferoon (11,7%), anagreliid (7,2%), pipobromaan (1,8%) ja jälgimine (15,3%).

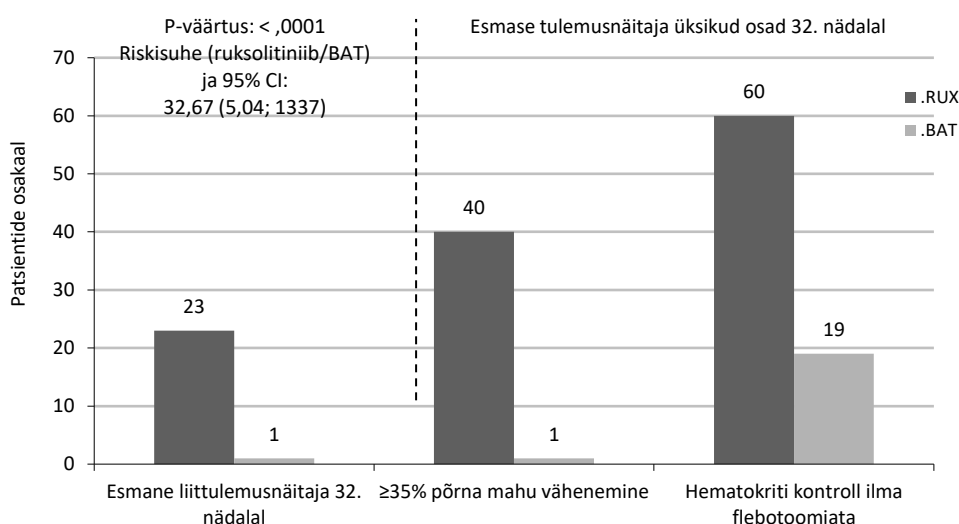
Uuringu alguses olid rühmad demograafiliselt ja haiguse omaduste poolest võrreldavad. Mediaanvanus oli 60 aastat (vahemik 33...90 aastat). Ruksolitiniibi rühmas oli patsientide PV diagnoosi mediaanväärtus 8,2 aastat ning eelnevalt oli hüdroksüureaga ravi kestnud mediaanväärtusena ligikaudu 3 aastat. Enamikul patsientidest (>80%) oli viimase 24 nädala jooksul enne skriinimist tehtud vähemalt kahel korral flebotoomiat. Puuduvad võrreldavad 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 10).

**Tabel 10 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 liitlülisnäitaja 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 splenomegaaliata. 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 stromaalarakud (*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 jätkuvale 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, šansside suhe: 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 11.

**Tabel 11 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
Šansside suhe (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. 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 (šansside suhe: 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 randomiseeritustest 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. Resistentus 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 tavapärast 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 169. 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 169. 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 169. 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 riikliku tervishoiuameti 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, šansside suhe: 2,99; 95% CI: 1,86...4,80). Tulemused on toodud tabelis 12.

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



**Tabel 12 Üldine ravivastus 169. 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
Šansside suhe (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 2 aasta vanusest toetavad randomiseeritud III faasi uuringutest REACH2 ja REACH3 pärinevad andmed ning avatud üheharulisest II faasi uuringutest REACH4 ja REACH5 pärinevad andmed (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2). Üheharuline uuringu disain ei eralda ruksolitiinibiga ravi panust üldisesse efektiivsusesse.

### Äge siirik-peremehe-vastu haigus

REACH4 uuringus raviti Jakavi ja kortikosteroididega +/- CNI-ga 45 2. kuni 4. raskusastme ägeda GvHD-ga last, et hinnata Jakavi ohutust, efektiivsust ja farmakokineetikat. Patsiendid registreeriti vanuse alusel 4 rühma (1. rühm  $\geq 12 \dots < 18$  aastat, N=18], 2. rühm  $\geq 6 \dots < 12$  aastat, N=12], 3. rühm  $\geq 2 \dots < 6$  aastat, N=15] ja 4. rühm  $\geq 28$  päeva...<2 aastat, N=0]). Kasutatud annused olid 10 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas 1. rühmas, 5 mg kaks korda ööpäevas 2. rühmas ja 4 mg/m<sup>2</sup> kaks korda ööpäevas 3. rühmas; patsiente raviti 24 nädalat või kuni ravi katkestamiseni. Jakavit manustati alla 12-aastastele lastele kas 5 mg tableti või kapsli/suukaudse lahusega.

Uuringusse kaasati steroid-resistentse haigusega või varem ravi mittesaanud patsiendid. Patsiendid hinnati steroidide suhtes resistentseteks vastavalt tervishoiuasutuse kriteeriumitele või arsti otsusega, kui kriteeriume ei olnud kehtestatud ning neil ei olnud lubatud lisaks kortikosteroidravile saada rohkem kui ühte eelnevat süsteemset ravi ägeda GvHD tõttu. Patsiente peeti ravi varem mittesaanuteks, kui nad ei olnud eelnevalt saanud süsteemset ravi ägeda GvHD tõttu (välja arvatud maksimaalselt 72 tundi enne süsteemset ravi metüülprednisolooni või samaväärse ravimiga pärast ägeda GvHD algust). Lisaks Jakavile raviti patsiente süsteemsete kortikosteroidide ja/või CNI-ga (tsüklosporiin või takroliimus) ning vastavalt kehtivatele juhenditele oli lubatud kasutada ka paikset kortikosteroidravi. REACH4 uuringus said 40 patsienti (88,9%) samaaegselt CNI-d. Lisaks võisid patsiendid toetava ravina saada standardse allogeense tüvirakkude siirdamise, sealhulgas viirusvastaseid ravimeid ja toetavat transfusiooni. Ravi Jakaviga katkestati, kui 28. päevaks ei ilmnenud ravivastust ägeda GvHD ravile.

Jakavi annust lubati vähendada pärast 56. päeva visiiti.

Mees- ja naispatsiendid moodustasid vastavalt 62,2% (n=28) ja 37,8% (n=17) patsientidest. Kokku oli 27 patsiendil (60%) pahaloomuline kasvaja, kõige sagedamini leukeemia (26 patsienti, 57,8%). REACH4 uuringusse kaasatud 45 lapsest 13-l (28,9%) esines varem ravimata äge GvHD ja 32-l (71,1%) oli steroididele allumatu äge GvHD. Enne ravi alustamist oli 64,4% patsientidest 2. raskusastme, 26,7% patsientidest 3. raskusastme ja 8,9% patsientidest 4. raskusastme GvHD.

Üldine ravivastuse määr (*overall response rate*, ORR) 28. päeval (esmane efektiivsuse tulemusnäitaja) REACH4-s oli 84,4% (90% CI: 72,8...92,5) kõigist patsientidest, täielik ravivastus 48,9%-l patsientidest ja osaline ravivastus 35,6%-l patsientidest. Seoses ravieelse seisundiga oli ravivastuse määr 28. päeval steroid-resistentsusega patsientidel 90,6%.

Püsiva ravivastuse määr 56. päeval (peamine sekundaarne tulemusnäitaja), mõõdetuna patsientide osakaaluga, kes saavutasid täieliku ravivastuse või osalise ravivastuse 28. päeval ja säilitasid täieliku ravivastuse või osalise ravivastuse 56. päeval, oli 66,7% kõigist REACH4 uuringusse kaasatud patsientidest ja 68,8% steroid-resistentsetest patsientidest.

#### Krooniline siirik-peremehe-vastu haigus

REACH5 uuringus raviti Jakavi ja kortikosteroididega +/- CNI-ga 45 mõõduka või raske kortikosteroid-resistentse, kroonilise GVHD-ga patsienti, et hinnata Jakavi ohutust, tõhusust ja farmakokineetikat. Patsiendid registreeriti vanuse alusel 4 rühma (1. rühm [ $\geq 12$ ...<18 aastat, N=22], 2. rühm [ $\geq 6$ ...<12 aastat, N=16], 3. rühm [ $\geq 2$ ...<6 aastat, N=7] ja 4. rühm [ $\geq 28$  päeva...<2 aastat, N=0]). Kasutatud annused olid 10 mg kaks korda ööpäevas 1. rühmas, 5 mg kaks korda ööpäevas 2. rühmas ja 4 mg/ml<sup>2</sup> kaks korda ööpäevas 3. rühmas; patsiente raviti 39 ravitsükli/156 nädalat või kuni ravi katkestamiseni. Jakavit manustati alla 12-aastastele lastele kas 5 mg tableti või suukaudse lahusega.

Uuringusse kaasati steroid-resistentse haigusega või varem ravi mittesaanud patsiendid. Patsiendid hinnati steroidide suhtes resistentseteks vastavalt tervishoiuasutuse kriteeriumitele või arsti otsusega, kui kriteeriume ei olnud kehtestatud ning neil ei olnud lubatud lisaks kortikosteroidravile saada rohkem kui ühte süsteemset ravi kroonilise GvHD tõttu. Patsiente peeti ravi varem mittesaanuteks, kui nad ei olnud eelnevalt saanud süsteemset ravi kroonilise GvHD tõttu (välja arvatud maksimaalselt 72 tundi enne süsteemset ravi metüülprednisolooni või samaväärse ravimiga pärast kroonilise GvHD algust). Lisaks Jakavile raviti patsiente süsteemsete kortikosteroidide ja/või CNI-ga (tsüklosporiin või takroliimus) ning vastavalt kehtivatele juhenditele oli lubatud kasutada ka paikset kortikosteroidravi. REACH5 uuringus said 23 patsienti (51,1%) samaaegselt CNI-d. Lisaks võisid patsiendid toetava ravina saada standardse allogeneense tüvirakkude siirdamise, sealhulgas viirusvastaseid ravimeid ja toetavat transfusiooni. Ravi Jakaviga katkestati, kui 169. päevaks ei ilmnunud ravivastust kroonilise GvHD ravile.

Jakavi annust lubati vähendada pärast 169. päeva visiiti.

Mees- ja naispatsiendid moodustasid vastavalt 64,4% (n=29) ja 35,6% (n=16) patsientidest, kusjuures 30 patsiendil (66,7%) oli siirdamiseelses haiguse anamneesis pahaloomuline kasvaja, kõige sagedamini leukeemia (27 patsienti, 60%).

REACH5 uuringusse kaasatud 45 lapsest 17 (37,8%) olid varem ravimata kroonilise GvHD-ga patsiendid ja 28-l (62,2%) patsiendil oli steroididele allumatu krooniline GvHD. Haigus oli raske 62,2%-l patsientidest ja mõõdukas 37,8%-l patsientidest. 31 patsiendil (68,9%) oli haaratud nahk, 18 patsiendil (40%) suu ning 14 patsiendil (31,1%) kopsud.

Üldine ravivastus kõikidel REACH5 uuringu lastel 169. päeval (esmane tulemusnäitaja) oli 40% (90% CI: 27,7...53,3) ja steroid-resistentsel patsientidel 39,3%.

## 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 (suurenes 4%).

### Jaotumine

Keskmine jaotusruumala tasakaalukontsentratsioonil on MF-i ja PV patsientidel ligikaudu 75 liitrit, ägeda GvHD-ga noorukitel ja täiskasvanud patsientidel 67,5 liitrit ja kroonilise GvHD-ga noorukitel ja täiskasvanud patsientidel 60,9 liitrit. Keskmine jaotusruumala tasakaalukontsentratsioonil on ägeda ja kroonilise GvHD-ga lastel ligikaudu 30 liitrit ja keha pindala (*body surface area*, BSA) alla 1 m<sup>2</sup>. 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 inhibeeritud ruksolitiniibi *in vitro* uuringute põhjal CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C10, CYP2D6 ega CYP3A4 ensüüme ning ei indutseeritud 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. [<sup>14</sup>C]-ga märgistatud ruksolitiniibi ühekordse suukaudse manustamise järel eritus tervetel vabatahtlikel suurem osa ravimist metaboolsel teel, kusjuures 74% radioaktiivsusest eritati uriini 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

#### Vanuselised, soolised ja rassilised erinevused

Uuringute põhjal ei täheldatud tervetel indiviididel ruksolitiniibi farmakokineetika osas olulisi soolisi ega rassilisi erinevusi.

### Populatsiooni farmakokineetika

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 noorukitel ja täiskasvanud patsientidel oli kliirens 10,4 l/h ja kroonilise GvHD-ga noorukitel ja täiskasvanud patsientidel 7,8 l/h, kusjuures indiviididevaheline erinevus oli 49%. Ägeda või kroonilise GvHD-ga lastel, kelle keha pindala oli alla 1 m<sup>2</sup>, oli kliirens 6,5 ja 7 l/h vahel. Suukaudse manustamise järgsel kliirensil puudus ilmne seos patsientide soo, vanuse või rassiga, vastavalt GvHD patsientidel läbi viidud populatsiooni farmakokineetilisele uuringule. Ekspositsioon tõusis väikese BSA-ga GvHD-ga patsientidel, kasutades annust 10 mg kaks korda ööpäevas. Indiviididel BSA-ga 1 m<sup>2</sup>, 1,25 m<sup>2</sup> ja 1,5 m<sup>2</sup> oli ennustatav keskmine ekspositsioon (kontsentratsioonikõvera alune pindala, *area under curve*, AUC) vastavalt 31%, 22% ja 12% suurem kui tüüpilisel täiskasvanul (1,79 m<sup>2</sup>).

### Lapsed

Jakavi farmakokineetika MF-i ja PV-ga lastel <18 aasta ei ole tõestatud.

Sarnaselt GvHD-ga täiskasvanud patsientidele imendus ruksolitiniib GvHD-ga lastel kiiresti pärast suukaudset manustamist. Annustamine 5 mg kaks korda ööpäevas lastele vanuses 6...11 aastat tekitas ekspositsiooni, mis oli võrreldav ägeda ja kroonilise GvHD-ga täiskasvanud patsientide omaga, kes olid kasutanud annust 10 mg kaks korda ööpäevas, tõestades sellega võrreldavate ekspositsioonide kasutamisel põhineva ekstrapoleerimise rakendamise sobivust. Ägeda ja kroonilise GvHD-ga lastel vanuses 2...5 aastat saadi võrreldavate ekspositsioonide meetodi kasutamisel annuseks 8 mg/m<sup>2</sup> kaks korda ööpäevas.

Ruksolitiniibi ei ole hinnatud ägeda või kroonilise GvHD-ga alla 2-aastastel lastel, seetõttu on nende patsientide ekspositsiooni hindamiseks kasutatud täiskasvanud patsientide andmete põhjal modelleerimist, mis võtab arvesse nooremate patsientide vanusega seotud aspekte.

Tuginedes koondpopulatsiooni farmakokineetilisele analüüsile ägeda või kroonilise GvHD-ga lastel, vähenes ruksolitiniibi kliirens koos keha pindala vähenemisega. Pärast keha pindala efekti korrigeerimist ei avaldanud teised demograafilised tegurid, nagu vanus, kehakaal ja kehamassi indeks, ruksolitiniibi ekspositsioonile kliinilist mõju.

### 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 immuunsupressiooniga 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  $\geq 5$  mg/kg/ööpäevas, kui ravi alustati 7 päeva vanustel rottidel (inimestel vastab vastasündinule), ja  $\geq 15$  mg/kg/ööpäevas, kui ravi alustati 14 või 21 päeva vanustel rottidel (inimestel vastab 1...3 aasta vanusele väikelapsele). Annustes  $\geq 30$  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  
Hüdroksüpropüülselluloos 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:

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

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jakavi 5 mg/ml suukaudne lahus

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml suukaudset lahust sisaldab 5 mg ruksolitiniibi (*ruxolitinibum*) (fosfaadina).

60 ml suukaudset lahust pudelis sisaldab 300 mg ruksolitiniibi (*ruxolitinibum*) (fosfaadina).

### Teadaolevat toimet omavad abiained

Ravim sisaldab 150 mg propüleenglükooli, 1,2 mg metüülparahüdroksübensoati ja 0,4 mg propüülparahüdroksübensoati ühes ml suukaudses lahuses (vt lõik 4.4).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Suukaudne lahus.

Selge, värvitu kuni kergelt kollakas lahus, millel võib olla vähesel määral värvituid osakesi või väheses koguses setet.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

#### Siirik-peremehe-vastu haigus

##### Äge siirik-peremehe-vastu haigus

Jakavi on näidustatud ägeda siirik-peremehe-vastu haiguse raviks täiskasvanud patsientidel ja lastel alates 28 päeva vanusest, kellel on ebapiisav ravivastus kortikosteroididele või teistele süsteemsetele ravimitele (vt lõik 5.1).

##### Krooniline siirik-peremehe-vastu haigus

Jakavi on näidustatud kroonilise siirik-peremehe-vastu haiguse raviks täiskasvanud patsientidel ja lastel alates 6 kuu 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

Ägeda ja kroonilise siirik-peremehe-vastu (*graft versus host disease*, GvHD) haiguse korral sõltub Jakavi soovitatav algannus vanusest (vt tabelid 1 ja 2).

**Tabel 1 Algannused ägeda siirik-peremehe-vastu haiguse korral**

Vanuserühm	Algannus
12-aastased ja vanemad	10 mg / 2 ml kaks korda ööpäevas
6...<12-aastased	5 mg / 1 ml kaks korda ööpäevas
28-päevased...<6-aastased	8 mg/m <sup>2</sup> kaks korda ööpäevas (vt Tabel 3)

**Tabel 2 Algannused kroonilise siirik-peremehe-vastu haiguse korral**

Vanuserühm	Algannus
12-aastased ja vanemad	10 mg / 2 ml kaks korda ööpäevas
6...<12-aastased	5 mg / 1 ml kaks korda ööpäevas
6-kuused...<6-aastased	8 mg/m <sup>2</sup> kaks korda ööpäevas (vt Tabel 3)

Siirik-peremehe-vastu haiguse korral võib algannuseid manustada kas tablettidena patsientidele, kes on võimelised terve tableti alla neelama või suukaudse lahuseks.

Kaks korda ööpäevas manustatava Jakavi kogus kasutades algannust 8 mg/m<sup>2</sup> patsientidel vanuses kuni 6-aastat, on näidatud Tabelis 3.

**Tabel 3 Jakavi suukaudse lahuse kogus (5 mg/ml), mida tuleb manustada kaks korda ööpäevas, kui kasutatakse algannust 8 mg/m<sup>2</sup> patsientidel alla 6-aastat**

Keha pindala ( <i>body surface area</i> , BSA) (m <sup>2</sup> )		Kogus (ml)
Minimaalne	Maksimaalne	
0,16	0,21	0,3
0,22	0,28	0,4
0,29	0,34	0,5
0,35	0,40	0,6
0,41	0,46	0,7
0,47	0,53	0,8
0,54	0,59	0,9
0,60	0,65	1,0
0,66	0,71	1,1
0,72	0,78	1,2
0,79	0,84	1,3
0,85	0,90	1,4
0,91	0,96	1,5
0,97	1,03	1,6
1,04	1,09	1,7
1,10	1,15	1,8

Jakavit võib lisada ravile kortikosteroidide ja/või kaltsineuriini inhibiitoritega (*calcineurin inhibitors*, CNI).

### Annuse muutmine

Annuse muutmisel tuleb lähtuda efektiivsusest ja ohutusest.

Tavapärase toetava ravi, sealhulgas kasvufaktorite, viirusvastaste ravimite ja transfusioonide kasutamise tagajärjel tekkinud trombotsütopeenia, neutropeenia või üldbilirubiini tõusu korral GvHD patsientidel võib olla vajalik annuse vähendamine või ajutine ravi katkestamine. GvHD patsientide soovitatavat algannust tuleb vähendada ligikaudu 50% võrra manustades kaks korda ööpäevas. Ravi tuleb katkestada patsientidel, kes ei talu Jakavit vähendatud annustes. Täpsemad annustamissoovitused on toodud tabelis 4.

**Tabel 4 Annustamissoovitused ruksolitiniibi ravi ajal GvHD patsientidele trombotsütopeenia, neutropeenia või üldbilirubiini tõusu korral**

<b>Laborinäitaja</b>	<b>Annustamissoovitus</b>
Vereliistakute arv <20 000/mm <sup>3</sup>	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 <sup>3</sup>	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 <sup>3</sup>	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 $\leq 3,0 \times \text{ULN}$ .
	>5,0...10,0 x ULN: Peatada ravi Jakaviga 14 päevaks kuni üldbilirubiin $\leq 3,0 \times \text{ULN}$ . Juhul kui üldbilirubiin $\leq 3,0 \times \text{ULN}$ , võib jätkata ravi viimati manustatud annusega. Juhul kui 14 päeva möödudes ei ole saavutatud $\leq 3,0 \times \text{ULN}$ , jätkata ravi ühe annusetaseme võrra madalama annusega.
	>10,0 x ULN: Peatada ravi Jakaviga kuni üldbilirubiin $\leq 3,0 \times \text{ULN}$ , 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 $\leq 3,0 \times \text{ULN}$ .

### 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 lõigud 4.4 ja 4.5). Vältida tuleb ruksolitiniibi kasutamist koos flukonasooliga, mille annus ületab 200 mg ööpäevas.

### Patsientide erirühmad

#### Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min) on GvHD korral soovitatav algannust vähendada ligikaudu 50% manustades kaks korda ööpäevas. Patsiente tuleb ravi ajal ruksolitiniibiga hoolikalt jälgida ravi ohutuse ja efektiivsuse suhtes (vt lõik 4.4).

Andmed lõppstaadiumis neeruhaigusega (*end-stage renal disease*, ESRD) GvHD patsientide kohta puuduvad.

### *Maksakahjustus*

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 langetada annust ühe annusetaseme võrra (vt lõik 4.4).

### *Eakad ( $\geq 65$ -aastased)*

Eakatel ei ole täiendav annuse kohandamine vajalik.

### *Ravi katkestamine*

Jakavi annuse vähendamist võib kaaluda 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 ravi taasalustamist.

### Manustamisviis

Jakavit võetakse suukaudselt koos toiduga või ilma.

Enne esimese annuse manustamist peab tervishoiutöötaja selgitama hooldajale, kuidas suukaudse lahuse ettenähtud ööpäevast annust manustada.

Jakavi annust on soovitatav võtta iga päev samal ajal, kasutades kaasasolevat korduvkasutatavat suusüstalt.

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

Patsient võib pärast suukaudse lahuse võtmist juua vett, et tagada ravimi täielik allaneelamine. Kui patsient ei ole võimeline neelama ja tal on nasogastraal- või maosond *in situ*, võib Jakavit manustada nasogastraalsondi või maosondi kaudu, mille suurus on French 4 (või suurem) ja mille pikkus ei ületa 125 cm. Kohe peale suukaudse lahuse manustamist toitesondi kaudu, peab toitesondi veega läbi loputama.

Juhised lahuse ettevalmistamiseks on toodud pakendi infolehe lõpus asuvas kasutusjuhendis.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(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.

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%). Soovitav 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 immuunkompromiteeritud 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 vöötohatisest varastest nähtudest ja sümptomitest ning soovutama neil sellisel juhul pöörduda arsti poole niipea kui võimalik.

### Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia

Jakaviga ravimisel on teatatud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) esinemisest. Arstidel tuleb olla eriliselt 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 kaaluda asjakohaste PML-i diagnostiliste meetmete kasutamist. Kui PML-i kahtlustatakse, tuleb edasine annustamine peatada kuni PML on välistatud.

### Lipiidide sisalduse kõrvalekalded/suurenemine

Ravi Jakaviga seostatakse lipiidide sisalduse suurenemisega veres, sealhulgas üldkolesterool, kõrge tihedusega lipoproteiinid (HDL), madala tihedusega lipoproteiinid (LDL) ja triglütseriidid. Soovitatakse jälgida lipiidide sisaldust veres ning vastavalt ravijuhistele ravida düslipideemiat.

### Masked 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 raskete kardiovaskulaarsete tüsistuste, sealhulgas kardiaalse 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 venoosse trombemboolia (VTE), kaasa arvatud süvaveenide tromboosi (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 „Masked 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. Suurenenud nahavähi riskiga patsientidel on soovitatav perioodiliselt nahka kontrollida.

#### Patsientide erirühmad

##### *Neerukahjustus*

Raske neerukahjustusega GvHD-ga patsientidel tuleb Jakavi algannust vähendada ligikaudu 50% võrra (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

##### *Maksakahjustus*

GvHD-ga mitteseotud maksakahjustusega GvHD patsientidel tuleb Jakavi algannust vähendada ligikaudu 50% võrra (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

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.

#### 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 (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

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.

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

#### Teadaolevat toimet omavad abiained

##### *Propüleenglükool*

Ravim sisaldab 150 mg propüleenglükooli ühes ml suukaudses lahuses.

Alkoholi dehüdrogenaasi mis tahes substraadi (nt etanool) koosmanustamine võib alla 5-aastastel lastel põhjustada kõrvaltoimeid.

##### *Parahüdroksübensoaat*

Ravim sisaldab metüül- ja propüülparahüdroksübensoati, mis võib tekitada allergilisi reaktsioone (ka hilistüüpi).

#### **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 kui 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 kui 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 transportitavad 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. Soovitav 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 erinevusmäär 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

#### Äge GvHD

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed REACH2 uuringus (täiskasvanud ja noorukid) olid trombotsütopeenia, aneemia, neutropeenia,alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine ja aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed lastel (noorukid REACH2 uuringust ja lapsed REACH4 uuringust) olid aneemia, neutropeenia,alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, hüperkolesteroleemia ja trombotsütopeenia.

Kõrvaltoimena registreeritud hematoloogiliste laboratoorsete näitajate normist kõrvalekalded REACH2 uuringus (täiskasvanud ja noorukid) ja lastel (REACH2 ja REACH4) olid vastavalt trombotsütopeenia (85,2% ja 55,1%), aneemia (75,0% ja 70,8%) ja neutropeenia (65,1% ja 70,0%). 3. raskusastme aneemiast teatati REACH2 uuringus 47,7%-l patsientidest ja 45,8%-l lastest. 3. ja 4. raskusastme trombotsütopeeniast teatati vastavalt 31,3%-l ja 47,7%-l patsientidest REACH2 uuringus ja 14,6%-l ja 22,4%-l lastest. 3. ja 4. raskusastme neutropeeniast teatati vastavalt 17,9%-l ja 20,6%-l REACH2 patsientidest ja vastavalt 32,0%-l ja 22,0%-l lastest.

Kõige sagedamini esinevad mittehematoloogilised kõrvaltoimed REACH2-s (täiskasvanud ja noorukid) ja lastel (REACH2 ja REACH4) olid vastavalt tsütomegaloviirus-nakkus (CMV) (32,3% ja 31,4%), sepsis (25,4% ja 9,8%), kuseteede infektsioonid (17,9% ja 9,8%), hüpertensioon (13,4% ja 17,6%) ja iiveldus (16,4% ja 3,9%).

Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimena registreeritud mittehematoloogiliste laboratoorsete näitajate normist kõrvalekallet REACH2-s (täiskasvanud ja noorukid) ja lastel (REACH2 ja REACH4) hulgas olid vastavaltalaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (54,9% ja 63,3%), aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (52,3% ja 50,0%) ja hüperkolesteroleemia (49,2% ja 61,2%). Enamus olid 1. ja 2. raskusastme kõrvaltoimed, kuid 3. raskusastmealaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemisest teatati REACH2 patsientide hulgas 17,6%-l ja lastel 27,3%-l.

Põhjuslikku seost arvestamata katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 29,4% uuringu REACH2 patsientidest ja 21,6% lastest.

#### Krooniline GvHD

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed REACH3-s (täiskasvanud ja noorukid) olid aneemia, hüperkolesteroleemia ja aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed lastel (noorukid REACH3 ja lapsed REACH5 uuringust) olid neutropeenia, hüperkolesteroleemia jaalaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine.

Kõrvaltoimena registreeritud hematoloogiliste laboratoorsete näitajate normist kõrvalekalded REACH3-s (täiskasvanud ja noorukid) ja lastel (REACH3 ja REACH5) olid aneemia (68,6% ja 49,1%), neutropeenia (36,2% ja 59,3%) ja trombotsütopeenia (34,4% ja 35,2%). 3. raskusastme aneemiast teatati 14,8%-l REACH3 patsientidest ja 17,3%-l lastest. 3. ja 4. raskusastme neutropeeniast teatati vastavalt 9,5%-l ja 6,7%-l REACH3 patsientidest ja 17,3%-l ja 11,1%-l lastest. 3. ja 4. raskusastme trombotsütopeeniast teatati vastavalt 5,9%-l ja 10,7%-l täiskasvanud ja noorukitest REACH3 patsientidest ja 7,7%-l ja 11,1%-l lastest.

Kõige sagedamini esinevad mittehematoloogilised kõrvaltoimed REACH3-s (täiskasvanud ja noorukid) ja lastel (REACH3 ja REACH5) olid vastavalt hüpertensioon (15,0% ja 14,5%) ja peavalu (10,2% ja 18,2%).

Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimena registreeritud mittehematoloogiliste laboratoorsete näitajate normist kõrvalekalded REACH3-s (täiskasvanud ja noorukid) ja lastel (REACH3 ja REACH5) olid vastavalt hüperkolesteroleemia (52,3% ja 54,9%), aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (52,2% ja 45,5%) jaalaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (43,1% ja 50,9%). Enamus olid 1. ja 2. raskusastme kõrvaltoimed, kuid lastel teatatud 3. raskusastme laboratoorsete näitajate normist kõrvalekalded olid alaniamiinotransferaasi aktiivsuse suurenemine (14,9%) ja aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (11,5%).

Põhjuslikku seost arvestamata katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 18,1% REACH3 patsientidest ja 14,5% lastest.

#### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Jakavi ohutuse hindamine ägeda GvHD-ga patsientidel põhines III faasi uuringul REACH2 ja II faasi uuringul REACH4. REACH2 hõlmas andmeid 201 patsiendilt vanuses  $\geq 12$  aastat, 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). Laste kogumis vanuses  $\geq 2$  aastat (REACH2 uuringust 6 patsienti ja REACH4 uuringust 45 patsienti) oli uuringuperioodi kestuse mediaan 16,7 nädalat (vahemik 1,1...48,9 nädalat).

Jakavi ohutuse hindamine kroonilise GvHD-ga patsientidel põhines III faasi uuringul REACH3 ja II faasi uuringul REACH5. REACH3 hõlmas andmeid 226 patsiendilt vanuses  $\geq 12$  aastat, 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). Laste kogumis vanuses  $\geq 2$  aastat (10 patsienti REACH3 ja 45 patsienti REACH5 uuringus) oli uuringuperioodi kestuse mediaan 57,1 nädalat (vahemik 2,1...155,4 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.

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 5 GvHD kliinilistes uuringutes teatatud kõrvaltoimete esinemissageduse kategooriad**

	Äge GvHD (REACH2)	Äge GvHD (lapsed)	Krooniline GvHD (REACH3)	Krooniline GvHD (lapsed)
Kõrvaltoime	Esinemis-sageduse kategooria	Esinemis-sageduse kategooria	Esinemis-sageduse kategooria	Esinemis-sageduse kategooria
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>				
CMV infektsioonid	Väga sage	Väga sage	Sage	Sage
CTCAE <sup>3</sup> ≥3. raskusaste	Väga sage	Sage	Sage	N/A <sup>5</sup>
Sepsis	Väga sage	Sage	<sub>-6</sub>	<sub>-6</sub>
CTCAE ≥3 <sup>4</sup> . raskusaste	Väga sage	Sage	<sub>-6</sub>	<sub>-6</sub>
Kuseteede infektsioonid	Väga sage	Sage	Sage	Sage
CTCAE ≥3. raskusaste	Sage	Sage	Sage	Sage
BK viirusinfektsioonid	<sub>-6</sub>	<sub>-6</sub>	Sage	Sage
CTCAE ≥3. raskusaste	<sub>-6</sub>	<sub>-6</sub>	Aeg-ajalt	N/A <sup>5</sup>
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>				
Trombotsütopeenia <sup>1</sup>	Väga sage	Väga sage	Väga sage	Väga sage
CTCAE 3. raskusaste	Väga sage	Väga sage	Sage	Sage
CTCAE 4. raskusaste	Väga sage	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Aneemia <sup>1</sup>	Väga sage	Väga sage	Väga sage	Väga sage
CTCAE 3. raskusaste	Väga sage	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Neutropeenia <sup>1</sup>	Väga sage	Väga sage	Väga sage	Väga sage
CTCAE 3. raskusaste	Väga sage	Väga sage	Sage	Väga sage
CTCAE 4. raskusaste	Väga sage	Väga sage	Sage	Väga sage
Pantsütopeenia <sup>1,2</sup>	Väga sage	Väga sage	<sub>-6</sub>	<sub>-6</sub>
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>				
Hüperkolesteroleemia <sup>1</sup>	Väga sage	Väga sage	Väga sage	Väga sage
CTCAE 3. raskusaste	Sage	N/A <sup>5</sup>	Sage	Sage
CTCAE 4. raskusaste	Sage	N/A <sup>5</sup>	Aeg-ajalt	Sage
Kehakaalu suurenemine	<sub>-6</sub>	<sub>-6</sub>	Sage	Sage
CTCAE ≥3. raskusaste	<sub>-6</sub>	<sub>-6</sub>	N/A <sup>5</sup>	Sage
<b>Närvisüsteemi häired</b>				
Peavalu	Sage	Sage	Väga sage	Väga sage
CTCAE ≥3. raskusaste	Aeg-ajalt	N/A <sup>5</sup>	Sage	Sage
<b>Vaskulaarsed häired</b>				
Hüpertensioon	Väga sage	Väga sage	Väga sage	Väga sage
CTCAE ≥3. raskusaste	Sage	Väga sage	Sage	Sage
<b>Seedetrakti häired</b>				
Lipaasi aktiivsuse suurenemine <sup>1</sup>	<sub>-6</sub>	<sub>-6</sub>	Väga sage	Väga sage
CTCAE 3. raskusaste	<sub>-6</sub>	<sub>-6</sub>	Sage	Sage
CTCAE 4. raskusaste	<sub>-6</sub>	<sub>-6</sub>	Aeg-ajalt	Sage
Amülaasi aktiivsuse suurenemine <sup>1</sup>	<sub>-6</sub>	<sub>-6</sub>	Väga sage	Väga sage
CTCAE 3. raskusaste	<sub>-6</sub>	<sub>-6</sub>	Sage	Sage
CTCAE 4. raskusaste	<sub>-6</sub>	<sub>-6</sub>	Sage	N/A <sup>5</sup>
Iiveldus	Väga sage	Sage	<sub>-6</sub>	<sub>-6</sub>
CTCAE ≥3. raskusaste	Aeg-ajalt	N/A <sup>5</sup>	<sub>-6</sub>	<sub>-6</sub>
Kõhukinnisus	<sub>-6</sub>	<sub>-6</sub>	Sage	Sage
CTCAE ≥3. raskusaste	<sub>-6</sub>	<sub>-6</sub>	N/A <sup>5</sup>	N/A <sup>5</sup>

<b>Maksa ja sapiteede häired</b>				
Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine <sup>1</sup>	Väga sage	Väga sage	Väga sage	Väga sage
CTCAE 3. raskusaste	Väga sage	Väga sage	Sage	Väga sage
CTCAE 4. raskusaste	Sage	N/A <sup>5</sup>	Aeg-ajalt	Sage
Aspartaaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine <sup>1</sup>	Väga sage	Väga sage	Väga sage	Väga sage
CTCAE 3. raskusaste	Sage	Sage	Sage	Väga sage
CTCAE 4. raskusaste	N/A <sup>5</sup>	N/A <sup>5</sup>	Aeg-ajalt	N/A <sup>5</sup>
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>				
Vere kreatiin-fosfokinaasi aktiivsuse suurenemine <sup>1</sup>	- <sup>6</sup>	- <sup>6</sup>	Väga sage	Väga sage
CTCAE 3. raskusaste	- <sup>6</sup>	- <sup>6</sup>	Sage	N/A <sup>5</sup>
CTCAE 4. raskusaste	- <sup>6</sup>	- <sup>6</sup>	Sage	N/A <sup>5</sup>
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>				
Vere kreatiniini taseme suurenemine <sup>1</sup>	- <sup>6</sup>	- <sup>6</sup>	Väga sage	Sage
CTCAE 3. raskusaste	- <sup>6</sup>	- <sup>6</sup>	Sage	N/A <sup>5</sup>
CTCAE 4. raskusaste	- <sup>6</sup>	- <sup>6</sup>	N/A <sup>5</sup>	N/A <sup>5</sup>
<sup>1</sup>	Esinemissagedus põhineb uutel või halvenenud laboratoorsetel kõrvalekalletel võrrelduna algtasemega.			
<sup>2</sup>	Pantsütopeenia on määratletud kui hemoglobiini sisaldus <100 g/l, trombotsüütide arv <100x10 <sup>9</sup> /l ja neutrofiilide arv <1,5x10 <sup>9</sup> /l (või 2. astme madal valgete vererakkude arv, kui neutrofiilide arv puudub), samaaegselt ühes laborihinnangus.			
<sup>3</sup>	CTCAE versioon 4.03.			
<sup>4</sup>	≥3. raskusastme sepsis hõlmab 20 (10%) 5. raskusastme juhtu REACH2-s. 5. raskusastme juhte laste valimis ei teatud.			
<sup>5</sup>	Mittekohalduv: ühestki juhust ei ole teatud.			
<sup>6</sup>	“-“: selle näidustuse puhul ei ole tuvastatud ravimi kõrvaltoimet			

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### Aneemia

Ägeda (REACH2) ja kroonilise (REACH3) GvHD III faasi uuringutes teatati aneemiast (kõik raskusastmed) vastavalt 75,0%-l ja 68,8%-l patsientidest, 3. raskusastme aneemiast vastavalt 47,7%-l ja 14,8%-l patsientidest. Ägeda ja kroonilise GvHD-ga lastel teatati aneemiast (kõik raskusastmed) vastavalt 70,8%-l ja 49,1%-l patsientidest, 3. raskusastme aneemiast teatati vastavalt 45,8%-l ja 17,0%-l patsientidest.

#### Trombotsütopeenia

Ägeda GvHD III faasi uuringus (REACH2) täheldati 3. ja 4. raskusastme trombotsütopeeniat vastavalt 31,3%-l ja 47,7%-l patsientidest. Kroonilise GvHD III faasi uuringus (REACH3) esines 3. ja 4. raskusastme trombotsütopeeniat vähem (5,9% ja 10,7%) kui ägeda GvHD korral. Ägeda GvHD-ga lastel oli 3. raskusastme (14,6%) ja 4. raskusastme (22,4%) trombotsütopeenia esinemissagedus madalam kui REACH2-s. Kroonilise GvHD-ga lastel esines 3. ja 4. raskusastme trombotsütopeeniat vähem (vastavalt 7,7% ja 11,1%) kui ägeda GvHD-ga lastel.

#### Neutropeenia

Ägeda GvHD III faasi uuringus (REACH2) täheldati 3. ja 4. raskusastme neutropeeniat vastavalt 17,9%-l ja 20,6%-l patsientidest. Kroonilise GvHD III faasi uuringus (REACH3) esines 3. ja 4. raskusastme neutropeeniat vähem (9,5% ja 6,7%) kui ägeda GvHD korral. 3. ja 4. raskusastme neutropeenia esinemissagedus lastel ägeda GvHD korral oli vastavalt 32,0% ja 22,0% ja kroonilise GvHD korral vastavalt 17,3% ja 11,1%.

### Verejooks

Ägeda GvHD III faasi kliinilise uuringu (REACH2) 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. Lastel oli veritsuste esinemissagedus 23,5%.  $\geq 5\%$  patsientidest teatati hemorraagilisest põiepõletikust ja ninaverejooksust (kumbagi 5,9%-l). Lastel ei teatatud intrakraniaalse veritsuse juhtudest.

Kroonilise GvHD III faasi kliinilise uuringu (REACH3) 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%). Lastel oli veritsuste esinemissagedus 9,1%. Teatatud kõrvaltoimed olid ninaverejooks, hematoheesia, hematoom, protseduurijärgne hemorraagia ja nahaverejooks (kõik 1,8%). Intrakraniaalse veritsuse juhtudest ei teatatud kroonilise GvHD korral.

### Infektsioonid

Ägeda GvHD III faasi uuringu (REACH2) võrdleva perioodi ajal teatati kuseteede infektsioonidest 9,9%-l ( $\geq 3$ . raskusastmega 3,3%) patsientidest ruksolitiniibi rühmas võrrelduna 10,7% ( $\geq 3$ . raskusastmega 6,0%) patsientidega BAT-i rühmas. CMV-infektsioonidest teatati 28,3%-l ( $\geq 3$ . raskusastmega 9,3%) patsientidest ruksolitiniibi rühmas võrrelduna 8,7% ( $\geq 3$ . raskusastmega 10,0%) patsientidega BAT-i rühmas. Sepsise juhtudest teatati 12,5%-l ( $\geq 3$ . raskusastmega 11,1%) patsientidest ruksolitiniibi rühmas võrrelduna 8,7% ( $\geq 3$ . 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 ( $\geq 3$ . raskusastmega 6,5%) ja CMC-infektsioonidest 32,3%-l patsientidest ( $\geq 3$ . 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 ( $\geq 3$ . raskusastmega 21,9%) patsientidest. Kuseteede infektsioonide ja sepsise juhtudest teatati ägeda GvHD-ga lastel harvemini (kumbagi 9,8%) võrreldes täiskasvanud patsientide ja noorukitega. CMV-infektsioonidest teatati 31,4%-l lastest (3. raskusastmega 5,9%).

Kroonilise GvHD III faasi uuringus (REACH3) võrdleva perioodi ajal teatati kuseteede infektsioonidest 8,5%-l ( $\geq 3$ . raskusastmega 1,2%) patsientidest ruksolitiniibi rühmas võrrelduna 6,3% ( $\geq 3$ . raskusastmega 1,3%) patsientidega BAT-i rühmas. BK-viirusinfektsioonist teatati 5,5%-l ( $\geq 3$ . raskusastmega 0,6%) patsientidest ruksolitiniibi rühmas võrrelduna 1,3% patsientidega BAT-i rühmas. CMV-infektsioonidest teatati 9,1%-l ( $\geq 3$ . raskusastmega 1,8%) patsientidest ruksolitiniibi rühmas võrrelduna 10,8% ( $\geq 3$ . raskusastmega 1,9%) patsientidega BAT-i rühmas. Sepsise juhtudest teatati 2,4%-l ( $\geq 3$ . raskusastmega 2,4%) patsientidest ruksolitiniibi rühmas võrrelduna 6,3% ( $\geq 3$ . raskusastmega 5,7%) patsientidega BAT-i rühmas. Pikaajalise jälgimisuuringu ajal teatati ruksolitiniibi rühmas kuseteede infektsioonidest ja BK-viirusinfektsioonidest vastavalt 9,3%-l ( $\geq 3$ . raskusastmega 1,3%) ja 4,9%-l ( $\geq 3$ . raskusastmega 0,4%) patsientidest. CMC-infektsioonidest ja sepsise juhtudest teatati vastavalt 8,8%-l ( $\geq 3$ . raskusastmega 1,3%) ja 3,5%-l ( $\geq 3$ . raskusastmega 3,5%) patsientidest. Kroonilise GvHD korral teatati kuseteede infektsioonidest 5,5%-l (3. raskusastmega 1,8%) ja BK-viirusinfektsioonidest 1,8%-l ( $\geq 3$ . raskusaste puudus) lastest. CMV-infektsioonidest teatati 7,3%-l ( $\geq 3$ . raskusastme puhul teated puudusid) lastest.

### Lipaasi aktiivsuse suurenemine

Ägeda GvHD III faasi uuringu (REACH2) 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. Lipaasi aktiivsuse suurenemisest teatati 20,4%-l lastest (3. ja 4. raskusastmega vastavalt 8,5%-l ja 4,1%-l).

Kroonilise GvHD III faasi uuringu (REACH3) 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. Lastel teatati lipaasi aktiivsuse suurenemisest harvem (20,4%, 3. ja 4. raskusastmega vastavalt 3,8% ja 1,9%).

### *Lapsed*

Kokku uuriti ohutuse osas 106 GvHD-ga patsienti vanuses 2...<18 aastat: 51 patsienti ägeda GvHD uuringutes (REACH4 uuringus 45 patsienti ja REACH2 uuringus 6 patsienti) ja 55 patsienti kroonilise GvHD uuringutes (REACH5 uuringus 45 patsienti ja REACH3 uuringus 10 patsienti). Ruksolitiniibiga ravi saanud lastel täheldatud ohutusprofiil oli sarnane täiskasvanud patsientidel 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. Soovitavatest 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: kasvjavastased 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 hematopoesis ja immuunfunktsioonis.

Ruksolitiniib pärsib hematoloogiliste kasvujate tsütokiinsõltuvates rakumudelites ning Ba/F3 rakkude vahendatud tsütokiin-mittesõltuvates rakumudelites, mis ekspresseerivad JAK2V617F muteerunud proteiini, JAK-STAT signaalimist ja rakkude proliferatsiooni, kusjuures  $IC_{50}$  väärtused on vahemikus 80 ... 320 nM.

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

#### Farmakodünaamilised toimed

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

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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. Resistentus 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 stromaalarakud (*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, šansside suhe: 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 6.

**Tabel 6 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
Šansside suhe (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. 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 (šansside suhe: 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 randomiseeritustest 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 169. 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-It 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 169. 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 169. 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 riikliku tervishoiuameti 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, šansside suhe: 2,99; 95% CI: 1,86...4,80). Tulemused on toodud tabelis 7.

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

**Tabel 7 Üldine ravivastus 169. 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
Šansside suhe (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

Jakavi ohutust ja efektiivsust GvHD-ga lastel alates 2 aasta vanusest toetavad randomiseeritud III faasi uuringutest REACH2 ja REACH3 pärinevad andmed ning avatud üheharulisest II faasi uuringutest REACH4 ja REACH5 pärinevad andmed (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2). Üheharuline uuringu disain ei eralda ruksolitiniibiga ravi panust üldisesse efektiivsusesse.

### Äge siirik-peremehe-vastu haigus

REACH4 uuringus raviti Jakavi ja kortikosteroididega +/- CNI-ga 45 2. kuni 4. raskusastme ägeda GvHD-ga last, et hinnata Jakavi ohutust, efektiivsust ja farmakokineetikat. Patsiendid registreeriti vanuse alusel 4 rühma (1. rühm  $[\geq 12 \dots < 18$  aastat,  $N=18$ ), 2. rühm  $[\geq 6 \dots < 12$  aastat,  $N=12$ ), 3. rühm  $[\geq 2 \dots < 6$  aastat,  $N=15$ ) ja 4. rühm  $[\geq 28$  päeva... $< 2$  aastat,  $N=0$ ). Rühmades kasutatud annused olid 10 mg kaks korda ööpäevas 1. rühmas, 5 mg kaks korda ööpäevas 2. rühmas ja 4 mg/m<sup>2</sup> kaks korda ööpäevas 3. rühmas; patsiente raviti 24 nädalat või kuni ravi katkestamiseni. Jakavit manustati alla 12-aastastele lastele kas 5 mg tableti või kapsli/suukaudse lahusega.

Uuringusse kaasati steroid-resistentse haigusega või varem ravi mittesaanud patsiendid. Patsiendid hinnati steroidide suhtes resistentseteks vastavalt tervishoiuasutuse kriteeriumitele või arsti otsusega, kui kriteeriume ei olnud kehtestatud ning neil ei olnud lubatud lisaks kortikosteroidravile saada rohkem kui ühte eelnevat süsteemset ravi ägeda GvHD tõttu. Patsiente peeti ravi varem mittesaanuteks, kui nad ei olnud eelnevalt saanud süsteemset ravi ägeda GvHD tõttu (välja arvatud maksimaalselt 72 tundi enne süsteemset ravi metüülprednisolooni või samaväärse ravimiga pärast ägeda GvHD algust). Lisaks Jakavile raviti patsiente süsteemsete kortikosteroidide ja/või CNI-ga (tsüklosporiin või takroliimus) ning vastavalt kehtivatele juhenditele oli lubatud kasutada ka paikset kortikosteroidravi. REACH4 uuringus said 40 patsienti (88,9%) samaaegselt CNI-d. Lisaks võisid patsiendid toetava ravina saada standardse allogeense tüvirakkude siirdamise, sealhulgas viirusvastaseid ravimeid ja toetavat transfusiooni. Ravi Jakaviga katkestati, kui 28. päevaks ei ilmnenud ravivastust ägeda GvHD ravile.

Jakavi annust lubati vähendada pärast 56. päeva visiiti.

Mees- ja naispatsiendid moodustasid vastavalt 62,2% ( $n=28$ ) ja 37,8% ( $n=17$ ) patsientidest. Kokku oli 27 patsiendil (60%) pahaloomuline kasvaja, kõige sagedamini leukeemia (26 patsienti, 57,8%). REACH4 uuringusse kaasatud 45 lapsest 13-l (28,9%) esines varem ravimata äge GvHD ja 32-l (71,1%) oli steroididele allumatu äge GvHD. Enne ravi alustamist oli 64,4% patsientidest 2. raskusastme, 26,7% patsientidest 3. raskusastme ja 8,9% patsientidest 4. raskusastme GvHD.

Üldine ravivastuse määr (*overall response rate*, ORR) 28. päeval (esmane efektiivsuse tulemusnäitaja) REACH4-s oli 84,4% (90% CI: 72,8...92,5) kõigist patsientidest, täielik ravivastus 48,9%-l patsientidest ja osaline ravivastus 35,6%-l patsientidest. Seoses ravieelse seisundiga oli ravivastuse määr 28. päeval steroid-resistentsega (SR) patsientidel 90,6%.

Püsiva ravivastuse määr 56. päeval (peamine sekundaarne tulemusnäitaja), mõõdetuna patsientide osakaaluga, kes saavutasid täieliku ravivastuse või osalise ravivastuse 28. päeval ja säilitasid täieliku ravivastuse või osalise ravivastuse 56. päeval, oli 66,7% kõigist REACH4 uuringusse kaasatud patsientidest ja 68,8% steroid-resistentsetest patsientidest.

### Krooniline siirik-peremehe-vastu haigus

REACH5 uuringus raviti Jakaviga ja kortikosteroididega +/- CNI-ga 45 mõõduka või raske kortikosteroid-resistentse, kroonilise GVHD-ga patsienti, et hinnata Jakavi ohutust, tõhusust ja farmakokineetikat. Patsiendid registreeriti vanuse alusel 4 rühma (1. rühm [ $\geq 12$ ...<18 aastat, N=22], 2. rühm [ $\geq 6$ ...<12 aastat, N=16], 3. rühm [ $\geq 2$ ...<6 aastat, N=7] ja 4. rühm [ $\geq 28$  päeva...<2 aastat, N=0]). Rühmades kasutatud annused olid 10 mg kaks korda ööpäevas 1. rühmas, 5 mg kaks korda ööpäevas 2. rühmas ja 4 mg/m<sup>2</sup> kaks korda ööpäevas 3. rühmas; patsiente raviti 39 ravitsükli/156 nädalat või kuni ravi katkestamiseni. Jakavit manustati alla 12-aastastele lastele kas 5 mg tableti või suukaudse lahusega.

Uuringusse kaasati steroid-resistentse haigusega või varem ravi mittesaanud patsiendid. Patsiendid hinnati steroidide suhtes resistentseteks vastavalt tervishoiuasutuse kriteeriumitele või arsti otsusega, kui kriteeriume ei olnud kehtestatud ning neil ei olnud lubatud lisaks kortikosteroidravile saada rohkem kui ühte süsteemset ravi kroonilise GvHD tõttu. Patsiente peeti ravi varem mittesaanuteks, kui nad ei olnud eelnevalt saanud süsteemset ravi kroonilise GvHD tõttu (välja arvatud maksimaalselt 72 tundi enne süsteemset ravi metüülprednisolooni või samaväärse ravimiga pärast kroonilise GvHD algust). Lisaks Jakavile raviti patsiente süsteemsete kortikosteroidide ja/või CNI-ga (tsüklosporiin või takroliimus) ning vastavalt kehtivatele juhenditele oli lubatud kasutada ka paikset kortikosteroidravi. REACH5 uuringus said 23 patsienti (51,1%) samaaegselt CNI-d. Lisaks võisid patsiendid toetava ravina saada standardse allogeense tüvirakkude siirdamise, sealhulgas viirusvastaseid ravimeid ja toetavat transfusiooni. Ravi Jakaviga katkestati, kui 169. päevaks ei ilmnenud ravivastust kroonilise GvHD ravile.

Jakavi annust lubati vähendada pärast 169. päeva visiiti.

Mees- ja naispatsiendid moodustasid vastavalt 64,4% (n=29) ja 35,6% (n=16) patsientidest, kusjuures 30 patsiendil (66,7%) oli siirdamiseelses haiguse anamneesis pahaloomuline kasvaja, kõige sagedamini leukeemia (27 patsienti, 60%).

REACH5 uuringusse kaasatud 45 lapsest 17 (37,8%) olid varem ravimata kroonilise GvHD-ga patsiendid ja 28-l (62,2%) patsiendil oli steroididele allumatu krooniline GvHD. Haigus oli raske 62,2%-l patsientidest ja mõõdukas 37,8%-l patsientidest. 31 patsiendil (68,9%) oli haaratud nahk, 18 patsiendil (40%) suu ning 14 patsiendil (31,1%) kopsud.

Üldine ravivastus kõikidel REACH5 uuringu lastel 169. päeval (esmane tulemusnäitaja) oli 40% (90% CI: 27,7...53,3) ja steroid-resistentsetel patsientidel 39,3%.

## **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 esmaspassaažil 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 (suurenes 4%).

## Jaotumine

Keskmine jaotusruumala tasakaalukontsentratsioonil on ägeda GvHD-ga noorukitel ja täiskasvanud patsientidel ligikaudu 67,5 liitrit ja kroonilise GvHD-ga noorukitel ja täiskasvanud patsientidel 60,9 liitrit. Keskmine jaotusruumala tasakaalukontsentratsioonil on ägeda ja kroonilise GvHD-ga lastel ligikaudu 30 liitrit ja keha pindala (*body surface area*, BSA) alla 1 m<sup>2</sup>. Kliiniliste plasmakontsentratsioonide juures on *in vitro* seundumine 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 muutumatul 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. [<sup>14</sup>C]-ga märgistatud ruksolitiniibi ühekordse suukaudse manustamise järel eritus tervetel vabatahtlikel suurem osa ravimist metaboolsel teel, kusjuures 74% radioaktiivsusest eritati uriini ja 22% väljahaeitega. 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

### *Vanuselised, soolised ja rassilised erinevused*

Uuringute põhjal ei täheldatud tervetel indiviididel ruksolitiniibi farmakokineetika osas olulisi soolisi ega rassilisi erinevusi.

Suukaudse manustamise järgsel kliirensil puudus ilmne seos patsientide soo, vanuse või rassiga, vastavalt GvHD patsientidel läbi viidud populatsiooni farmakokineetilisele uuringule.

### *Lapsed*

Sarnaselt GvHD-ga täiskasvanud patsientidele imendus ruksolitiniib GvHD-ga lastel kiiresti pärast suukaudset manustamist. Annustamine 5 mg kaks korda ööpäevas lastele vanuses 6...11 aastat tekitas ekspositsiooni, mis oli võrreldav ägeda ja kroonilise GvHD-ga täiskasvanud patsientide omaga, kes olid kasutanud annust 10 mg kaks korda ööpäevas, tõestades sellega võrreldavate ekspositsioonide kasutamisel põhineva ekstrapoleerimise rakendamise sobivust. Ägeda ja kroonilise GvHD-ga lastel vanuses 2...5 aastat saadi võrreldavate ekspositsioonide meetodi kasutamisel annuseks 8 mg/m<sup>2</sup> kaks korda ööpäevas.

Ruksolitiniibi ei ole hinnatud ägeda või kroonilise GvHD-ga alla 2-aastastel lastel, seetõttu on nende patsientide ekspositsiooni hindamiseks kasutatud täiskasvanud patsientide andmete põhjal modelleerimist, mis võtab arvesse nooremate patsientide vanusega seotud aspekte.

Tuginedes koondpopulatsiooni farmakokineetilisele analüüsile ägeda või kroonilise GvHD-ga lastel, vähenes ruksolitiniibi kliirens koos keha pindala vähenemisega. Ägeda GvHD-ga noorukitel ja täiskasvanud patsientidel oli kliirens 10,4 l/h ja kroonilise GvHD-ga noorukitel ja täiskasvanud patsientidel 7,8 l/h, kusjuures indiviididevaheline erinevus oli 49%. Ägeda või kroonilise GvHD-ga lastel, kelle keha pindala oli alla 1 m<sup>2</sup>, oli kliirens 6,5 ja 7 l/h vahel. Pärast keha pindala efekti korrigeerimist ei avaldanud teised demograafilised tegurid, nagu vanus, kehakaal ja kehamassi indeks, ruksolitiniibi ekspositsioonile kliinilist mõju.

#### 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 on soovitatav annust kohandada.

#### 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 immuunsupressiooniga 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<sub>max</sub> 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  $\geq 5$  mg/kg/ööpäevas, kui ravi alustati 7 päeva vanustel rottidel (inimestel vastab vastsündinule), ja  $\geq 15$  mg/kg/ööpäevas, kui ravi alustati 14 või 21 päeva vanustel rottidel (inimestel vastab 1...3 aasta vanusele väikelapsele). Annustes  $\geq 30$  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 loomuringutes 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**

Propüleenglükool (E 1520)  
Veevaba sidrunhape  
Metüülparahüdroksübensoaat (E 218)  
Propüülparahüdroksübensoaat (E 216)  
Sukraloos (E 955)  
Maasika maitseaine  
Puhastatud vesi

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat

Pärast avamist kasutada 60 päeva jooksul.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Jakavi suukaudne lahus on valge polüpropüleenist lastekindla keeratava sulgurkorgiga merevaik-klaasist pudelis. Pakend sisaldab ühte pudelit 60 ml suukaudset lahust, kahte 1 ml suusüstalt ja ühte madala tihedusega polüpropüleenist sissepressitavat pudeliadapterit. Suusüstlad on varustatud kolvi O-rõngastega ja neile on trükitud 0,1 ml gradueerimisjooned.

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)**

EU/1/12/773/017

## **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:  
<https://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

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 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**

**ÜSIKPAKENDI 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  
Teispäev  
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 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**

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 JÄÄTMEKATERJALI 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 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/1/12/773/012      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





**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Jakavi 5 mg/ml suukaudne lahus  
*ruxolitinibum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks ml lahust sisaldab 5 mg ruksolitiniibi (fosfaadina).

**3. ABIAINED**

Sisaldab propüleenglükooli, E 216 ja E 218.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Suukaudne lahus

1 pudel 60 ml + 2 suusüstalt + sissepressitav pudeliadapter

**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  
Pärast avamist kasutada 60 päeva jooksul

**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/1/12/773/017

1 pudel 60 ml + 2 suusüstalt + sissepressitav pudeliadapter

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Jakavi 5 mg/ml

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**PUDELI ETIKETT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Jakavi 5 mg/ml suukaudne lahus  
*ruxolitinibum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks ml lahust sisaldab 5 mg ruksolitiniibi (fosfaadina).

**3. ABIAINED**

Sisaldab propüleenglükooli, E 216 ja E 218.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Suukaudne lahus

60 ml

**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  
Avatud:  
Pärast avamist kasutada 60 päeva jooksul.

**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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/12/773/017

1 pudel 60 ml + 2 suusüstalt + sissepressitav pudeliadapter

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

## **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.
- Selles pakendi infolehes sisalduv teave on mõeldud teile või teie lapsele, kuid pakendi infolehe tekstis kasutatakse vaid pöördumist „teie“.

### 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:

- ägeda siirik-peremehe-vastu haiguse (*graft-versus-host disease*, GvHD) raviks lastel alates 28 päeva vanusest ning täiskasvanutel.
- kroonilise GvHD raviks lastel alates 6 kuu 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 (vt lõik 2 „Rasedus, imetamine ja kontratseptsioon“).

### **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. 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.
- olete põdenud B-hepatiiti;
- teil on neeruprobleemid või teil on või on kunagi olnud maksaprobleeme, sellisel juhul võib teie arst soovida määrata teistsuguse Jakavi annuse;
- teil on kunagi olnud vähk, eriti nahavähk;
- teil on kunagi olnud südameprobleeme;
- te olete 65-aastane või vanem. 65-aastastel ja vanematel patsientidel võib olla suurem risk südameprobleemide, sealhulgas südameataki ja teatud tüüpi vähkkasvaja tekkeks;
- te olete suitsetaja või olete varasemalt suitsetanud.

Rääkige oma arsti või apteekriga ravi ajal Jakaviga kui:

- teil tekivad palavik, külmavärinad või teised infektsiooni sümptomid;
- teil esineb krooniline köha, veresegune röga, palavik, öine higistamine ja kaalulangus (need võivad olla tuberkuloosi tunnused);
- 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 ajuinfektsiooni nähud ja teie arst võib teile määrata täiendavad uuringud ja jälgimisperioodi;
- teil tekib valulik nahalööve koos villidega (need on vöötohatise sümptomid);
- te märkate nahamuutusi. Vajalik võib olla edasine jälgimine, sest teatatud on teatud tüüpi nahavähkidest (mittemelanoomne nahavähk);
- 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.

### 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 28 päeva vanusest.

### Muud ravimid ja Jakavi

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Jakavi võtmise ajal ei tohi te alustada mitte ühegi uue ravimi kasutamist enne, kui te olete selles suhtes nõu pidanud arstiga, kes teile Jakavi määras. See kehtib nii retseptiravimite, käsimüügiravimite, taimsete ravimite kui ka alternatiivmeditsiinis kasutatavate ravimite kohta.

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

- mõned infektsioonide raviks kasutatavad ravimid:
  - seeninfektsioonide raviks kasutatavad ravimid (näiteks ketokonasool, itrakonasool, posakonasool, flukonasool ja vorikonasool);
  - antibiootikumid bakteriaalsete infektsioonide raviks (nagu näiteks klaritromütsiin, telitromütsiin, tsiprofloksatsiin ja erütromütsiin);
  - viirusinfektsioonide raviks kasutatavad ravimid, sealhulgas HIV infektsiooni/aidsi ravimid (näiteks amprenaviir, atasanaviir, indinaviir, lopinaviir/ritonaviir, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaaviir);
  - C-hepatiidi raviks kasutatavad ravimid (botsepreviir, telapreviir);
- depressiooni raviks kasutatav ravim (nefasodoon);
- kõrgvererõhu (hüpertensioon) ja surve-, pigistus- ja valutunde rinnas (krooniline stenokardia) raviks kasutatavad ravimid (mibefradiil või diltiaseem);
- kõrvetiste korral kasutatav ravim (tsimetidiin);
- südamehaiguste raviks kasutatav ravim (avasimiib);
- ravimid, mida kasutatakse krampide või hoogude ärahoidmiseks (fenütoiin, karbamasepiin või fenobarbitaal ja teised epilepsiaravimid);
- tuberkuloosi raviks kasutatavad ravimid (rifabutiin või rifampitsiin);
- depressiooni raviks kasutatav taimne ravim (naistepuna (*Hypericum perforatum*)).

Rääkige oma arstiga, kui te pole kindel kas ülaltoodu kehtib teie kohta.

### Rasedus, imetamine ja kontratseptsioon

#### Rasedus

- Kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.
- Ärge võtke Jakavit raseduse ajal (vt lõik 2 „Jakavit ei tohi võtta“).



### *Imetamine*

- Ärge imetage last Jakavi võtmise ajal (vt lõik 2 „Jakavit ei tohi võtta“). Küsige oma arstilt nõu.

### *Kontratseptsioon*

- Jakavi võtmine ei ole soovitatav rasestumisvõimelistele naistele, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid. Arutage oma arstiga sobivate rasestumisvastaste meetodite kasutamist, mis aitavad teil vältida rasestumist ravi ajal Jakaviga.
- Kui te rasestute ravi ajal Jakaviga, rääkige sellest oma arstile.

### **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.

Enne ravi alustamist Jakaviga ja ravi ajal teeb arst teile vereanalüüsid, et leida parim annus, näha kuidas te ravile reageerite ning kas Jakavil on soovimatu toime. 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.

### **Müelofibroos**

- Täiskasvanud: Müelofibroosi korral on soovitatav algannus 5 mg kuni 20 mg kaks korda ööpäevas. Maksimaalne annus täiskasvanutel on 25 mg kaks korda ööpäevas.

### **Polycytaemia vera**

- Täiskasvanud: *Polycytaemia vera* korral on soovitatav algannus 10 mg kaks korda ööpäevas. Maksimaalne annus täiskasvanutel on 25 mg kaks korda ööpäevas.

### **Äge ja krooniline siirik-peremehe-vastu haigus**

- lapsed vanuses 6 aastat kuni 12 aastat: soovitatav algannus on 5 mg kaks korda ööpäevas.
- lapsed alates 12 aasta vanusest ja täiskasvanud: soovitatav algannus on 10 mg kaks korda ööpäevas.

Kui teil on raskusi terve tableti neelamisega ja kuni 6 aasta vanustele lastele on saadaval suukaudne lahus.

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

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

Jätkake Jakavi võtmist nii kaua, kui arst on teile öelnud.

### **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 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 - verehüüvete 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 kõrvalekaldeid;
- 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 (pansütopeenia);
- 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):

- infektsiooninähud, millega kaasneb palavik:
  - lihasevalu, naha punetus ja/või raskendatud hingamine (tsütomegaloviirus-infektsioon);
  - valulik urineerimine (kusetee infektsioon);
  - südamegevuse kiirenemine, segasusseisund ja kiire hingamine (sepsis, mis on seisund, mida seostatakse infektsiooni ja laialdase põletikuga);
- sagedased infektsioonid, palavik, külmavärinad, valulik kurk või suuhaavandid;
- spontaansed veritsused või verevalumid - võimalikud trombotsütoopenia sümptomid, mis on põhjustatud madalast vereliistakude sisaldusest;

#### **Teised kõrvaltoimed**

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

- peavalu;
- kõrge vererõhk (hüpertensioon);
- vereanalüüsides normist kõrvalekaldeid, mis võivad olla:
  - lipaasi- ja/või amülaasisisalduse suurenemine;
  - kolesteroolisisalduse suurenemine;
  - maksafunktsioonide normist kõrvalekaldeid;
  - lihasest pärineva ensüümi aktiivsuse suurenemine veres (vere kreatiin-fosfokinaasi aktiivsuse suurenemine);
  - vere kreatiniinisalduse suurenemine, mis on ensüüm, mis võib viidata, et teie neerud ei tööta korralikult;
  - kõigi kolme vererakutüübi sisalduse vähenemine – punaliblede, valgeliblede ja vereliistakude (pantsütoopenia);
- iiveldustunne (iiveldus);
- väsimus, kurnatus, kahvatu nahk – võimalikud aneemia sümptomid, mis on põhjustatud madalast vere punaliblede sisaldusest.

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

- palavik, lihasevalu, valulik urineerimine või urineerimiskõhavad, ähmane nägemine, kõha, külmetushaigus 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 (vt lõik 2), povidoon, hüdroksüpropüülselluloos, laktoosmonohüdraat (vt lõik 2).

### 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 hulgpakendisse, 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

**Novartis Pharma GmbH**

Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Infoleht on viimati uuendatud**

**Muud teabeallikad**

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

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

### Jakavi 5 mg/ml suukaudne lahus 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.
- Selles pakendi infolehes sisalduv teave on mõeldud teile või teie lapsele, kuid pakendi infolehe tekstis kasutatakse vaid pöördumist „teie“.

#### 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:

- ägeda siirik-peremehe-vastu haiguse (*graft-versus-host disease*, GvHD) raviks lastel alates 28 päeva vanusest ja täiskasvanutel.
- kroonilise GvHD raviks lastel alates 6 kuu 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

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 (vt lõik 2 „Rasedus, imetamine ja kontratseptsioon“).

### 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.
- 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;
- olete põdenud B-hepatiiti;
- teil on neeruprobleemid või teil on või on kunagi olnud maksaprobleeme, sellisel juhul võib teie arst soovida määrata teistsuguse Jakavi annuse;
- teil on kunagi olnud vähk, eriti nahavähk;
- teil on või on kunagi olnud südameprobleeme;
- te olete 65-aastane või vanem. 65-aastastel ja vanematel patsientidel võib olla suurem risk südameprobleemide, sealhulgas südameataki ja teatud tüüpi vähkkasvaja tekkeks;
- te olete suitsetaja või olete varasemalt suitsetanud.

Rääkige arsti või apteekriga ravi ajal Jakaviga kui:

- teil tekivad palavik, külmavärinad või teised infektsiooni sümptomid;
- teil esineb krooniline köha, veresegune röga, palavik, öine higistamine ja kaalulangus (need võivad olla tuberkuloosi tunnused);
- 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 ajuinfektsiooni nähud ja teie arst võib teile määrata täiendavad uuringud ja jälgimisperioodi;
- teil tekib valulik nahalööve koos villidega (need on vöötohatise sümptomid);
- teil on mingeid nahamuutusi. Vajalik võib olla edasine jälgimine, sest teatud tüüpi nahavähkidest (mittemelanoomne nahavähk);
- 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.



## Muud ravimid ja Jakavi

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Jakavi võtmise ajal ei tohi te alustada mitte ühegi uue ravimi kasutamist enne, kui te olete selles suhtes nõu pidanud arstiga, kes Jakavi määras. See kehtib nii retseptiravimite, käsimüügiravimite, taimsete ravimite kui ka alternatiivmeditsiinis kasutatavate ravimite kohta.

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

- mõned infektsioonide raviks kasutatavad ravimid:
  - seeninfektsioonide raviks kasutatavad ravimid (näiteks ketokonasool, itrakonasool, posakonasool, flukonasool ja vorikonasool);
  - antibiootikumid bakteriaalsete infektsioonide raviks (nagu näiteks klaritromütsiin, telitromütsiin, tsiprofloksatsiin ja erütromütsiin);
  - viirusinfektsioonide raviks kasutatavad ravimid, sealhulgas HIV infektsiooni/aidsi ravimid (näiteks amprenaviir, atasanaviir, indinaviir, lopinaviir/ritonaviir, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaaviir);
  - C-hepatiidi raviks kasutatavad ravimid (botsepreviir, telapreviir);
- depressiooni raviks kasutatav ravim (nefasodoon);
- kõrgvererõhu (hüpertensioon) ja surve-, pigistus- ja valutunde rinnas (krooniline stenokardia) raviks kasutatavad ravimid (mibefradiil või diltiaseem);
- kõrvetiste korral kasutatav ravim (tsimetidiin);
- südamehaiguste raviks kasutatav ravim (avasimiib);
- ravimid, mida kasutatakse krampide või hoogude ärahoidmiseks (fenütoiin, karbamasepiin või fenobarbitaal ja teised epilepsiaravimid);
- tuberkuloosi raviks kasutatavad ravimid (rifabutiin või rifampitsiin);
- depressiooni raviks kasutatav taimne ravim (naistepuna (*Hypericum perforatum*)).

Rääkige oma arstiga, kui te pole kindel kas ülaltoodu kehtib teie kohta.

## Rasedus, imetamine ja kontratseptsioon

### Rasedus

- Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.
- Ärge võtke Jakavit raseduse ajal (vt lõik 2 „Jakavit ei tohi võtta“).

### Imetamine

- Ärge imetage, kui te võtate Jakavit (vt lõik 2 „Jakavit ei tohi võtta“). Küsige oma arstilt nõu.

### Kontratseptsioon

- Jakavi võtmine ei ole soovitatav rasestumisvõimelistele naistele, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid. Rääkige oma arstiga, mis on asjakohased meetmed rasestumise vältimiseks ravi ajal Jakaviga.
- Kui te rasestute ravi ajal Jakaviga, rääkige sellest oma arstile.

## Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui teil tekib pärast Jakavi võtmist pearinglus, siis ärge juhtige autot, sõitke rattaga/rolleriga, kasutage masinaid või osalege muudes tegevustes, mis vajavad tähelepanu.

## Jakavi sisaldab propüleenglükooli

Ravim sisaldab 150 mg propüleenglükooli ühes ml suukaudses lahuses.

Kui teie laps on noorem kui 5-aastane, konsulteerige enne selle ravimi kasutamist oma arsti või apteekriga, eriti juhul kui laps saab teisi propüleenglükooli või alkoholi sisaldavaid ravimeid.

## Jakavi sisaldab metüülparahüdroksübensoaati ja propüülparahüdroksübensoaati

Võib tekitada allergilisi reaktsioone (ka hilistüüpi).

### 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.

Enne ravi alustamist Jakaviga ja ravi ajal teeb arst teile vereanalüüsid, et leida parim annus, näha kuidas te ravile reageerite ning kas Jakavil on soovimatu toime. 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.

Võtke Jakavit kaks korda ööpäevas iga päev ühel ja samal ajal. Teie arst määrab teile teie õige annuse. Järgige alati arsti antud juhiseid. Jakavit võib võtta koos toiduga või ilma. Pärast ravimi võtmist võite juua vett, et tagada kogu Jakavi suukaudse lahuse allaneelamine.

Jätkake Jakavi võtmist nii kaua, kui arst on teile öelnud.

Suukaudse lahuse kasutamise kohta lugege üksikasjalikku teavet käesoleva infolehe lõpus olevast kasutusjuhendist.

Jakavi tabletid on saadaval üle 6-aastastele patsientidele, kes on võimelised tabletid tervelt alla neelama.

#### **Kui te võtate Jakavit rohkem, kui ette nähtud**

Kui te olete kogemata võtnud rohkem Jakavit, kui arst 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 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.

#### **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):

- infektsiooninähud, millega kaasneb palavik:
  - lihasevalu, naha punetus ja/või raskendatud hingamine (tsütomegaloviirus-infektsioon);
  - valulik urineerimine (kusetee infektsioon);
  - südametegevuse kiirenemine, segasusseisund ja kiire hingamine (sepsis, mis on seisund, mida seostatakse infektsiooni ja laialdase põletikuga);
- sagedased infektsioonid, palavik, külmavärinad, valulik kurk või suuhaavandid;
- spontaansed veritsused või verevalumid - võimalikud trombotsütoopenia sümptomid, mis on põhjustatud madalast vereliistakude sisaldusest;

## **Teised kõrvaltoimed**

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

- peavalu;
- kõrge vererõhk (hüpertensioon);
- vereanalüüsidest normist kõrvalekalded, mis võivad olla:
  - lipaasi- ja/või amülaasisalduse suurenemine;
  - kolesteroolisisalduse suurenemine;
  - maksafunktsioonide normist kõrvalekalded;
  - lihasest pärineva ensüümi aktiivsuse suurenemine veres (vere kreatiin-fosfokinaasi aktiivsuse suurenemine);
  - vere kreatiniinisalduse suurenemine, mis on ensüüm, mis võib viidata, et teie neerud ei tööta korralikult;
  - kõigi kolme vererakutüübi sisalduse vähenemine – punalibled, valgelibled ja vereliistakud (pantsütopeenia);
- iiveldustunne (iiveldus);
- väsimus, kurnatus, kahvatu nahk - võimalikud aneemia sümptomid, mis on põhjustatud madalast vere punaliblede sisaldusest.

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

- palavik, lihasevalu, valulik urineerimine või urineerimisraskused, ähmane nägemine, kõha, külmetushaigus 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 pudelil pärast „EXP“.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Pärast avamist kasutada 60 päeva jooksul.

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 ruksolitiiniib.
- Üks ml lahust sisaldab 5 mg ruksolitiiniibi.
- Teised koostisosad on propüleenglükool (E 1520) (vt lõik 2), sidrunhape, metüülparahüdroksübensoaat (E 218) (vt lõik 2), propüülparahüdroksübensoaat (E 216) (vt lõik 2), sukraloos (E 955), maasika maitseaine, puhastatud vesi.

### Kuidas Jakavi välja näeb ja pakendi sisu

Jakavi 5 mg/ml suukaudne lahus on selge, värvitu kuni kergelt kollakas lahus, milles võib esineda vähesel määral väikeseid värvitud osakesi või väikeses koguses sadet.

Jakavi suukaudne lahus on valge polüpropüleenist lastekindla keeratava sulgurkorgiga merevaik-klaasist pudelis.

Igas karbis on üks pudel 60 ml suukaudse lahusega, kaks 1 ml suusüstalt ja üks sissesurutav pudeliadapter.

### 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

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

**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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

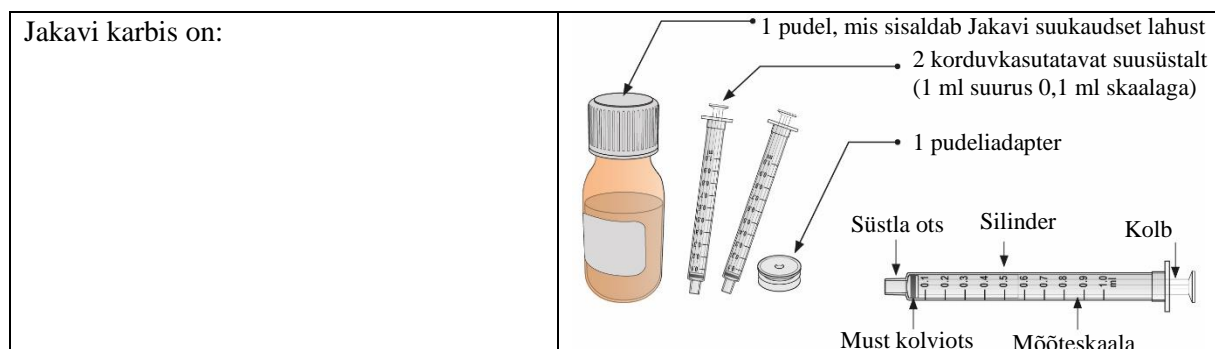
Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Infoleht on viimati uuendatud****Muud teabeallikad**

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

## Kasutusjuhend Jakavi 5 mg/ml suukaudne lahus

Lugege käesolev kasutamishand enne Jakavi kasutamist läbi. Teie tervishoiutöötaja näitab teile, kuidas mõõta ja manustada Jakavit õigesti. Küsimuste tekkimisel pidage nõu oma tervishoiutöötajaga.



### OLULINE TEAVE

- Tervishoiuteenuse osutaja peab otsustama, kas patsient saab ise ravimit manustada või on vajalik hooldaja abi.
- **Ärge kasutage** Jakavi suukaudset lahust, kui pakend on kahjustatud või kõlblikkusaeg on möödas.
- **Ärge kasutage** süstalt, kui see on kahjustatud või kui annuse skaala on tuhmunud.
- **Alati** kasutage uut suusüstalt uue Jakavi suukaudse lahuse pudeli jaoks.
- Kui Jakavi suukaudne lahus satub teie nahale, peske seda piirkonda kohe seebi ja veega.
- Kui Jakavi suukaudne lahus satub silma, loputage silmi kohe külma veega.

### Manustamine

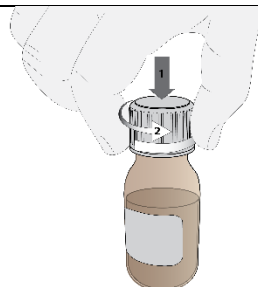
1. Enne Jakavi suukaudse lahuse mõõtmist ja manustamist peske ja kuivatage **alati** käed, et vältida võimalikku saastumist.  
Kui Jakavi suukaudne lahus satub teie nahale, peske seda piirkonda kohe seebi ja veega.  
Kui Jakavi suukaudne lahus satub silma, loputage silmi kohe külma veega.


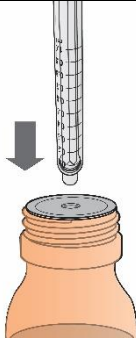
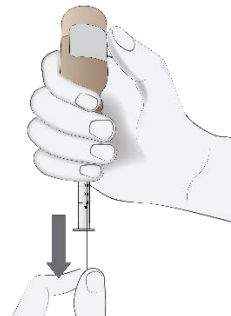
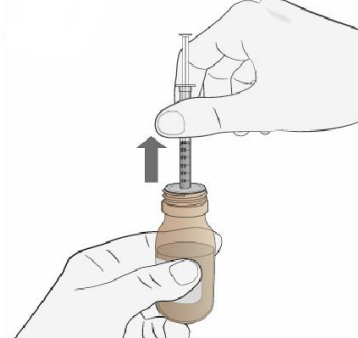
2. Kontrollige, kas pudeli rikkumisvastane seade on kahjustamata ja kontrollige pudeli etiketil olevat kõlblikkusaega.

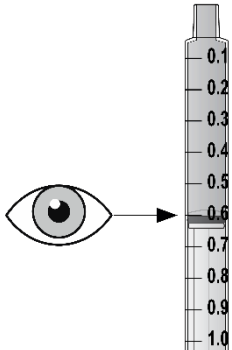

**Ärge** andke Jakavi suukaudset lahust, kui rikkumisvastane seade on rikutud või kõlblikkusaeg on möödas.

3. Loksutage pudelit enne avamist.  
  
Eemaldage lastekindel kork, vajutades selle alla ja keerates noole suunas (vastupäeva).

Kirjutage pudeli etiketile esmase avamise kuupäev.



<p>4. Asetage pudel tasasele pinnale ja hoidke seda kindlalt. Teise käega suruge pudeliadapter pöidla või peopesa abil pudeli kaelast sisse.</p> <p><b>Tähtis:</b> Pudeliadapteri sisestamine võib nõuda suurt jõudu. Suruge tugevalt, kuni see on täielikult sisestatud. Adapter peab olema pudeliga täielikult samal tasapinnal ja seda ei tohi näha olla pudelikaelast kõrgemal.</p>	
<p>5. Suruge suusüstla kolbi, et eemaldada kogu süstlas olev õhk.</p>	
<p>6. Sisestage suusüstla ots pudeliadapteri avausse.</p> <p>Suruge süstal alla, et veenduda, et suusüstal on turvaliselt kinnitatud.</p>	
<p>7. Pöörake pudel ettevaatlikult tagurpidi ja tõmmake annuse mõõtmiseks kolbi väljapoole, kuni musta kolviotsa ülaseriv jääb kohakuti teile määratud annusega.</p> <p><b>Märkus:</b> väikeste õhumullide esinemine on normaalne.</p>	
<p>8. Hoides suusüstalt paigal, pöörake pudel tagasi õiget pidi.</p> <p>Eemaldage suusüstal pudelist, tõmmates seda ettevaatlikult otsesuunas üles.</p>	

<p>9. Kontrollige veelkord, kas musta kolviotsa ülaseriv on kohakuti teile määratud annusega.</p> <p>Kui ei ole, korrake eelnevaid samme annuse mõõtmiseks.</p>	
<p>10. Veenduge, et laps <b>istub püstiselt või seisab</b>.</p> <p>Viige suusüstla ots suhu nii, et see puutub vastu ükskõik kumma põse sisekülge.</p> <p>Vajutage kolb aeglaselt lõpuni alla, et manustada Jakavi suukaudse lahuse ettenähtud annus.</p> <p><b>HOIATUS:</b> manustamine otse kurku või kolvi liiga kiire vajutamine võivad põhjustada lämbumist.</p>	
<p>11. Kontrollige, ega suusüstlasse ei ole jäänud Jakavi suukaudset lahust. Kui suusüstlasse on jäänud Jakavi suukaudset lahust, manustage see.</p> <p>Pärast manustamist võib lapsele anda joomiseks vett, et tagada kogu Jakavi suukaudse lahuse allaneelamine.</p> <p><b>Märkus:</b> Kui ettenähtud annus nõuab suusüstla kasutamist kaks korda, korrake manustamist kuni täisannuse saamiseni.</p>	
<p>12. <b>Ärge</b> eemaldage pudeliadapterit.</p> <p>Pange lapsekindel kork tagasi pudelile ja sulgemiseks keerake päripäeva.</p> <p>Veenduge, et kork on tihedalt suletud.</p>	



### Süstla puhastamine

Märkus: hoidke suusüstalt teistest köögitarvetest eraldi, selleks et hoida seda puhtana.

1. Täitke klaas sooja veega.
2. Asetage süstal sooja veega täidetud klaasi.  
Tõmmake vesi suusüstlasse ja tühjendage see 4 kuni 5 korda järjest.
3. Eraldage kolb silindrist.  
Loputage klaas, kolb ja silinder sooja kraanivee all.
4. Jätke kolb ja silinder kuni järgmise kasutuskorrani kuivale pinnale õhu kätte kuivama.  
Hoidke süstalt **alati** laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### Manustamine toitesondi kaudu

- Enne Jakavi suukaudse lahuse manustamist toitesondi kaudu pidage **alati** nõu oma tervishoiutöötajaga. Teie tervishoiutöötaja näitab teile, kuidas Jakavi suukaudset lahust toitesondi kaudu manustada.
- Jakavi suukaudne lahus on sobiv nasogastraalsondi või maosondi kaudu manustamiseks, mille suurus on **4 Fr** (või suurem) ja mille pikkus **ei ületa 125 cm**.
- 1 ml suusüstla toitesondiga ühendamiseks võib olla vaja kasutada ENFIT adapterit (ei kuulu pakendisse).
- Vahetult enne ja pärast Jakavi suukaudse lahuse manustamist loputage toitesond läbi vastavalt tootja juhisteile.