

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Jakavi 5 mg tabletės
Jakavi 10 mg tabletės
Jakavi 15 mg tabletės
Jakavi 20 mg tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Jakavi 5 mg tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 5 mg ruksolitinibo (*ruxolitinibum*) (ruksolitinibo fosfato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra 71,45 mg laktozės monohidrato.

Jakavi 10 mg tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 10 mg ruksolitinibo (*ruxolitinibum*) (ruksolitinibo fosfato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra 142,90 mg laktozės monohidrato.

Jakavi 15 mg tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 15 mg ruksolitinibo (*ruxolitinibum*) (ruksolitinibo fosfato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra 214,35 mg laktozės monohidrato.

Jakavi 20 mg tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 20 mg ruksolitinibo (*ruxolitinibum*) (ruksolitinibo fosfato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra 285,80 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė.

Jakavi 5 mg tabletės

Apvalios, išgaubtos maždaug 7,5 mm skersmens, baltos arba beveik baltos spalvos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „NVR“, o kitoje pusėje - „L5“.

Jakavi 10 mg tabletės

Apvalios, išgaubtos maždaug 9,3 mm skersmens, baltos arba beveik baltos spalvos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „NVR“, o kitoje pusėje - „L10“.

Jakavi 15 mg tabletės

Ovalios, iškilios, maždaug 15,0 x 7,0 mm dydžio, baltos arba beveik baltos spalvos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „NVR“, o kitoje pusėje - „L15“.

Jakavi 20 mg tabletės

Pailgos, iškilios, maždaug 16,5 x 7,4 mm dydžio, baltos arba beveik baltos spalvos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „NVR“, o kitoje pusėje - „L20“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Mielofibrozę (MF)

Jakavi skirtas gydyti ligos sukeltai splenomegalijai ir kitiems simptomams suaugusiesiems, kuriems nustatyta pirminė mielifibrozę (dar vadinama lėtine idiopatine mielifibroze), mielifibrozę sergant tikrąja policitemija arba mielifibrozę sergant pirmine trombocitemija.

Tikroji policitemija (TP)

Jakavi skirtas gydyti tikrąją policitemiją sergančius suaugusius pacientus, kuriems pasireiškia atsparumas hidroksikarbamidui ar kurie netoleruoja šio vaistinio preparato.

Transplantato prieš šeimininką liga (TpŠL)

Ūminė TpŠL

Jakavi skirtas suaugusių pacientų ir nuo 28 dienų bei vyresnių vaikų, kuriems nustatyta ūminė transplantato prieš šeimininką liga ir kuriems atsakas į kortikosteroidus ar kitą sisteminį gydymą yra nepakankamas, gydymui (žr. 5.1 skyrių).

Lėtinė TpŠL

Jakavi skirtas suaugusių pacientų ir nuo 6 mėnesių bei vyresnių vaikų, kuriems nustatyta lėtinė transplantato prieš šeimininką liga ir kuriems atsakas į kortikosteroidus ar kitą sisteminį gydymą yra nepakankamas, gydymui (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Jakavi turi pradėti tik gydytojas, turintis vaistinių preparatų nuo vėžio skyrimo patirties.

Prieš pradėdant gydymą Jakavi reikia atlikti bendrąjį kraujo tyrimą ir nustatyti baltųjų kraujo ląstelių formulę.

Bendrąjį kraujo tyrimą atlikti ir baltųjų kraujo ląstelių formulę nustatyti reikėtų reguliariai kas 2-4 savaites, kol nusistovės Jakavi dozė, ir vėliau pagal klinikinį poreikį (žr. 4.4 skyrių).

Dozavimas

Pradinė dozė

Mielofibrozę (MF)

Rekomenduojama pradinė Jakavi dozė MF sergantiems pacientams yra nustatoma pagal trombocitų skaičių (žr. 1 lentelę).

1 lentelė Pradinės mielifibrozę gydymo dozės

Trombocitų skaičius	Pradinė dozė
Daugiau nei 200 000/mm ³	Po 20 mg du kartus per parą
Nuo 100 000 iki 200 000/mm ³	Po 15 mg du kartus per parą
Nuo 75 000 iki < 100 000/mm ³	Po 10 mg du kartus per parą
Nuo 50 000 iki < 75 000/mm ³	Po 5 mg du kartus per parą

Tikroji policitemija (TP)

Rekomenduojama pradinė Jakavi dozė TP sergantiems pacientams yra po 10 mg du kartus per parą.

Transplantato prieš šeimininką liga (TpŠL)

Rekomenduojama pradinė Jakavi dozė ūmine arba lėtine TpŠL sergantiems pacientams priklauso nuo jų amžiaus (žr. 2 ir 3 lentelės).

2 lentelė Pradinės dozės ūminės transplantato prieš šeimininką ligos gydymui

Amžiaus grupė	Pradinė dozė
12 metų ir vyresni	Po 10 mg du kartus per parą
Nuo 6 metų iki mažiau kaip 12 metų	Po 5 mg du kartus per parą
Nuo 28 dienų iki mažiau kaip 6 metų	Po 8 mg/m ² du kartus per parą

3 lentelė Pradinės dozės lėtinės transplantato prieš šeimininką ligos gydymui

Amžiaus grupė	Pradinė dozė
12 metų ir vyresni	Po 10 mg du kartus per parą
Nuo 6 metų iki mažiau kaip 12 metų	Po 5 mg du kartus per parą
Nuo 6 mėnesių iki mažiau kaip 6 metų	Po 8 mg/m ² du kartus per parą

Šias pradines dozes TpŠL gydyti galima skirti tablečių forma pacientams, kurie gali nuryti nepadalintas tabletes arba geriamojo tirpalo forma.

Jakavi galima vartoti kartu su kortikosteroidais ir (arba) kalcineurino inhibitoriais (KNI).

Dozės koregavimas

Vaistinio preparato dozę galima koreguoti atsižvelgiant į veiksmingumo ir saugumo duomenis.

Mielofibrozę ir tikroji policitemija

Jei manoma, kad veiksmingumas yra nepakankamas ir yra tinkami kraujo rodikliai, dozė gali būti didinama daugiausiai po 5 mg du kartus per parą, iki didžiausios po 25 mg du kartus per parą dozės.

Pradinės dozės negalima didinti per pirmąsias keturias gydymo savaites, o vėliau ne dažniau nei kas 2 savaites.

Vaistinio preparato vartojimą reikia laikinai nutraukti tuomet, kai trombocitų skaičius tampa mažesnis kaip 50 000/mm³ arba absoliutus neutrofilų skaičius - mažesnis kaip 500/mm³. TP sergantiems pacientams gydymą taip pat reikia laikinai nutraukti, kai hemoglobino koncentracija tampa mažesnė kaip 8 g/dl. Kraujo rodikliams tapus didesniais nei šios reikšmės, vaistinio preparato vartojimą galima atnaujinti ir skirti po 5 mg du kartus per parą bei laipsniškai didinti dozę atidžiai stebint bendrojo kraujo tyrimo (įskaitant baltųjų kraujo ląstelių formulę) rodiklius.

Jeigu gydymo metu trombocitų skaičius mažėja, reikia apsvarstyti vaistinio preparato dozės mažinimo klausimą (žr. 4 lentelę), siekiant išvengti vaistinio preparato vartojimo nutraukimo dėl trombocitopenijos.

4 lentelė Gydomo dozės MF sergantiems pacientams esant trombocitopenijai

	Dozė mažėjant trombocitų skaičiui				
	25 mg du kartus per parą	20 mg du kartus per parą	15 mg du kartus per parą	10 mg du kartus per parą	5 mg du kartus per parą
Trombocitų skaičius	Nauja dozė				
Nuo 100 000 iki < 125 000/mm ³	20 mg du kartus per parą	15 mg du kartus per parą	Nekeisti	Nekeisti	Nekeisti
Nuo 75 000 iki < 100 000/mm ³	10 mg du kartus per parą	10 mg du kartus per parą	10 mg du kartus per parą	Nekeisti	Nekeisti
Nuo 50 000 iki < 75 000/mm ³	5 mg du kartus per parą	5 mg du kartus per parą	5 mg du kartus per parą	5 mg du kartus per parą	Nekeisti
Mažiau nei 50 000/mm ³	Laikiniai neskirti	Laikiniai neskirti	Laikiniai neskirti	Laikiniai neskirti	Laikiniai neskirti

TP sergantiems pacientams vaistinio preparato dozės mažinimo klausimą taip pat reikia apsvarstyti, jeigu hemoglobino koncentracija tampa mažesnė kaip 12 g/dl, o tai padaryti rekomenduojama tuomet, kai hemoglobino koncentracija tampa mažesnė kaip 10 g/dl.

Transplantato prieš šeimininką liga

TpŠL sergantiems pacientams, kuriems nustatoma trombocitopenija, neutropenija arba padidėjusi bendrojo bilirubino koncentracija po to, kai buvo skirtas įprastinis palaikomasis gydymas, įskaitant augimo faktorius, vaistinius preparatus infekcijai gydyti ir transfuzijas, gali reikėti mažinti vaistinio preparato dozę ar laikinai nutraukti gydymą. Dozę rekomenduojama sumažinti vienu intervalu (nuo po 10 mg du kartus per parą iki po 5 mg du kartus per parą arba nuo po 5 mg du kartus per parą iki 5 mg vieną kartą per parą). Pacientams, kurie netoleruoja 5 mg vieną kartą per parą Jakavi dozės, gydymą reikia laikinai nutraukti. Išsamios dozavimo rekomendacijos nurodytos 5 lentelėje.

5 lentelė Gydomo ruksolitinibu dozės TpŠL sergantiems pacientams, kuriems yra trombocitopenija, neutropenija ar padidėjusi bendrojo bilirubino koncentracija

Laboratorinis rodmuo	Dozavimo rekomendacija
Trombocitų skaičius $< 20\,000/\text{mm}^3$	Sumažinti Jakavi dozę vienu dozės intervalu. Jeigu trombocitų skaičius per septynias dienas tampa $\geq 20\,000/\text{mm}^3$, dozę galima padidinti iki ankstesniosios dozės, kitu atveju – toliau skirti mažesnę dozę.
Trombocitų skaičius $< 15\,000/\text{mm}^3$	Laikiniai neskirti Jakavi, kol trombocitų skaičius taps $\geq 20\,000/\text{mm}^3$, tuomet atnaujinti skyrimą vienu mažesniu dozės intervalu.
Absoliutūs neutrofilų skaičius (ANK) nuo $\geq 500/\text{mm}^3$ iki $< 750/\text{mm}^3$	Sumažinti Jakavi dozę vienu dozės intervalu. Atnaujinti pradinės dozės skyrimą, jeigu ANK yra $> 1\,000/\text{mm}^3$.
Absoliutūs neutrofilų skaičius $< 500/\text{mm}^3$	Laikiniai neskirti Jakavi, kol ANK taps $> 500/\text{mm}^3$, tuomet atnaujinti skyrimą vienu mažesniu dozės intervalu. Jeigu ANK tampa $> 1\,000/\text{mm}^3$, galima atnaujinti pradinės dozės skyrimą.
Padidėjusi bendrojo bilirubino koncentracija nesukelta TpŠL (ne kepenų TpŠL)	Nuo $> 3,0$ iki $5,0$ kartų viršija viršutinę normos ribą (VNR): Tęsti Jakavi skyrimą vienu mažesniu dozės intervalu, kol tampa $\leq 3,0 \times \text{VNR}$.
	Nuo $> 5,0$ iki $10,0 \times \text{VNR}$: laikiniai neskirti Jakavi iki 14 dienų, kol bendrojo bilirubino koncentracija tampa $\leq 3,0 \times \text{VNR}$. Jeigu bendrojo bilirubino koncentracija yra $\leq 3,0 \times \text{VNR}$, galima atnaujinti tokios pat dozės skyrimą. Jeigu po 14 dienų bendrojo bilirubino koncentracija nėra $\leq 3,0 \times \text{VNR}$, atnaujinti skyrimą vienu mažesniu dozės intervalu.
	$> 10,0 \times \text{VNR}$: laikiniai neskirti Jakavi, kol bendrojo bilirubino koncentracija tampa $\leq 3,0 \times \text{VNR}$, tuomet atnaujinti skyrimą vienu mažesniu dozės intervalu.
Padidėjusi bendrojo bilirubino koncentracija sukelta TpŠL (kepenų TpŠL)	$> 3,0 \times \text{VNR}$: tęsti Jakavi skyrimą vienu mažesniu dozės intervalu, kol bendrojo bilirubino koncentracija tampa $\leq 3,0 \times \text{VNR}$.

Dozės koregavimas kartu skiriant stiprių CYP3A4 inhibitorių arba CYP2C9/3A4 inhibitorių

Tais atvejais, kai ruksolitinibo skiriama kartu su stipriais CYP3A4 izofermento inhibitoriais arba tiek CYP2C9, tiek ir CYP3A4 fermentų inhibitoriais (pvz., flukonazolu), ruksolitinibo dozę reikia sumažinti maždaug 50 % ir tokią vartoti du kartus per parą (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius). Reikėtų vengti vartoti ruksolitinibo kartu su didesnėmis kaip 200 mg flukonazolo dozėmis per parą.

Ypatingos populiacijos

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, vaistinio preparato dozės specifiškai koreguoti nereikia.

MF, TP ir TpŠL sergantiems pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas mažesnis kaip 30 ml/min.) rekomenduojamą pradinę pagal trombocitų skaičių nustatytą vaistinio preparato dozę reikia sumažinti maždaug 50 % ir tokią vartoti du kartus per parą. Ruksolitinibo vartojimo metu pacientų būklę reikia atidžiai stebėti vertinant vaistinio preparato saugumą ir veiksmingumą (žr. 4.4 skyrių).

Yra nedaug duomenų, kad būtų galima nustatyti geriausią vaistinio preparato dozavimo pasirinkimą pacientams, kurie serga galutinės stadijos inkstų liga (GSIL) ir kuriems atliekamos hemodializės procedūros. Turimų vaistinio preparato vartojimo šioje populiacijoje duomenų farmakokinetikos ir farmakodinamikos modeliavimas rodo, kad pradinė dozė MF sergantiems pacientams, kurie serga GSIL ir kuriems atliekamos hemodializės, yra vieną kartą skiriama 15-20 mg dozė arba kas 12 valandų skiriamos dvi dozės po 10 mg, šias dozes reikia skirti po dializės procedūros ir tik hemodializių atlikimo dienomis. Vienkartinę 15 mg dozę rekomenduojama skirti, kai MF sergantiems pacientams trombocitų skaičius yra tarp 100 000/mm³ ir 200 000/mm³. Vienkartinę 20 mg dozę arba kas 12 valandų vartojamas dvi dozės po 10 mg rekomenduojama skirti, kai trombocitų skaičius yra > 200 000/mm³. Kitas dozes (vartojamas vieną kartą arba kas 12 valandų vartojamas dvi dozės po 10 mg) reikia skirti tik hemodializės atlikimo dienomis po kiekvienos dializės procedūros.

Rekomenduojama pradinė dozė TP sergantiems pacientams, kurie serga GSIL ir kuriems atliekamos hemodializės, yra vieną kartą skiriama 10 mg dozė arba kas 12 valandų skiriamos dvi dozės po 5 mg, šias dozes reikia skirti po dializės procedūros ir tik hemodializių atlikimo dienomis. Šios dozavimo rekomendacijos pagrįstos duomenų modeliavimu, ir pacientams, kurie serga GSIL, vaistinio preparato dozę koreguoti reikia tik atidžiai stebint vaistinio preparato saugumą ir veiksmingumą kiekvienam pacientui atskirai. Duomenų, apie vaistinio preparato vartojimą pacientams, kuriems atliekamos peritoninės dializės ar nepertraukiama venoveninė hemofiltracija, nėra (žr. 5.2 skyrių).

Duomenų apie pacientus, kurie serga TpŠL ir GSIL, nėra.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

MF sergantiems pacientams, kuriems yra bet kokio laipsnio kepenų funkcijos sutrikimas, rekomenduojamą pradinę pagal trombocitų skaičių nustatytą vaistinio preparato dozę reikia sumažinti maždaug 50 % ir tokią vartoti du kartus per parą. Vėliau skiriamas vaistinio preparato dozes reikia koreguoti atidžiai stebint vaistinio preparato saugumą ir veiksmingumą. TP sergantiems pacientams rekomenduojama pradinė dozė yra po 5 mg du kartus per parą. Ruksolitinibo dozę galima koreguoti, siekiant sumažinti citopenijos pasireiškimo riziką (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kuriems yra nesunkus, vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nesusijęs su TpŠL, pradinę ruksolitinibo dozę reikia sumažinti 50 % (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kuriems pasireiškianti TpŠL sutrikdo kepenų funkciją ir bendrojo bilirubino koncentracija padidėja > 3 x VNR, reikia dažniau atlikti kraujo tyrimą dėl toksinio poveikio nustatymo ir rekomenduojama mažinti dozę vienu dozės intervalu.

Senyvi pacientai (≥ 65 metų)

Vyresniems pacientams vaistinio preparato dozės papildomai koreguoti nerekomenduojama.

Vaikų populiacija

Jakavi saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų MF ir TP indikacijoms neištirti. Duomenų nėra (žr. 5.1 skyrių).

Gydymo nutraukimas

Gydymą sergantiesiems MF ir TP galima tęsti tol, kol naudos ir rizikos santykio įvertinimas išlieka teigiamas. Tačiau po 6 mėnesių gydymą reikia nutraukti tais atvejais, kai nuo vaistinio preparato vartojimo pradžios blužnies dydis nesumažėjo, o ligos simptomai nesusilpnėjo.

Gydymą ruksolitinibu rekomenduojama nutraukti ir tiems pacientams, kuriems pasireiškė nedidelis klinikinis pagerėjimas, tais atvejais, kai jų blužnies ilgis ilgainiui padidėja 40 % lyginant su pradine reikšme (apytiksliai atitinka 25 % padidėjusį blužnies tūrį), o ligos sukelti simptomai daugiau akivaizdžiai negerėja.

TpŠL sergantiems pacientams galima apsvarstyti Jakavi dozės mažinimo ir gydymo nutraukimo galimybę, kai pasireiškia atsakas ir nutraukiamas kortikosteroidų vartojimas. Kas du mėnesius rekomenduojama 50 % sumažinti Jakavi dozę. Jeigu mažinant Jakavi dozę ar nutraukus jo vartojimą TpŠL požymiai ar simptomai atsinaujina, reikia apsvarstyti gydymo atnaujinimo ar dozės didinimo galimybę.

Vartojimo metodas

Jakavi reikia vartoti per burną, valgio metu ar nevalgius.

Jeigu pacientas pamiršta pavartoti vaistinio preparato dozę, papildomos dozės vartoti negalima, tokiu atveju reikia vartoti kitą paskirtą vaistinio preparato dozę įprastu laiku.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Nėštumo ir žindymo laikotarpis.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Mielosupresija

Skiriant Jakavi gali pasireikšti nepageidaujamų su vaistinio preparato vartojimu susijusių kraujo sutrikimų, įskaitant trombocitopeniją, anemiją ir neutropeniją. Prieš pradedant skirti gydymą Jakavi reikia atlikti bendrąjį kraujo tyrimą ir nustatyti baltųjų kraujo ląstelių formulę. Vaistinio preparato vartojimą MF sergantiems pacientams reikia nutraukti tuomet, kai trombocitų skaičius tampa mažesnis kaip $50\,000/\text{mm}^3$ arba absoliutus neutrofilų skaičius - mažesnis kaip $500/\text{mm}^3$ (žr. 4.2 skyrių).

Pastebėta didesnė tikimybė, kad vaistinio preparato vartojimo metu trombocitopenija pasireikš tiems MF sergantiems pacientams, kuriems gydymo pradžioje yra nedidelis trombocitų skaičius ($< 200\,000/\text{mm}^3$).

Trombocitopenija paprastai yra grįžtama, dažniausiai trombocitų skaičius atsistato sumažinus vaistinio preparato dozę ar laikinai nutraukus Jakavi vartojimą (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius). Tačiau kai kliniškai reikalinga, gali prireikti perpilti trombocitų masę.

Pacientams, kuriems pasireiškia anemija, gali reikėti perpilti kraują. Šiems pacientams taip pat gali reikėti apsvarstyti vaistinio preparato dozės koregavimo ar laikino vaistinio preparato vartojimo nutraukimo klausimą.

Pacientams, kuriems prieš pradedant gydymą hemoglobino koncentracija buvo mažesnis kaip $10,0\text{ g/dl}$, yra didesnė rizika, kad gydymo metu hemoglobino koncentracija sumažės iki mažesnio kaip $8,0\text{ g/dl}$, lyginant su tais pacientais, kuriems prieš pradedant vartoti vaistinio preparato hemoglobino koncentracija buvo didesnis (79,3 % lyginant su 30,1 %). Pacientams, kuriems prieš pradedant gydymą hemoglobino koncentracija buvo mažesnis kaip $10,0\text{ g/dl}$, rekomenduojama dažniau tirti kraujo rodiklius bei atidžiau stebėti dėl klinikinių su Jakavi vartojimu susijusių nepageidaujamų reakcijų požymių bei simptomų pasireiškimo.

Neutropenija (kai absoliutus neutrofilų skaičius yra $< 500/\text{mm}^3$) paprastai buvo grįžtama, neutrofilų skaičius atsistatydavo laikinai nutraukus Jakavi vartojimą (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Jeigu kliniškai reikalinga, reikėtų reguliariai atlikti bendrąjį kraujo tyrimą ir koreguoti vaistinio preparato dozę (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Infekcijos

Pacientams, gydomiems Jakavi pasireiškė sunkių bakterijų, mikobakterijų, grybelių, virusų ir kitų oportunistinių infekcijų. Pacientus reikia ištirti dėl galimų sunkių infekcijų. Gydytojai turi atidžiai stebėti Jakavi vartojančių pacientų būklę dėl infekcijų požymių ar simptomų pasireiškimo ir nedelsdami skirti reikalingą gydymą. Gydymo Jakavi negalima pradėti, kol neišnyko aktyvios sunkios infekcijos požymiai.

Jakavi vartojusiems pacientams nustatyta tuberkuliozės atvejų. Prieš pradedant skirti gydymą, pacientus reikia ištirti dėl aktyvios ir neaktyvios („latentinės“) tuberkuliozės, atsižvelgiant į vietines rekomendacijas. Šis ištyrimas gali būti pagrįstas medicinine anamneze, galimais ankstesniais kontaktais su sergančiaisiais tuberkulioze ir (arba) tinkamais atrankiniais tyrimais, pavyzdžiui, atitinkamai, plaučių rentgenograma, tuberkulino mėginiu ir (arba) gama interferono atpalaidavimo tyrimu. Vaistinio preparato išrašantiems gydytojams reikia prisiminti apie galimą klaidingai neigiamų odos tuberkulino mėginio rezultatų riziką, ypač tiems pacientams, kurie sunkiai serga arba kurių imuninės sistemos funkcija yra nusilpusi.

Jakavi vartojusiems ir lėtine hepatito B viruso (HBV) infekcija sirgusiems pacientams nustatyta hepatito B viremijos laipsnio (HBV-DNR titrų) padidėjimo atvejų kartu su alanino aminotransferazės bei aspartato aminotransferazės aktyvumo padidėjimu arba be šio aktyvumo padidėjimo. Prieš pradedant gydymą Jakavi, rekomenduojama ištirti HBV žymenis. Šiems pacientams HBV infekciją reikia gydyti ir stebėti, atsižvelgiant į atitinkamas klinikines gaires.

Herpes zoster infekcija

Gydytojai turi nurodyti pacientams ankstyvuosius *Herpes zoster* viruso sukeltos infekcijos požymius ir simptomus; pacientams reikia nurodyti, kad pasireiškus šioms požymiams kaip galima greičiau kreiptųsi medicininės pagalbos.

Progresuojančioji daugiažidininė leukoencefalopatija

Gauta pranešimų apie pasireiškusių progresuojančiosios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PDL) atvejus Jakavi skiriant pacientams gydyti. Gydytojai ypatingai turėtų atkreipti dėmesį į galimai įtariamus PDL simptomus, kurių pacientai gali nepastebėti (pvz., pažintinių funkcijų, neurologinius ar psichiatrinius simptomus ar požymius). Pacientus reikia atidžiai stebėti dėl šių naujų simptomų ar požymių atsiradimo ar pasunkėjimo, ir jei tokie simptomai ar požymiai atsiranda, pacientus reikia nukreipti neurologo konsultacijai ir apsvarstyti tinkamas PDL diagnozės nustatymo priemones. Jei įtariama PDL, rekomenduojama nutraukti vaistinio preparato vartojimą iki PDL diagnozė bus paneigta.

Lipidų koncentracijos sutrikimai/padidėjimas

Gydymas Jakavi buvo susijęs su padidėjusiais lipidų koncentracijos rodikliais, įskaitant bendrojo cholesterolio, didelio tankio lipoproteinų (DTL) cholesterolio, mažo tankio lipoproteinų (MTL) cholesterolio ir trigliceridų koncentraciją. Esant dislipidemijai, rekomenduojama ją gydyti ir stebėti lipidų koncentraciją, atsižvelgiant į atitinkamas klinikines gaires.

Reikšmingi nepageidaujami širdies reiškiniai (*angl. Major adverse cardiac events, MACE*)

Atliekant didelį atsitiktinių imčių veikliuolu vaistiniu preparatu kontroliuojamą tofacitinibo (kito JAK inhibitoriaus) tyrimą, kuriame dalyvavo reumatoidiniu artritu sergantys 50 metų ir vyresni pacientai, turintys bent vieną papildomą širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizikos veiksnį, tofacitinibą vartojusiems pacientams nustatytas didesnis reikšmingų nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių reiškinių (MACE), apibūdinamų kaip mirtis nuo širdies ir kraujagyslių sutrikimo, nemirtinas miokardo infarktas (MI) ir nemirtinas insultas, dažnis, palyginti su vartojusiais naviko nekrozės faktoriaus (NNF) inhibitorius.

Jakavi vartojusiems pacientams buvo nustatyta MACE atvejų. Prieš skiriant ar pratęsiant gydymą Jakavi, reikia įvertinti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį konkrečiam pacientui, ypač tiems, kurie yra 65 metų ir vyresni, ilgą laiką rūkantys ar anksčiau ilgą laiką rūkę, sirgę aterosklerozine širdies ir kraujagyslių liga arba turintys kitų širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizikos veiksnių.

Trombozė

Atliekant didelį atsitiktinių imčių veikliuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamą tofacitinibo (kito JAK inhibitoriaus) tyrimą, kuriame dalyvavo reumatoidiniu artritu sergantys 50 metų ir vyresni pacientai, turintys bent vieną papildomą širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizikos veiksnių, tofacitinibą vartojusiems pacientams nustatytas nuo dozės priklausomas didesnis venų tromboembolinių reiškinių (VTE), įskaitant giliųjų venų trombozę (GVT) ir plaučių emboliją (PE), dažnis, palyginti su vartojusiais NNF inhibitorius.

Gauta pranešimų apie giliųjų venų trombozės (GVT) ir plaučių embolijos (PE) atvejus, nustatytus Jakavi vartojusiems pacientams. Klinikinių tyrimų metu Jakavi vartojusiems MF ir TP sergantiems pacientams, tromboembolinių reiškinių dažnis buvo panašus, kaip ir palyginamųjų vaistinių preparatų vartojusiųjų grupėse.

Prieš skiriant ar pratęsiant gydymą Jakavi, reikia įvertinti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį konkrečiam pacientui, ypač tiems, kurie turi širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizikos veiksnių (taip pat žr. 4.4 poskyrį „Reikšmingi nepageidaujami širdies reiškiniai (*angl. Major adverse cardiac events, MACE*)“).

Pasireiškus trombozės simptomų, reikia nedelsiant įvertinti pacientų būklę ir taikyti atitinkamą gydymą.

Antrieji pirminiai piktybiniai navikai

Atliekant didelį atsitiktinių imčių veikliuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamą tofacitinibo (kito JAK inhibitoriaus) tyrimą, kuriame dalyvavo reumatoidiniu artritu sergantys 50 metų ir vyresni pacientai, turintys bent vieną papildomą širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizikos veiksnių, tofacitinibą vartojusiems pacientams nustatytas didesnis piktybinių navikų, ypač plaučių vėžio, limfomos ir ne melanomos tipo odos vėžio (NMOV), dažnis, palyginti su vartojusiais NNF inhibitorius.

Gauta pranešimų apie limfomą ir kitus piktybinius navikus, nustatytus pacientams, kurie vartojo JAK inhibitorius, įskaitant Jakavi.

Ruksolitinibo vartojusiems pacientams nustatyta ne melanomos tipo odos vėžio (NMOV) atvejų, įskaitant bazalinių ląstelių, plokščialąstelinę ir Merkel ląstelių karcinomą. Daugeliui MF ir TP sirgusių pacientų anksčiau buvo skirtas ilgalaikis gydymas hidroksikarbamidu arba anksčiau buvo nustatyti NMOV ar ikivėžinės odos pažeidimai. Pacientams, kuriems yra padidėjusi odos vėžio atsiradimo rizika, rekomenduojama periodiškai įvertinti odos būklę.

Ypatingos populiacijos

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, pradinę Jakavi dozę reikia mažinti. Pacientams, kurie sega galutinės stadijos inkstų liga ir kuriems atliekamos hemodializės procedūros, rekomenduojama: MF sergantiems pacientams pradinę vaistinio preparato dozę nustatoma pagal trombocitų skaičių, tuo tarpu TP sergantiems pacientams rekomenduojama pradinę dozę yra viena 10 mg dozė per parą (žr. 4.2 skyrių). Kitas dozes (MF sergantiems pacientams skiriant vieną kartą vartojamą 20 mg dozę arba kas 12 valandų vartojamas dvi dozes po 10 mg ar TP sergantiems pacientams skiriant vieną kartą vartojamą 10 mg dozę arba kas 12 valandų vartojamas dvi dozes po 5 mg) reikia paskirti tik hemodializės atlikimo dienomis po kiekvienos dializės procedūros. Papildomai vaistinio preparato dozę koreguoti reikia tik atidžiai stebint vaistinio preparato saugumą ir veiksmingumą. TpŠL sergantiems pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, pradinę Jakavi dozę reikia sumažinti maždaug 50 % (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

MF ir TP sergantiems pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, pradinę Jakavi dozę reikia sumažinti maždaug 50 %. Vėliau skiriamas vaistinio preparato dozes reikia koreguoti atsižvelgiant į vaistinio preparato saugumo ir veiksmingumo duomenis. TpŠL sergantiems pacientams, kuriems yra su TpŠL nesusijęs kepenų funkcijos sutrikimas, pradinę Jakavi dozę reikia sumažinti maždaug 50 % (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kuriems kepenų funkcijos sutrikimas diagnozuojamas ruksolitinibo vartojimo metu, reikia reguliariai atlikti bendrąjį kraujo tyrimą ir nustatyti baltųjų kraujo ląstelių formulę mažiausiai kas vieną ar dvi savaites per pirmąsias 6 savaites nuo ruksolitinibo vartojimo pradžios, o vėliau kaip kliniškai reikalinga iki tol, kol kepenų funkcijos rodikliai ir kraujo ląstelių skaičius stabilizuosis.

Vaistinių preparatų sąveika

Tais atvejais, kai Jakavi reikia skirti kartu su stipriais CYP3A4 izofermento inhibitoriais arba tiek CYP3A4, tiek ir CYP2C9 fermentų inhibitoriais (pvz., flukonazolu), Jakavi dozę reikia sumažinti maždaug 50 % ir tokią vartoti du kartus per parą (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

Kartu skiriant stiprių CYP3A4 inhibitorių arba tiek CYP2C9, tiek CYP3A4 fermentų inhibitorių, rekomenduojama dažniau (pvz., du kartus per savaitę) tirti kraujo rodiklius bei atidžiau stebėti pacientus dėl su ruksolitinibo vartojimu susijusių nepageidaujamų reakcijų požymių bei simptomų pasireiškimo.

Ląstelių skaičių mažinančių vaistinių preparatų ir Jakavi vartojimas kartu buvo susijęs su kontroliuojamomis citopenijomis (žr. 4.2 skyrių dozės koregavimas sergant citopenija).

Vaistinio preparato vartojimo nutraukimo sukelti reiškiniai

Laikinais ar visam laikui nutraukus Jakavi vartojimą, MF simptomai gali vėl atsinaujinti per maždaug vieną savaitę. Buvo atvejų, kai nustojus vartoti Jakavi pacientams pasireikšdavo sunkių nepageidaujamų reiškinių, ypač tais atvejais, kai pacientai tuo pat metu sirgo kita sunkia liga. Nenustatyta, ar staigus Jakavi vartojimo nutraukimas gali sukelti šiuos sunkius reiškinius. Tais atvejais, kai vaistinio preparato nebūtina nustoti vartoti staiga, galima apsvarstyti laipsniško Jakavi dozės mažinimo ir vaistinio preparato vartojimo nutraukimo galimybę, nors tokio dozės mažinimo nauda neįrodyta.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Jakavi sudėtyje yra laktozės monohidrato. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas - galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Ruksolitinibas eliminuojamas jį metabolizuojant; šį metabolizmą katalizuoja CYP3A4 ir CYP2C9 fermentai. Taigi šiuos fermentus slopinantys vaistiniai preparatai gali padidinti ruksolitinibo ekspoziciją.

Vaistinių preparatų sąveika, dėl kurios reikia mažinti ruksolitinibo dozę

CYP3A4 inhibitoriai

Stiprūs CYP3A4 inhibitoriai (jų pavyzdžiai išvardyti toliau, bet neapsiribojant tik nurodytaisiais: bocepreviras, klaritromicinas, indinaviras, itraconazolas, ketokonazolas, lopinaviras ir ritonaviras, ritonaviras, mibefradilis, nefazodonas, nelfinaviras, pozakonazolas, sakvinaviras, telapreviras, telitromicinas, vorikonazolas)

Sveikiems tiriamiesiems asmenims paskyrus ruksolitinibo (10 mg vienkartinę dozę) kartu su stipriu CYP3A4 inhibitoriumi ketokonazolu, ruksolitinibo C_{max} ir AUC rodikliai buvo, atitinkamai, 33 % ir 91 % didesni, lyginant su šiais rodikliais, nustatytais kai buvo skiriama vien ruksolitinibo. Kartu skiriant ketokonazolo, ruksolitinibo pusinės eliminacijos laikotarpis pailgėjo nuo 3,7 valandos iki 6,0 valandų.

Ruksolitinibo skiriant kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais, ruksolitinibo dozę reikia sumažinti maždaug 50 % ir tokią vartoti du kartus per parą.

Pacientų būklę reikia atidžiai stebėti (pvz., du kartus per savaitę) dėl citopenijos pasireiškimo, o vaistinio preparato dozę koreguoti atsižvelgiant į saugumo ir veiksmingumo duomenis (žr. 4.2 skyrių).

Tiek CYP2C9, tiek ir CYP3A4 inhibitoriai

Sveikiems tiriamiesiems asmenims paskyrus ruksolitinibo (10 mg vienkartinę dozę) kartu su CYP2C9 ir CYP3A4 inhibitoriumi flukonazolu, ruksolitinibo C_{max} ir AUC rodikliai buvo, atitinkamai, 47 % ir 232 % didesni, lyginant su šiais rodikliais, nustatytais kai buvo skiriama vien ruksolitinibo.

Vaistinio preparato dozę reikia mažinti 50 % kartu vartojant vaistinių preparatų, kurie yra tiek CYP3A4, tiek ir CYP2C9 inhibitoriai (pvz., flukonazolo). Reikia vengti vartoti ruksolitinibo kartu su didesnėmis kaip 200 mg flukonazolo dozėmis per parą.

Fermentų induktoriai

CYP3A4 induktoriai (jų pavyzdžiai išvardyti toliau, bet neapsiribojant tik nurodytaisiais: avasimibas, karbamazepinas, fenobarbitalis, fenitoinas, rifabutinas, rifampinas (rifampicinas), jonažolės (*Hypericum perforatum*) vaistiniai preparatai)

Pacientų būklę reikia atidžiai stebėti, o vaistinio preparato dozę koreguoti atsižvelgiant į saugumo ir veiksmingumo duomenis (žr. 4.2 skyrių).

Sveikiems tiriamiesiems asmenims ruksolitinibo (50 mg vienkartinę dozę) paskyrus po stipraus CYP3A4 induktoriaus rifampicino (600 mg paros dozės 10 dienų) vartojimo, ruksolitinibo AUC rodiklis buvo, atitinkamai, 70 % mažesnis, lyginant su šiuo rodikliu, nustatytu kai buvo skiriama vien ruksolitinibo. Veikliųjų ruksolitinibo metabolitų ekspozicija nepakito. Apskritai, ruksolitinibo farmakodinaminis poveikis išliko panašus; tai rodo, kad CYP3A4 izofermento skatinimas farmakodinamiką įtakoja nedaug. Tačiau tai gali būti susiję su didele ruksolitinibo doze ir dėl to pasireiškiančiu artimu $E_{\max}$ farmakodinaminiu poveikiu. Galimi atvejai, kad pradėjus skirti stiprių fermentų induktorių atskiriems pacientams gali reikėti didinti ruksolitinibo dozę.

Kitokia ruksolitinibo ekspoziciją įtakojanti vaistinių preparatų sąveiką, į kurią reikia atsižvelgti

Silpni ir vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriai (jų pavyzdžiai išvardyti toliau, bet neapsiribojant tik nurodytaisiais: ciprofloksacinas, eritromicinas, amprenaviras, atazanaviras, diltiazemas, cimetidinas)

Sveikiems tiriamiesiems asmenims paskyrus ruksolitinibo (10 mg vienkartinę dozę) kartu su eritromicinu (po 500 mg du kartus per parą keturias dienas), ruksolitinibo $C_{\max}$ ir AUC rodikliai buvo, atitinkamai, 8 % ir 27 % didesni, lyginant su šiais rodikliais, nustatytais kai buvo skiriama vien ruksolitinibo.

Ruksolitinibo skiriant kartu su silpnais ar vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais (pvz., eritromicinu), dozės koreguoti nerekomenduojama. Tačiau pradedant kartu skirti vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorių, pacientų būklę reikia atidžiai stebėti dėl citopenijos pasireiškimo.

Ruksolitinibo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

P-glikoproteino ar kiti nešiklių transportuojamos medžiagos

Ruksolitinibas žarnyne gali slopinti P-glikoproteino ir krūties vėžio rezistentiškumo baltymo (angl. *breast cancer resistance protein - BCRP*) aktyvumą. Dėl to gali padidėti sisteminė šių nešiklių substratų (pvz., dabigatrano eteksilato, ciklosporino, rozuvastatino ir galimai digoksino) ekspozicija. Rekomenduojama stebėti terapinį šių vaistinių preparatų poveikį arba klinikinę pacientų būklę.

Gali būti, kad P-gp ir BCRP slopinimas žarnyne bus nedidelis, jeigu bus kiek įmanoma pailgintas laiko tarpas tarp šių vaistinių preparatų vartojimo.

Tyrimas su sveikais savanoriais parodė, kad ruksolitinibas neslopina geriamojo CYP3A4 substrato midazolamo metabolizmo. Todėl, nėra poveikio CYP3A4 substratų padidėjimui, tikėtinam derinant juos su ruksolitinibu. Kitas tyrimas su sveikais asmenimis parodė, kad ruksolitinibas neveikia geriamųjų kontraceptikų, kurių sudėtyje yra etinilestradiolio ir levonorgestrelio, farmakokinetikos. Manoma, kad šio derinio kontraceptinis efektyvumas nepakenks bendram ruksolitinibo veikimui.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie Jakavi vartojimą nėštumo metu nėra.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad ruksolitiniui būdingas toksinis poveikis embrionui ir vaisiui. Su žiurkėmis ir triušiais atliktų tyrimų metu teratogeninio poveikio nenustatyta. Tačiau pasiektos vaistinio preparato ekspozicijos ribos, palyginus su ekspozicija vartojant didžiausią dozę žmonėms, buvo nedidelės, todėl šių tyrimų rezultatų klinikinė reikšmė ribota (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Laikantis atsargumo priemonių, Jakavi negalima vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingos moterys / Kontracepcija

Vaisingoms moterims gydymosi Jakavi metu reikia vartoti veiksmingas kontracepcijos priemones. Moteriai pastojus Jakavi vartojimo metu, kiekvienu atveju būtina įvertinti rizikos ir naudos santykį ir tiksliai paaiškinti apie galimą pavojų vaisiui (žr. 5.3 skyrių).

Žindymas

Jakavi negalima vartoti žindymo laikotarpiu (žr. 4.3 skyrių), todėl pradėjus gydymą Jakavi žindymą reikia nutraukti. Nežinoma, ar ruksolitino ir (arba) jo metabolitų išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems kūdikiams negalima atmesti. Turimi su gyvūnais atliktų tyrimų farmakodinamikos ir toksikologijos duomenys rodo, kad ruksolitino ir jo metabolitų išsiskiria į gyvūnų pieną (žr. 5.3 skyrių).

Vaisingumas

Duomenų apie ruksolitino poveikį žmonių vaisingumui nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai poveikio vaisingumui neparodė.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Jakavi nepasižymi raminamuoju poveikiu arba šis poveikis nereikšmingas. Tačiau tie pacientai, kurie pavartoję Jakavi jaučia galvos svaigimą, neturėtų vairuoti ar valdyti mechanizmų.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Mielofibroze sergantys pacientai

Dažniausios nepageidaujamos vaistinio preparato sukeltos reakcijos, apie kurias gauta pranešimų, buvo trombocitopenija ir anemija.

Nepageidaujami su vaistinio preparato vartojimu susiję kraujo sutrikimai (bet kurio sunkumo laipsnio pagal bendruosius nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijus [angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events - CTCAE*]) buvo šie: anemija (83,8 %), trombocitopenija (80,5 %) ir neutropenija (20,8 %).

Anemija, trombocitopenija ir neutropenija yra su vaistinio preparato doze susiję reiškiniai.

Dažniausios trys kitokios nei kraujo sutrikimai nepageidaujamos su vaistinio preparato vartojimu susijusios reakcijos buvo kraujosruvos (33,3 %), kitoks kraujavimas (įskaitant kraujavimą iš nosies, kraujavimą po procedūros ir hematuriją) (24,3 %) ir galvos svaigimas (21,9 %).

Dažniausi trys kitokie nei kraujo sutrikimai laboratorinių tyrimų pokyčiai, identifikuoti kaip nepageidaujamos reakcijos, buvo padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas (40,7 %), padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas (31,5 %) ir hipertrigliceridemija (25,2 %). III fazės klinikinių tyrimų metu MF sergantiems pacientams nepastebėta nei 3-iojo ar 4-ojo laipsnių pagal CTCAE kriterijus hipertrigliceridemijos ar padidėjusio aspartato aminotransferazės aktyvumo, nei 4-ojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus padidėjusio alanino aminotransferazės aktyvumo ar hipercholesterolemijos atvejų.

Vaistinio preparato vartojimą dėl nepageidaujamų reiškinių (nepriklausomai nuo priežastinio ryšio) nutraukė 30,0 % pacientų.

Tikraja policitemija sergantys pacientai

Dažniausios nepageidaujamos vaistinio preparato sukeltos reakcijos, apie kurias gauta pranešimų, buvo anemija ir padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas.

Nepageidaujami su vaistinio preparato vartojimu susiję kraujo sutrikimai (bet kurio sunkumo laipsnio pagal CTCAE kriterijus) buvo anemija (61,8 %), trombocitopenija (25,0 %) ir neutropenija (5,3 %). 3-iojo ar 4-ojo laipsnių pagal CTCAE kriterijus anemija ir trombocitopenija pasireiškė, atitinkamai, 2,9 % arba 2,6 % pacientų.

Dažniausios trys kitokios nei kraujo sutrikimai nepageidaujamos su vaistinio preparato vartojimu susijusios reakcijos buvo padidėjęs kūno svoris (20,3 %), galvos svaigimas (19,4 %) ir galvos skausmas (17,9 %).

Dažniausi trys kitokie nei kraujo sutrikimai laboratorinių tyrimų pokyčiai (bet kurio sunkumo laipsnio pagal CTCAE kriterijus), nustatyti kaip nepageidaujamos reakcijos, buvo padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas (45,3 %), padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas (42,6 %) ir hipercholesterolemija (34,7 %). Nebuvo pastebėta nė vieno 4-ojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus padidėjusio alanino aminotransferazės aktyvumo ar hipercholesterolemijos atvejo, tačiau nustatytas vienas 4-ojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus padidėjusio aspartato aminotransferazės aktyvumo atvejis.

Vaistinio preparato vartojimą dėl nepageidaujamų reiškinių (nepriklausomai nuo priežastinio ryšio) nutraukė 19,4 % pacientų.

Ūminė TpŠL

Dažniausios nepageidaujamos vaistinio preparato sukeltos reakcijos, apie kurias gauta pranešimų REACH2 tyrimo metu (suaugusiems pacientams ir paaugliams), buvo trombocitopenija, anemija, neutropenija, padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas ir padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas. Dažniausios nepageidaujamos vaistinio preparato sukeltos reakcijos, apie kurias gauta pranešimų apibendrinus visus vaikų tyrimų duomenis (paauglių REACH2 tyrimo metu bei vaikų REACH4 tyrimo metu) buvo anemija, neutropenija, padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas, hipercholesterolemija ir trombocitopenija.

Laboratorinių kraujo tyrimų pokyčiai, identifikuoti kaip nepageidaujamos reakcijos ir nustatyti REACH2 tyrimo metu (suaugusiems pacientams ir paaugliams) bei apibendrintais vaikų tyrimų (REACH2 ir REACH4) duomenimis, buvo trombocitopenija (atitinkamai 85,2 % ir 55,1 %), anemija (atitinkamai 75,0 % ir 70,8 %) bei neutropenija (atitinkamai 65,1 % ir 70,0 %). 3-iojo laipsnio anemija nustatyta 47,7 % pacientų REACH2 tyrimo metu ir 45,8 % pacientų apibendrintais vaikų tyrimų duomenimis. 3-iojo ar 4-ojo laipsnių trombocitopenija pasireiškė atitinkamai 31,3 % ir 47,7 % pacientų REACH2 tyrimo metu bei 14,6 % ir 22,4 % pacientų apibendrintais vaikų tyrimų duomenimis. 3-iojo ar 4-ojo laipsnių neutropenija pasireiškė atitinkamai 17,9 % ir 20,6 % pacientų REACH2 tyrimo metu bei 32,0 % ir 22,0 % pacientų apibendrintais vaikų tyrimų duomenimis.

Dažniausios kitokios nei kraujo sutrikimai nepageidaujamos reakcijos, nustatytos REACH2 tyrimo metu (suaugusiems pacientams ir paaugliams) bei apibendrintais vaikų tyrimų (REACH2 ir REACH4) duomenimis, buvo citomegaloviruso (CMV) sukelta infekcija (atitinkamai 32,3 % ir 31,4 %), sepsis (atitinkamai 25,4 % ir 9,8 %), šlapimo takų infekcijos (atitinkamai 17,9 % ir 9,8 %), hipertenzija (atitinkamai 13,4 % ir 17,6 %) bei pykinimas (atitinkamai 16,4 % ir 3,9 %).

Dažniausi kitokie nei kraujo sutrikimai laboratorinių tyrimų pokyčiai, identifikuoti kaip nepageidaujamos reakcijos REACH2 tyrimo metu (suaugusiems pacientams ir paaugliams) bei apibendrintais vaikų tyrimų (REACH2 ir REACH4) duomenimis, buvo padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas (atitinkamai 54,9 % ir 63,3 %), padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas (atitinkamai 52,3 % ir 50,0 %) bei hipercholesterolemija (atitinkamai 49,2 % ir 61,2 %). Daugelis šių atvejų buvo 1-ojo ar 2-ojo laipsnių, tačiau 3-iojo laipsnio padidėjusio alanino aminotransferazės aktyvumo atvejų buvo nustatyta 17,6 % pacientų REACH2 tyrimo metu bei 27,3 % pacientų apibendrintais vaikų tyrimų duomenimis.

Vaistinio preparato vartojimą dėl nepageidaujamų reiškinių (nepriklausomai nuo priežastinio ryšio) nutraukė 29,4 % pacientų REACH2 tyrimo metu bei 21,6 % pacientų apibendrintais vaikų tyrimų duomenimis.

Lėtinė TpŠL

Dažniausios nepageidaujamos vaistinio preparato sukeltos reakcijos, apie kurias gauta pranešimų REACH3 tyrimo metu (suaugusiems pacientams ir paaugliams), buvo anemija, hipercholesterolemija ir padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas. Dažniausios nepageidaujamos vaistinio preparato sukeltos reakcijos, apie kurias gauta pranešimų apibendrinus visus vaikų tyrimų duomenis (paauglių REACH3 tyrimo metu bei vaikų REACH5 tyrimo metu) buvo neutropenija, hipercholesterolemija ir padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas.

Laboratorinių kraujo tyrimų pokyčiai, identifikuoti kaip nepageidaujamos reakcijos ir nustatyti REACH3 tyrimo metu (suaugusiems pacientams ir paaugliams) bei apibendrintais vaikų tyrimų (REACH3 ir REACH5) duomenimis, buvo anemija (atitinkamai 68,6 % ir 49,1 %), neutropenija (36,2 % ir 59,3 %) bei trombocitopenija (atitinkamai 34,4 % ir 35,2 %). 3-iojo laipsnio anemija nustatyta 14,8 % pacientų REACH3 tyrimo metu ir 17,0 % pacientų apibendrintais vaikų tyrimų duomenimis. 3-iojo ar 4-ojo laipsnių neutropenija pasireiškė atitinkamai 9,5 % ir 6,7 % pacientų REACH3 tyrimo metu bei 17,3 % ir 11,1 % pacientų apibendrintais vaikų tyrimų duomenimis. 3-iojo ar 4-ojo laipsnių trombocitopenija pasireiškė atitinkamai 5,9 % ir 10,7 % suaugusių pacientų ir paauglių REACH3 tyrimo metu bei 7,7 % ir 11,1 % pacientų apibendrintais vaikų tyrimų duomenimis.

Dažniausios kitokios nei kraujo sutrikimai nepageidaujamos reakcijos, nustatytos REACH3 tyrimo metu (suaugusiems pacientams ir paaugliams) bei apibendrintais vaikų tyrimų (REACH3 ir REACH5) duomenimis, buvo hipertenzija (atitinkamai 15,0 % ir 14,5 %) bei galvos skausmas (atitinkamai 10,2 % ir 18,2 %).

Dažniausi kitokie nei kraujo sutrikimai laboratorinių tyrimų pokyčiai, identifikuoti kaip nepageidaujamos reakcijos REACH3 tyrimo metu (suaugusiems pacientams ir paaugliams) bei apibendrintais vaikų tyrimų (REACH3 ir REACH5) duomenimis, buvo hipercholesterolemija (atitinkamai 52,3 % ir 54,9 %), padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas (atitinkamai 52,2 % ir 45,5 %) bei padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas (atitinkamai 43,1 % ir 50,9 %). Daugelis šių atvejų buvo 1-ojo ar 2-ojo laipsnių, tačiau 3-iojo laipsnio laboratorinių tyrimų pokyčiai, nustatyti apibendrintais vaikų tyrimų duomenimis, buvo padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas (14,9 %) ir padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas (11,5 %).

Vaistinio preparato vartojimą dėl nepageidaujamų reiškinių (nepriklausomai nuo priežastinio ryšio) nutraukė 18,1 % pacientų REACH3 tyrimo metu bei 14,5 % pacientų apibendrintais vaikų tyrimų duomenimis.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Jakavi saugumas MF sergantiems pacientams buvo įvertintas analizuojant ilgalaikio vartojimo stebėjimo duomenis, gautus iš dviejų III fazės tyrimų (COMFORT-I ir COMFORT-II), įskaitant pacientų, kuriems nuo pat pradžių atsitiktine tvarka buvo paskirta ruksolitinibo (n = 301) arba kurie ruksolitinibo pradėjo vartoti perėję iš kontrolinio gydymo grupės (n = 156), duomenis.

Nepageidaujamų su vaistinio preparato vartojimu susijusių reakcijų pasireiškimo dažnio kategorija MF sergantiems pacientams pagrįsta duomenimis, kai vaistinio preparato ekspozicijos mediana buvo 30,5 mėnesio (intervalas nuo 0,3 iki 68,1 mėnesio).

Jakavi saugumas TP sergantiems pacientams buvo įvertintas analizuojant ilgalaikio vartojimo stebėjimo duomenis, gautus iš dviejų III fazės tyrimų (RESPONSE, RESPONSE 2), įskaitant pacientų, kuriems nuo pat pradžių atsitiktine tvarka buvo paskirta ruksolitinibo (n = 184) arba kurie ruksolitinibo pradėjo vartoti perėję iš kontrolinio gydymo grupės (n = 156), duomenis.

Nepageidaujamų su vaistinio preparato vartojimu susijusių reakcijų pasireiškimo dažnio kategorija TP sergantiems pacientams pagrįsta duomenimis, kai vaistinio preparato ekspozicijos mediana buvo 41,7 mėnesio (intervalas nuo 0,03 iki 59,7 mėnesio).

Jakavi saugumas ūmine TpŠL sergantiems pacientams buvo įvertintas atlikus III fazės tyrimą REACH2 ir II fazės tyrimą REACH4. Į REACH2 tyrimą buvo įtraukti 201 paciento duomenys; šie pacientai buvo ≥ 12 metų ir iš pradžių atsitiktine tvarka buvo priskirti vartoti Jakavi (n = 152) arba pradėjo vartoti Jakavi perėję iš geriausią prieinamą gydymą (GPG) gavusiųjų grupės (n = 49). Nepageidaujamų su vaistinio preparato vartojimu susijusių reakcijų pasireiškimo dažnio kategorija pagrįsta duomenimis, kai vaistinio preparato ekspozicijos mediana buvo 8,9 savaitės (intervalas nuo 0,3 iki 66,1 savaitės). Apibendrintais ≥ 2 metų vaikų tyrimų duomenimis (6 pacientų iš REACH2 tyrimo bei 45 pacientų iš REACH4 tyrimo), vaistinio preparato ekspozicijos mediana buvo 16,7 savaitės (intervalas nuo 1,1 iki 48,9 savaitės).

Jakavi saugumas lėtine TpŠL sergantiems pacientams buvo įvertintas atlikus III fazės tyrimą REACH3 ir II fazės tyrimą REACH5. Į REACH3 tyrimą buvo įtraukti 226 pacientų duomenys; šie pacientai buvo ≥ 12 metų ir iš pradžių atsitiktine tvarka buvo priskirti vartoti Jakavi (n = 165) arba pradėjo vartoti Jakavi perėję iš GPG grupės (n = 61). Nepageidaujamų su vaistinio preparato vartojimu susijusių reakcijų pasireiškimo dažnio kategorija pagrįsta duomenimis, kai vaistinio preparato ekspozicijos mediana buvo 41,4 savaitės (intervalas nuo 0,7 iki 127,3 savaitės). Apibendrintais ≥ 2 metų vaikų tyrimų duomenimis (10 pacientų iš REACH3 tyrimo bei 45 pacientų iš REACH5 tyrimo), vaistinio preparato ekspozicijos mediana buvo 57,1 savaitės (intervalas nuo 2,1 iki 155,4 savaitės).

Klinikinių tyrimų metu pastebėtų nepageidaujamų vaistinio preparato sukeltų reakcijų sunkumas buvo vertinamas remiantis CTCAE kriterijais (kurie sunkumą apibūdina taip: 1-ojo laipsnio = nesunkus, 2-ojo laipsnio = vidutinio sunkumo, 3-iojo laipsnio = sunkus, 4-ojo laipsnio = lemiantis pavojų gyvybei ar negalią ir 5-ojo laipsnio = lemiantis mirtį).

Klinikinių tyrimų metu pastebėtos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios MF ir TP sergantiems pacientams išvardytos 6 lentelėje, o pasireiškusios ūmine ar lėtine TpŠL sergantiems pacientams išvardytos 7 lentelėje pagal MedDRA klasifikacijos organų sistemų klases. Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal jų pasireiškimo dažnį, pirmiausia nurodant dažniausias. Be to, kiekvienos nepageidaujamos reakcijos pasireiškimo dažnis įvardytas naudojant tokius nepageidaujamo poveikio apibūdinimus: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); labai retas ($< 1/10\ 000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

6 lentelė III fazės tyrimų metu pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų dažnių kategorijos MF ir TP sergantiems pacientams

Nepageidaujama reakcija	Dažnio kategorija MF sergantiems pacientams	Dažnio kategorija TP sergantiems pacientams
Infekcijos ir infestacijos		
Šlapimo takų infekcijos ^d	Labai dažnas	Labai dažnas
<i>Herpes zoster</i> infekcija ^d	Labai dažnas	Labai dažnas
Pneumonija	Labai dažnas	Dažnas
Sepsis	Dažnas	Nedažnas
Tuberkuliozė	Nedažnas	Dažnis nežinomas ^e
HBV reaktyvacija	Dažnis nežinomas ^e	Nedažnas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai^{a,d}		
Anemija ^a		
4-ojo laipsnio pagal CTCAE ^c kriterijus (< 6,5 g/dl)	Labai dažnas	Nedažnas
3-iojo laipsnio pagal CTCAE ^c kriterijus (< 8,0 – 6,5 g/dl)	Labai dažnas	Dažnas
Bet kokio laipsnio pagal CTCAE ^c kriterijus	Labai dažnas	Labai dažnas
Trombocitopenija ^a		
4-ojo laipsnio pagal CTCAE ^c kriterijus (< 25 000/mm ³)	Dažnas	Nedažnas
3-iojo laipsnio pagal CTCAE ^c kriterijus (50 000 – 25 000/mm ³)	Labai dažnas	Dažnas
Bet kokio laipsnio pagal CTCAE ^c kriterijus	Labai dažnas	Labai dažnas
Neutropenija ^a		
4-ojo laipsnio pagal CTCAE ^c kriterijus (< 500/mm ³)	Dažnas	Nedažnas
3-iojo laipsnio pagal CTCAE ^c kriterijus (< 1 000 – 500/mm ³)	Dažnas	Nedažnas
Bet kokio laipsnio pagal CTCAE ^c kriterijus	Labai dažnas	Dažnas
Pancitopenija ^{a,b}	Dažnas	Dažnas
Kraujavimas (bet koks kraujavimas, įskaitant intrakranijinį ir iš virškinimo trakto, kraujosruvas ir kitokį kraujavimą)	Labai dažnas	Labai dažnas
Kraujosruvos	Labai dažnas	Labai dažnas
Kraujavimas iš virškinimo trakto	Labai dažnas	Dažnas
Intrakranijinis kraujavimas	Dažnas	Nedažnas
Kitoks kraujavimas (įskaitant iš nosies, po procedūrų ir hematuriją)	Labai dažnas	Labai dažnas

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		
Hipercholesterolemija ^a Bet kokio laipsnio pagal CTCAE ^c kriterijus	Labai dažnas	Labai dažnas
Hipertrigliceridemija ^a Bet kokio laipsnio pagal CTCAE ^c kriterijus	Labai dažnas	Labai dažnas
Padidėjęs kūno svoris	Labai dažnas	Labai dažnas
Nervų sistemos sutrikimai		
Galvos svaigimas	Labai dažnas	Labai dažnas
Galvos skausmas	Labai dažnas	Labai dažnas
Virškinimo trakto sutrikimai		
Padidėjęs lipazės aktyvumas, bet kokio laipsnio pagal CTCAE ^c kriterijus	Labai dažnas	Labai dažnas
Vidurių užkietėjimas	Labai dažnas	Labai dažnas
Pilvo pūtimas	Dažnas	Dažnas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		
Padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas ^a		
3-iojo laipsnio pagal CTCAE ^c kriterijus (> 5x – 20 x VNR)	Dažnas	Dažnas
Bet kokio laipsnio pagal CTCAE ^c kriterijus	Labai dažnas	Labai dažnas
Padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas ^a		
Bet kokio laipsnio pagal CTCAE ^c kriterijus	Labai dažnas	Labai dažnas
Kraujagyslių sutrikimai		
Hipertenzija	Labai dažnas	Labai dažnas
^a Dažnis pagrįstas naujai pasireiškusiais laboratorinių tyrimų pokyčiais ar pablogėjusiais laboratoriniais rodikliais, lyginant su pradinėmis reikšmėmis. ^b Pancitopenija apibrėžiama kaip hemoglobino koncentracija < 100 g/l, trombocitų skaičius < 100x10 ⁹ /l ir neutrofilų skaičius < 1,5x10 ⁹ /l (arba mažas 2-ojo laipsnio leukocitų skaičius, jei trūksta neutrofilų įvertinimo), tuo pačiu metu atliekant tos pačios laboratorijos vertinimą. ^c Bendrieji nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijai (angl. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE</i>), versija 3.0: 1-ojo laipsnio = nesunkus, 2-ojo laipsnio = vidutinio sunkumo, 3-iojo laipsnio = sunkus ir 4-ojo laipsnio = lemiantis pavojų gyvybei. ^d Šios vaistinio preparato sukeltos nepageidaujamos reakcijos aprašytos toliau tekste. ^e Duomenys apie nepageidaujamąs reakcijas gauti po vaistinio preparato pateikimo į rinką.		

Nutraukus vaistinio preparato vartojimą, MF sergantiems pacientams vėl gali pasireikšti MF simptomų, pavyzdžiui, nuovargis, kaulų skausmas, karščiavimas, niežulys, prakaitavimas naktimis, simptomus sukelianti splenomegalija ir sumažėjęs kūno svoris. Klinikinių tyrimų su MF sergančiais pacientais metu bendrasis MF simptomų įvertinimo balas laipsniškai sugrįžo iki pradinių reikšmių per 7 dienas nuo vaistinio preparato vartojimo nutraukimo (žr. 4.4 skyrių).

**7 lentelė Klinikinių tyrimų metu pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų dažnių kategorijos
TpŠL sergantiems pacientams**

	Ūminė TpŠL (REACH2)	Ūminė TpŠL (apibendrinti vaikų duomenys)	Lėtinė TpŠL (REACH3)	Lėtinė TpŠL (apibendrinti vaikų duomenys)
Nepageidaujama reakcija	Dažnio kategorija	Dažnio kategorija	Dažnio kategorija	Dažnio kategorija
Infekcijos ir infestacijos				
CMV infekcijos	Labai dažnas	Labai dažnas	Dažnas	Dažnas
≥ 3-iojo laipsnio pagal CTCAE ³ kriterijus	Labai dažnas	Dažnas	Dažnas	Netaikoma ⁵
Sepsis	Labai dažnas	Dažnas	– ⁶	– ⁶
≥ 3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus ⁴	Labai dažnas	Dažnas	– ⁶	– ⁶
Šlapimo takų infekcijos	Labai dažnas	Dažnas	Dažnas	Dažnas
≥ 3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	Dažnas	Dažnas	Dažnas	Dažnas
BK viruso infekcijos	– ⁶	– ⁶	Dažnas	Dažnas
≥ 3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	– ⁶	– ⁶	Nedažnas	Netaikoma ⁵
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai				
Trombocitopenija ¹	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	Labai dažnas	Labai dažnas	Dažnas	Dažnas
4-ojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Anemija ¹	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Neutropenija ¹	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	Labai dažnas	Labai dažnas	Dažnas	Labai dažnas
4-ojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	Labai dažnas	Labai dažnas	Dažnas	Labai dažnas
Pancitopenija ^{1,2}	Labai dažnas	Labai dažnas	– ⁶	– ⁶
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai				
Hipercholesterolemija ¹	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	Dažnas	Netaikoma ⁵	Dažnas	Dažnas
4-ojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	Dažnas	Netaikoma ⁵	Nedažnas	Dažnas
Padidėjęs kūno svoris	– ⁶	– ⁶	Dažnas	Dažnas
≥ 3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	– ⁶	– ⁶	Netaikoma ⁵	Dažnas
Nervų sistemos sutrikimai				
Galvos skausmas	Dažnas	Dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
≥ 3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	Nedažnas	Netaikoma ⁵	Dažnas	Dažnas
Kraujagyslių sutrikimai				
Hipertenzija	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
≥ 3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	Dažnas	Labai dažnas	Dažnas	Dažnas

Virškinimo trakto sutrikimai				
Padidėjęs lipazės aktyvumas ¹	– ⁶	– ⁶	Labai dažnas	Labai dažnas
3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	– ⁶	– ⁶	Dažnas	Dažnas
4-ojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	– ⁶	– ⁶	Nedažnas	Dažnas
Padidėjęs amilazės aktyvumas ¹	– ⁶	– ⁶	Labai dažnas	Labai dažnas
3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	– ⁶	– ⁶	Dažnas	Dažnas
4-ojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	– ⁶	– ⁶	Dažnas	Netaikoma ⁵
Pykinimas	Labai dažnas	Dažnas	– ⁶	– ⁶
≥ 3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	Nedažnas	Netaikoma ⁵	– ⁶	– ⁶
Vidurių užkietėjimas	– ⁶	– ⁶	Dažnas	Dažnas
≥ 3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	– ⁶	– ⁶	Netaikoma ⁵	Netaikoma ⁵
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai				
Padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas ¹	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	Labai dažnas	Labai dažnas	Dažnas	Labai dažnas
4-ojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	Dažnas	Netaikoma ⁵	Nedažnas	Dažnas
Padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas ¹	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	Dažnas	Dažnas	Dažnas	Labai dažnas
4-ojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	Netaikoma ⁵	Netaikoma ⁵	Nedažnas	Netaikoma ⁵
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai				
Padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje ¹	– ⁶	– ⁶	Labai dažnas	Labai dažnas
3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	– ⁶	– ⁶	Dažnas	Netaikoma ⁵
4-ojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	– ⁶	– ⁶	Dažnas	Netaikoma ⁵
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai				
Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje ¹	– ⁶	– ⁶	Labai dažnas	Dažnas
3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	– ⁶	– ⁶	Dažnas	Netaikoma ⁵
4-ojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	– ⁶	– ⁶	Netaikoma ⁵	Netaikoma ⁵
¹ Dažnis pagrįstas naujai pasireiškusiais laboratorinių tyrimų pokyčiais ar pablogėjusiais laboratoriniais rodikliais, lyginant su pradinėmis reikšmėmis. ² Pancitopenija apibrėžiama kaip hemoglobino koncentracija < 100 g/l, trombocitų skaičius < 100x10 ⁹ /l ir neutrofilų skaičius < 1,5x10 ⁹ /l (arba mažas 2-ojo laipsnio leukocitų skaičius, jei trūksta neutrofilų įvertinimo), tuo pačiu metu atliekant tos pačios laboratorijos vertinimą. CTCAE versija 4.03. ³ ⁴ ≥ 3-iojo laipsnio sepsis apima 20 (10 %) 5-ojo laipsnio atvejų REACH2 tyrimo metu. Apibendrintais vaikų tyrimų duomenimis, 5-ojo laipsnio atvejų nebuvo nustatyta. ⁵ Netaikoma: nenustatyta nė vieno atvejo. ⁶ „–“: nepageidaujama reakcija nebuvo nustatyta vaistinio preparato skiriant šiai indikacijai.				

Atskirų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Anemija

III fazės klinikinių tyrimų su MF sergančiais pacientais metu nustatyta, kad laiko iki pirmojo anemijos (2-ojo ar didesnio sunkumo laipsnio pagal CTCAE klasifikaciją) pasireiškimo mediana buvo 1,5 mėnesio. Vienas pacientas (0,3 %) nutraukė vaistinio preparato vartojimą dėl pasireiškusios anemijos.

Ruksolitinibo vartojusiems pacientams hemoglobino koncentracija vidutiniškai sumažėjo maždaug 10 g/litre nuo pradinių reikšmių ir būdavo mažiausias po 8-12 savaičių nuo vaistinio preparato vartojimo pradžios. Vėliau hemoglobino koncentracija laipsniškai atsistatydavo ir nusistovėdavo, tačiau būdavo maždaug 5 g/litre mažesnis nei pradinės reikšmės. Toks hemoglobino koncentracijos kitimo pobūdis buvo stebėtas pacientams nepriklausomai nuo to, ar jiems gydymo metu buvo perpiltas kraujas.

Atsitiktinių imčių, placebo kontroliuoto klinikinio tyrimo COMFORT-I su MF sergančiais pacientais metu 60,6 % Jakavi vartojusių pacientų ir 37,7 % vartojusiųjų placebo buvo skirtos eritrocitų masės transfuzijos (atsitiktiniu būdu skirtu gydymo laikotarpiu). COMFORT-II tyrimo metu eritrocitų masės transfuzijų skyrimo dažnis buvo 53,4 % Jakavi vartojusių pacientų grupėje ir 41,1 % geriausią prieinamą gydymą gavusiųjų grupėje.

Pagrindinių tyrimų atsitiktinių imčių laikotarpio duomenimis, TP sergantiems pacientams anemija pasireiškė rečiau nei sergantiesiems MF (40,8 % lyginant su 82,4 %). TP sergančiųjų populiacijoje 3-iojo ir 4-ojo laipsnių pagal CTCAE kriterijus reiškinių nustatyta 2,7 % pacientų, o tuo tarpu jų dažnis MF sergantiems pacientams buvo 42,56 %.

III fazės klinikinių tyrimų su ūmine (REACH2 tyrimo) ir lėtine (REACH3 tyrimo) TpŠL sergančiais pacientais metu nustatyta, kad anemijos (visų laipsnių) atvejų pasireiškė atitinkamai 75,0 % ir 68,6 % pacientų, o 3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus anemija pasireiškė atitinkamai 47,7 % ir 14,8 % pacientų. Ūmine ir lėtine TpŠL sergantiems vaikams anemijos (visų laipsnių) atvejų pasireiškė atitinkamai 70,8 % ir 49,1 % pacientų, o 3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus anemija pasireiškė atitinkamai 45,8 % ir 17,0 % pacientų.

Trombocitopenija

III fazės klinikinių tyrimų su sergančiais MF metu pacientams, kuriems pasireiškė 3-iojo ar 4-ojo sunkumo laipsnių trombocitopenija, laiko iki šio reiškinio pasireiškimo mediana buvo maždaug 8 savaitės. Trombocitopenija paprastai buvo grįžtama, sumažinus dozę ar laikinai nutraukus vaistinio preparato vartojimą. Laiko iki trombocitų skaičiaus atsistatymo virš 50 000/mm³ mediana buvo 14 dienų. Atsitiktinių imčių tyrimo laikotarpiu trombocitų masės transfuzijos buvo skirtos 4,7 % ruksolitinibo vartojusių pacientų ir 4,0 % palyginamųjų grupių pacientų. Dėl pasireiškusios trombocitopenijos vaistinių preparatų vartojimą nutraukė 0,7 % ruksolitinibo vartojusių pacientų ir 0,9 % palyginamųjų grupių pacientų. Pacientams, kuriems prieš pradedant vartoti ruksolitinibo trombocitų skaičius buvo nuo 100 000/mm³ iki 200 000/mm³, nustatytas didesnis 3-iojo ar 4-ojo sunkumo laipsnių trombocitopenijos pasireiškimo dažnis, lyginant su tais pacientais, kuriems trombocitų skaičius buvo > 200 000/mm³ (64,2 % lyginant su 38,5 %).

Pagrindinių tyrimų atsitiktinių imčių laikotarpio duomenimis, pacientų dalis, kuriems pasireiškė trombocitopenija, TP sergančiųjų grupėje buvo mažesnė (16,8 %) lyginant su sergančiais MF (69,8 %). Sunkios (t. y., 3-iojo ir 4-ojo laipsnių pagal CTCAE kriterijus) trombocitopenijos atvejų dažnis buvo mažesnis TP sergančiųjų grupėje (2,7 %) nei sergantiesiems MF (11,6 %).

III fazės tyrimo (REACH2) su ūmine TpŠL sergančiais pacientais metu nustatyta, kad 3-iojo ir 4-ojo laipsnių trombocitopenija pasireiškė atitinkamai 31,3 % ir 47,7 % pacientų. III fazės tyrimo (REACH3) su lėtine TpŠL sergančiais pacientais metu nustatyta, kad 3-iojo ir 4-ojo laipsnių trombocitopenijos atvejų pasireiškė rečiau (5,9 % ir 10,7 %) nei ūmine TpŠL sergantiems pacientams. 3-iojo ir 4-ojo laipsnių trombocitopenijos atvejų pasireiškimo dažnis (atitinkamai 14,6 % ir 22,4 %) ūmine TpŠL sergantiems vaikams buvo mažesnis nei nustatytasis REACH2 tyrimo metu. Lėtine TpŠL sergantiems vaikams 3-iojo ir 4-ojo laipsnių trombocitopenijos atvejų pasireiškė rečiau (7,7 % ir 11,1 %) nei ūmine TpŠL sergantiems vaikams.

Neutropenija

III fazės klinikinių tyrimų su sergančiais MF metu pacientams, kuriems pasireiškė 3-iojo ar 4-ojo sunkumo laipsnių neutropenija, laiko iki šio reiškinio pasireiškimo mediana buvo 12 savaičių. Atsitiktinių imčių tyrimo laikotarpiu dėl pasireiškusios neutropenijos vaistinio preparato vartojimą laikinai nutraukti ar sumažinti dozę reikėjo 1,0 % pacientų, o 0,3 % pacientų dėl neutropenijos vaistinio preparato vartojimą nutraukė visam laikui.

Šių III fazės tyrimų su TP sergančiais pacientais atsitiktinių imčių laikotarpio duomenimis, neutropenija pasireiškė 1,6 % pacientų, kurie vartojo ruksolitinibo, lyginant su 7 % pacientų palyginamųjų vaistinių preparatų vartojusiųjų grupėse. Ruksolitinibo vartojusiųjų grupėje vienam pacientui nustatyta 4-ojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus neutropenija. Tęstinio stebėjimo laikotarpio metu pacientų, kuriems buvo skiriama ruksolitinibo, grupėje 2 pacientams buvo nustatyta 4-ojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus neutropenija.

III fazės tyrimo (REACH2) su ūmine TpŠL sergančiais pacientais metu nustatyta, kad 3-iojo ir 4-ojo laipsnių neutropenija pasireiškė atitinkamai 17,9 % ir 20,6 % pacientų. III fazės tyrimo (REACH3) su lėtine TpŠL sergančiais pacientais metu nustatyta, kad 3-iojo ir 4-ojo laipsnių neutropenijos atvejų pasireiškė rečiau (9,5 % ir 6,7 %) nei ūmine TpŠL sergantiems pacientams. Vaikams 3-iojo ir 4-ojo laipsnių neutropenijos atvejų pasireiškimo dažnis buvo atitinkamai 32,0 % ir 22,0 % (sergantiems ūmine TpŠL) bei 17,3 % ir 11,1 % (sergantiems lėtine TpŠL).

Kraujavimas

III fazės pagrindinių klinikinių tyrimų su sergančiais MF metu kraujavimo reiškinių (įskaitant intrakranijinį ir iš virškinimo trakto, kraujosruvas ir kitokį kraujavimą) pasireiškė 32,6 % ruksolitinibo vartojusių pacientų ir 23,2 % palyginamųjų grupių (placebo ar geriausio prieinamo gydymo grupės) pacientų. 3-4-ojo sunkumo laipsnių kraujavimo reiškinių pasireiškimo dažnis buvo panašus tiek ruksolitinibo, tiek palyginamųjų vaistinių preparatų vartojusiųjų grupėse (4,7 % lyginant su 3,1 %). Daugumai pacientų, kuriems tiriamųjų vaistinių preparatų vartojimo metu pasireiškė su kraujavimu susijusių reiškinių, nurodė, kad tai buvo kraujosruvos (65,3 %). Kraujosruvų dažniau pasireiškė ruksolitinibo vartojusiems pacientams, lyginant su palyginamųjų grupių pacientais (21,3 % lyginant su 11,6 %). Intrakranijinių kraujavimo atvejų pasireiškė 1 % ruksolitinibo vartojusių pacientų ir 0,9 % vartojusiųjų palyginamųjų vaistinių preparatų. Kraujavimo iš virškinimo trakto atvejų pasireiškė 5,0 % ruksolitinibo vartojusių pacientų, lyginant su 3,1 % vartojusiųjų palyginamųjų vaistinių preparatų. Kitokių kraujavimo atvejų (pvz., įskaitant kraujavimą iš nosies, po procedūrų ir hematuriją) pasireiškė 13,3 % ruksolitinibo vartojusių pacientų ir 10,3 % vartojusiųjų palyginamųjų vaistinių preparatų.

III fazės klinikinių tyrimų su MF sergančiais pacientais ilgalaikio vartojimo stebėjimo laikotarpio duomenimis, kumuliacinis kraujavimo atvejų dažnis didėjo proporcingai ilgėjant stebėjimo laikotarpiui. Kraujosruvos buvo dažniausiai nustatyti kraujavimo atvejai (33,3 %). Intrakranijinių kraujavimo atvejų ir kraujavimo iš virškinimo trakto atvejų buvo nustatyta atitinkamai 1,3 % ir 10,1 % pacientų.

Lyginamojo laikotarpio III fazės tyrimų metu TP sergantiems pacientams kraujavimo reiškinių (įskaitant intrakranijinį ir iš virškinimo trakto, kraujosruvas ir kitokį kraujavimą) pasireiškė 16,8 % ruksolitino vartojusių pacientų, 15,3 % geriausią prieinamą gydymą (GPG) gavusių pacientų RESPONSE tyrimo metu ir 12,0 % geriausią prieinamą gydymą gavusių pacientų RESPONSE 2 tyrimo metu. Kraujosruvos nustatytos 10,3 % ruksolitino vartojusių pacientų, 8,1 % geriausią prieinamą gydymą gavusių pacientų RESPONSE tyrimo metu ir 2,7 % geriausią prieinamą gydymą gavusių pacientų RESPONSE 2 tyrimo metu. Ruksolitino vartojusiems pacientams nepasireiškė nė vieno intrakranijinio kraujavimo ar kraujavimo iš virškinimo trakto atvejo. Vienam ruksolitino vartojusiam pacientui pasireiškė 3-iojo laipsnio kraujavimo atvejis (kraujavimas po procedūros); nenustatyta nė vieno 4-ojo laipsnio kraujavimo atvejo. Kitų kraujavimo atvejų (pvz., įskaitant kraujavimą iš nosies, po procedūrų ir iš dantų) pasireiškė 8,7 % ruksolitino vartojusių pacientų, 6,3 % geriausią prieinamą gydymą gavusių pacientų RESPONSE tyrimo metu ir 6,7 % geriausią prieinamą gydymą gavusių pacientų RESPONSE 2 tyrimo metu.

III fazės tyrimų su TP sergančiais pacientais ilgalaikio vartojimo stebėjimo laikotarpio duomenimis, kumuliacinis kraujavimo atvejų dažnis didėjo proporcingai ilgėjant stebėjimo laikotarpiui. Kraujosruvos buvo dažniausiai nustatyti kraujavimo atvejai (17,4 %). Intrakranijinių kraujavimo atvejų ir kraujavimo iš virškinimo trakto atvejų buvo nustatyta atitinkamai 0,3 % ir 3,5 % pacientų.

Lyginamojo laikotarpio III fazės tyrimo (REACH2) metu ūmine TpŠL sergantiems pacientams kraujavimo reiškinių pasireiškė atitinkamai 25,0 % ir 22,0 % ruksolitino vartojusių pacientų ir GPG grupės pacientų. Kraujavimo reiškinių pobūdis tiriamosiose grupėse iš esmės buvo panašus: kraujosruvų atvejų nustatyta 5,9 % ruksolitino vartojusių pacientų ir 6,7 % GPG gavusių pacientų, kraujavimo iš virškinimo trakto atvejų nustatyta atitinkamai 9,2 % ir 6,7 % pacientų, kitų kraujavimo atvejų nustatyta atitinkamai 13,2 % ir 10,7 % pacientų. Intrakranijinio kraujavimo atvejų buvo nustatyta 0,7 % GPG gavusių pacientų ir nė vienam ruksolitino vartojusiam pacientui. Vaikams kraujavimo reiškinių pasireiškimo dažnis buvo 23,5 %. ≥ 5 % dažniu pacientams nustatyti reiškiniai buvo hemoraginis cistitas ir kraujavimas iš nosies (kiekvieno dažnis po 5,9 %). Intrakranijinio kraujavimo atvejų vaikams nebuvo nustatyta.

Lyginamojo laikotarpio III fazės tyrimo (REACH3) metu lėtine TpŠL sergantiems pacientams kraujavimo reiškinių pasireiškė atitinkamai 11,5 % ir 14,6 % ruksolitino vartojusių pacientų ir GPG gavusių pacientų. Kraujavimo reiškinių pobūdis tiriamosiose grupėse iš esmės buvo panašus: kraujosruvų atvejų nustatyta 4,2 % ruksolitino vartojusių pacientų ir 2,5 % GPG gavusių pacientų, kraujavimo iš virškinimo trakto atvejų nustatyta atitinkamai 1,2 % ir 3,2 % pacientų, kitų kraujavimo atvejų nustatyta atitinkamai 6,7 % ir 10,1 % pacientų. Vaikams kraujavimo reiškinių pasireiškimo dažnis buvo 9,1 %. Pasireiškę reiškiniai buvo kraujavimas iš nosies, kraujavimas iš tiesiosios žarnos, hematoma, kraujavimas po procedūros ir kraujavimas po oda (kiekvieno dažnis po 1,8 %). Lėtine TpŠL sergantiems pacientams nebuvo nustatyta nė vieno intrakranijinio kraujavimo atvejo.

Infekcijos

III fazės pagrindinių klinikinių tyrimų su sergančiais MF metu 3-iojo ar 4-ojo sunkumo laipsnių šlapimo takų infekcijų pasireiškė 1,0 % pacientų, *Herpes zoster* infekcijos atvejų – 4,3 %, o tuberkuliozės – 1,0 % pacientų. III fazės klinikinių tyrimų metu gauta pranešimų, kad sepsis pasireiškė 3,0 % pacientų. Pratęsto stebėjimo laikotarpio duomenys pacientų, gydytų ruksolitinu, nepatvirtino tendencijos sepsio dažnio didėjimui per tam tikrą laiką.

Šių III fazės tyrimų su TP sergančiais pacientais atsitiktinių imčių laikotarpio duomenimis, nustatytas vienas (0,5 %) 3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus šlapimo takų infekcijos atvejis ir nė vieno 4-ojo laipsnio tokio sutrikimo atvejo. *Herpes zoster* infekcijos pasireiškimo dažnis buvo panašus TP sergantiems pacientams (4,3 %) ir sergantiesiems MF (4,0 %). TP sergančiųjų tarpe nustatytas vienas 3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus poherpetinės neuralgijos atvejis. Pneumonijos atvejų nustatyta 0,5 % pacientų, kurie vartojo ruksolitino, lyginant su 1,6 % pacientų palyginamųjų vaistinių preparatų vartojusiųjų grupėse. Nė vienam pacientui ruksolitino vartojusiųjų grupėje nebuvo nustatyta sepsio ar tuberkuliozės.

III fazės tyrimų su TP sergančiais pacientais ilgalaikio vartojimo stebėjimo laikotarpio duomenimis, dažnai nustatytos infekcijos buvo šlapimo takų infekcija (11,8 %), *herpes zoster* infekcija (14,7 %) ir pneumonija (7,1 %). Sepsio atvejų nustatyta 0,6 % pacientų. Nė vienam pacientui ilgalaikio vartojimo stebėjimo laikotarpiu nebuvo nustatyta tuberkuliozės.

Lyginamojo laikotarpio III fazės tyrimo (REACH2) metu ūmine TpŠL sergantiems pacientams šlapimo takų infekcijų pasireiškė 9,9 % ($\geq$ 3-iojo laipsnio – 3,3 %) ruksolitinibo vartojusių pacientų, lyginant su 10,7 % ($\geq$ 3-iojo laipsnio – 6,0 %) pacientų GPG grupėje. CMV infekcijų nustatyta 28,3 % ($\geq$ 3-iojo laipsnio – 9,3 %) ruksolitinibo vartojusių pacientų, lyginant su 24,0 % ($\geq$ 3-iojo laipsnio – 10,0 %) pacientų GPG grupėje. Sepsio atvejų nustatyta 12,5 % ($\geq$ 3-iojo laipsnio – 11,1 %) ruksolitinibo vartojusių pacientų, lyginant su 8,7 % ($\geq$ 3-iojo laipsnio – 6,0 %) pacientų GPG grupėje. BK viruso infekcijos atvejų nustatyta tik ruksolitinibo vartojusių grupėje 3 pacientams, iš kurių vienas atvejis buvo 3-iojo laipsnio. Tyrimo *tęstinio stebėjimo laikotarpiu* ruksolitinibo vartojusiems pacientams šlapimo takų infekcijų atvejų nustatyta 17,9 % ($\geq$ 3-iojo laipsnio – 6,5 %) pacientų, o CMV infekcijų atvejų nustatyta 32,3 % ($\geq$ 3-iojo laipsnio – 11,4 %) pacientų. Tik keliems pacientams buvo nustatyta CMV infekcija su vidaus organų pažeida; bet kurio sunkumo laipsnio CMV kolitas, CMV enteritas ir CMV sukelta virškinimo trakto infekcija buvo nustatyti atitinkamai keturiems, dviem ir vienam pacientui. Sepsio atvejų, įskaitant bet kurio sunkumo laipsnio septinį šoką, nustatyta 25,4 % ($\geq$ 3-iojo laipsnio – 21,9 %) pacientų. Ūmine TpŠL sergantiems vaikams šlapimo takų infekcijų ir sepsio atvejų nustatyta rečiau (kiekvieno dažnis po 9,8 %) nei suaugusiems pacientams ir paaugliams. CMV infekcijų buvo nustatyta 31,4 % vaikų (3-iojo laipsnio atvejų dažnis buvo 5,9 %).

Lyginamojo laikotarpio III fazės tyrimo (REACH3) metu lėtine TpŠL sergantiems pacientams šlapimo takų infekcijų pasireiškė 8,5 % ($\geq$ 3-iojo laipsnio – 1,2 %) ruksolitinibo vartojusių pacientų, lyginant su 6,3 % ($\geq$ 3-iojo laipsnio – 1,3 %) pacientų GPG grupėje. BK viruso infekcijos atvejų nustatyta 5,5 % ($\geq$ 3-iojo laipsnio – 0,6 %) ruksolitinibo vartojusių pacientų, lyginant su 1,3 % pacientų GPG grupėje. CMV infekcijų atvejų nustatyta 9,1 % ($\geq$ 3-iojo laipsnio – 1,8 %) ruksolitinibo vartojusių pacientų, lyginant su 10,8 % ($\geq$ 3-iojo laipsnio – 1,9 %) pacientų GPG grupėje. Sepsio atvejų nustatyta 2,4 % ($\geq$ 3-iojo laipsnio – 2,4 %) ruksolitinibo vartojusių pacientų, lyginant su 6,3 % ($\geq$ 3-iojo laipsnio – 5,7 %) pacientų GPG grupėje. Tyrimo *tęstinio stebėjimo laikotarpiu* ruksolitinibo vartojusiems pacientams šlapimo takų infekcijų atvejų ir BK viruso infekcijų atvejų nustatyta atitinkamai 9,3 % ($\geq$ 3-iojo laipsnio – 1,3 %) ir 4,9 % ($\geq$ 3-iojo laipsnio – 0,4 %) pacientų. CMV infekcijų ir sepsio atvejų nustatyta atitinkamai 8,8 % ($\geq$ 3-iojo laipsnio – 1,3 %) ir 3,5 % ($\geq$ 3-iojo laipsnio – 3,5 %) pacientų. Lėtine TpŠL sergantiems vaikams šlapimo takų infekcijų atvejų nustatyta 5,5 % (3-iojo laipsnio – 1,8 %) pacientų, o BK viruso infekcijų atvejų nustatyta 1,8 % pacientų ($\geq$ 3-iojo laipsnio atvejų nenustatyta). CMV infekcijų pasireiškė 7,3 % pacientų ($\geq$ 3-iojo laipsnio atvejų nenustatyta).

Padidėjęs lipazės aktyvumas

RESPONSE tyrimo atsitiktinių imčių laikotarpio duomenimis, pablogėjusios lipazės aktyvumo reikšmės buvo dažnesnės ruksolitinibo vartojusių pacientų grupėje, lyginant palyginamuosius vaistinius preparatus vartojusių grupę, o šį skirtumą daugiausia lėmė 1-ojo laipsnio aktyvumo padidėjimo atvejai (18,2 %, lyginant su 8,1 %). $\geq$ 2-ojo laipsnio lipazės aktyvumo padidėjimo atvejų dažnis abeiose tiriamosiose grupėse buvo panašus. RESPONSE 2 tyrimo duomenimis, šių reiškinių dažniai ruksolitinibo vartojusių pacientų ir palyginamojoje grupėse buvo panašūs (10,8 %, lyginant su 8 %). III fazės tyrimų su TP sergančiais pacientais ilgalaikio vartojimo stebėjimo laikotarpio duomenimis, atitinkamai 7,4 % ir 0,9 % pacientų buvo nustatyta 3-iojo ir 4-ojo laipsnių padidėjusio lipazės aktyvumo atvejų. Šiems pacientams be padidėjusio lipazės aktyvumo reikšmių nebuvo nustatyta jokių gretutinių pankreatito požymių ar simptomų.

III fazės tyrimų su MF sergančiais pacientais duomenimis, padidėjusios lipazės aktyvumo reikšmės buvo nustatytos 18,7 % ir 19,3 % pacientų ruksolitinibo vartojusių grupėse, lyginant su 16,6 % ir 14,0 % pacientų palyginamosiose grupėse, atitinkamai COMFORT-I ir COMFORT-II tyrimų metu. Pacientams, kuriems nustatytos padidėjusio lipazės aktyvumo reikšmės, nebuvo nustatyta jokių gretutinių pankreatito požymių ar simptomų.

Lyginamojo laikotarpio III fazės tyrimo (REACH2) metu ūmine TpŠL sergantiems pacientams naujų padidėjusio lipazės aktyvumo atvejų arba pablogėjusių lipazės aktyvumo rodmenų atvejų nustatyta 19,7 % ruksolitino vartojusių pacientų, lyginant su 12,5 % pacientų GPG grupėje; 3-iojo laipsnio (3,1 %, lyginant su 5,1 %) ir 4-ojo laipsnio (0 %, lyginant su 0,8 %) šių atvejų dažnis tiriamosiose grupėse buvo panašus. Tęstinio stebėjimo laikotarpiu ruksolitino vartojusiems pacientams padidėjusio lipazės aktyvumo atvejų nustatyta 32,2 % pacientų; 3-iojo ir 4-ojo laipsnių atvejų nustatyta atitinkamai 8,7 % ir 2,2 % pacientų. Padidėjusio lipazės aktyvumo atvejų nustatyta 20,4 % vaikų (3-iojo ir 4-ojo laipsnių atvejų nustatyta atitinkamai 8,5 % ir 4,1 % pacientų).

Lyginamojo laikotarpio III fazės tyrimo (REACH3) metu lėtine TpŠL sergantiems pacientams naujų padidėjusio lipazės aktyvumo atvejų arba pablogėjusių lipazės aktyvumo rodmenų atvejų nustatyta 32,1 % ruksolitino vartojusių pacientų, lyginant su 23,5 % pacientų GPG grupėje; 3-iojo laipsnio (10,6 %, lyginant su 6,2 %) ir 4-ojo laipsnio (0,6 %, lyginant su 0 %) šių atvejų dažnis tiriamosiose grupėse buvo panašus. Tęstinio stebėjimo laikotarpiu ruksolitino vartojusiems pacientams padidėjusio lipazės aktyvumo atvejų nustatyta 35,9 % pacientų; 3-iojo ir 4-ojo laipsnių atvejų nustatyta atitinkamai 9,5 % ir 0,4 % pacientų. Vaikams padidėjusio lipazės aktyvumo atvejų nustatyta rečiau (20,4 % dažniu; 3-iojo ir 4-ojo laipsnių atvejų nustatyta atitinkamai 3,8 % ir 1,9 % pacientų).

Padidėjęs sistolinis kraujospūdis

III fazės pagrindinių klinikinių tyrimų su sergančiais MF metu sistolinio kraujospūdžio padidėjimas 20 mmHg ar daugiau, lyginant su pradinėmis reikšmėmis, bent vieno vizito metu nustatytas 31,5 % Jakavi vartojusių pacientų, lyginant su 19,5 % vartojusių palyginamųjų vaistinių preparatų. COMFORT-I tyrimo (su sergančiais MF) duomenimis, vidutinis sistolinio kraujospūdžio padidėjimas, lyginant su pradinėmis reikšmėmis, ruksolitino vartojusiems pacientams buvo 0-2 mmHg, palyginus su kraujospūdžio sumažėjimu 2-5 mmHg placebo grupėje. COMFORT-II tyrimo su sergančiais MF metu lyginant ruksolitino ir palyginamųjų vaistinių preparatų vartojusių grupes, nustatytas nedidelis vidutinio sistolinio kraujospūdžio reikšmių skirtumas.

Pagrindinio tyrimo su TP sergančiais pacientais atsitiktinių imčių laikotarpio duomenimis, vidutinis sistolinis kraujospūdis ruksolitino vartojusiems pacientams padidėjo 0,65 mmHg, o GPG gavusių grupėje sumažėjo 2 mmHg.

Ypatingos populiacijos

Vaikų populiacija

Saugumo savybių duomenys buvo išanalizuoti iš viso 106 pacientams nuo 2 iki < 18 metų, sergantiems TpŠL: 51 pacientas dalyvavo ūminės TpŠL tyrimuose (45 pacientai – REACH4 tyrime ir 6 pacientai – REACH2 tyrime), o 55 pacientai dalyvavo lėtinės TpŠL tyrimuose (45 pacientai – REACH5 tyrime ir 10 pacientų – REACH3 tyrime). Ruksolitino vartojusiems vaikams nustatytos saugumo savybės buvo panašios į nustatytąsias suaugusiems pacientams.

Senyvi pacientai

Saugumo savybių duomenys buvo išanalizuoti iš viso 29 pacientams, kurie dalyvavo REACH2 tyrime, ir 25 pacientams, kurie dalyvavo REACH3 tyrime, bei kurie buvo > 65 metų ir kuriems buvo skiriamas gydymas ruksolitinu. Naujų su saugumu susijusių signalų nenustatyta, o saugumo savybių pobūdis > 65 metų pacientams iš esmės buvo panašus į nustatytąjį 18-65 metų pacientams.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas [naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Perdozavus Jakavi, priešnuodžio vaistiniam preparatui nežinoma. Skiriant iki 200 mg vienkartinės dozės, vaistinio preparato toleravimo pobūdis buvo priimtinas. Kartotinių, didesnių nei rekomenduojama dozių vartojimas susijęs su dažnesniu mielosupresijos, įskaitant leukopeniją, anemiją ir trombocitopeniją, pasireiškimu. Perdozavimo atveju reikia skirti tinkamas palaikomojo gydymo priemones.

Nesitikima, kad hemodializė didintų ruksolitinibo eliminaciją.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistiniai preparatai, proteinkinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01EJ01

Veikimo mechanizmas

Ruksolitinibas yra selektyvus Janus kinazių (angl. *Janus Associated Kinases - JAKs*) JAK1 ir JAK2 inhibitorius (IC_{50} reikšmės JAK1 ir JAK2 fermentams yra, atitinkamai, 3,3 nM ir 2,8 nM). Šie fermentai įtakoja daugelio citokinų ir augimo faktorių, kurie svarbūs kraujodarai ir imuninės sistemos funkcijai, signalų perdavimo mechanizmą.

MF ir TP yra mieloproliferaciniai navikai, kurių vystymasis susijęs su sutrikusiu JAK1 ir JAK2 signalų perdavimo mechanizmu. Manoma, kad šio sutrikimo pagrindas yra padidėjęs cirkuliuojančių citokinų, kurie aktyvuoja JAK-STAT sistemą, kiekis, aktyvuojančios mutacijos (pavyzdžiui, JAK2V617F) ir slopinanti poveikį turinčių reguliuojančių mechanizmų susilpnėjimas. MF sergantiems pacientams nustatomas sutrikęs JAK sistemos signalų perdavimo mechanizmas, nepriklausantis nuo JAK2V617F mutacijos buvimo. Aktyvuojančios JAK2 geno mutacijos (V617F ar 12 egzono) nustatomos > 95 % TP sergančių pacientų.

Ruksolitinibas slopina JAK-STAT sistemos signalų perdavimo mechanizmą ir piktybinių kraujo ligų nuo citokinų poveikio priklausančių ląstelių proliferaciją, taip pat nuo citokinų poveikio nepriklausančių, bet mutavusį JAK2V617F baltymą ekspresuojančių Ba/F3 ląstelių proliferaciją; o vaistinio preparato IC_{50} rodiklio reikšmė yra 80-320 nM.

JAK-STAT sistemos signalų perdavimo mechanizmas svarbus TpŠL patogenezėje reguliuojant įvairių tipų imuninių ląstelių brendimą, proliferaciją ir aktyvinimą.

Farmakodinaminis poveikis

Ruksolitinibas slopina citokinų sukeltą STAT3 fosforilinimo procesą kraujyje sveikiems tiriamiesiems asmenims, MF sergantiems pacientams ir TP sergantiems pacientams. Didžiausias ruksolitinibo slopinamasis poveikis STAT3 fosforilinimo procesui tiek sveikiems tiriamiesiems asmenims, tiek MF sergantiems pacientams pasireiškia praėjus 2 valandoms nuo vaistinio preparato vartojimo, o STAT3 fosforilinimas atsistato beveik iki pradinių reikšmių po 8 valandų; tai rodo, kad žmogaus organizme nesusikaupia nei pirminės veikliosios medžiagos, nei jos veikliųjų metabolitų.

MF sergantiems pacientams skiriant gydymą ruksolitinibu, sumažėjo su šios ligos būdingais simptomais susijusių uždegiminių žymenų (pvz., $TNF\alpha$, IL-6 ir CRP) koncentracija, kuri būdavo padidėjusi prieš skiriant gydymą. Skiriant gydymą ruksolitinibu MF sergantiems pacientams nenustatyta, kad ilgai susidarytų atsparumas farmakodinaminiam vaistinio preparato poveikiui. TP sergantiems pacientams, panašiai kaip ir sergantiesiems MF, prieš skiriant gydymą taip pat būdavo nustatoma padidėjusi uždegiminių žymenų koncentracija, o šių žymenų koncentracija sumažėjo skiriant gydymą ruksolitinibu.

Atlikus išsamų vaistinio preparato poveikio QT intervalui tyrimą su sveikais savanoriais nebuvo nustatyta, kad ruksolitinibas (skiriant įvairias vienkartinės dozės iki subterapinio poveikio 200 mg dozės) ilgintų QT ar QTc intervalą; tai rodo, kad ruksolitinibas neveikia širdies repoliarizacijos procesų.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Mielofibroze sergantys pacientai

Atlikti du atsitiktinės atrankos, III fazės klinikiniai tyrimai (COMFORT-I ir COMFORT-II), kuriuose dalyvavo MF (pirmine MF, MF sergant tikrąja policitemija arba MF sergant pirmine trombocitemija) sirgę pacientai. Į abu tyrimus buvo įtraukiami pacientai, kuriems palpuojant buvo nustatoma splenomegalija (mažiausiai 5 cm žemiau šonkaulių lanko) ir kurių rizikos kategorija įvertinta kaip vidutinė-2 ar didelė, remiantis Tarptautinės darbo grupės sutartiniais kriterijais (angl. *International Working Group (IWG) Consensus Criteria*). Pradinė Jakavi dozė buvo parenkama pagal trombocitų skaičių. Pacientai, kurių trombocitų skaičius $\leq 100\,000/\text{mm}^3$, nebuvo įtraukiami į COMFORT tyrimus, tačiau 69 pacientai buvo įtraukti į EXPAND tyrimą - Ib fazės, atvirą, dozės nustatymo tyrimą MF pacientams (pirmine MF, MF sergant tikrąja policitemija arba MF sergant pirmine trombocitemija) ir esant pradiniam trombocitų skaičiui $\geq 50\,000$ ir $< 100\,000/\text{mm}^3$.

COMFORT-I tyrimas buvo dvigubai koduotas, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo 309 pacientai; šiems pacientams negalėjo būti skiriamas prieinamas gydymas arba jiems buvo nustatytas atsparumas turimiems gydymo metodams. Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems po 24 savaičių nustatytas $\geq 35\%$ blužnies tūrio sumažėjimas lyginant su pradinėmis reikšmėmis ir vertinant atlikus magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) ar kompiuterinės tomografijos (KT) tyrimus, dalis.

Antrinės vertinamosios baigtys buvo šios: laikotarpio, kai blužnies tūris išliko sumažėjęs $\geq 35\%$ nuo pradinės reikšmės, trukmė; pacientų, kuriems bendrasis ligos simptomų įvertinimo balas sumažėjo $\geq 50\%$, dalis ir bendrojo ligos simptomų įvertinimo balo pokytis, vertinant pagal modifikuotos MF simptomų vertinimo skalės (angl. *Myelofibrosis Symptom Assessment Form - MFSAF*) v2.0 dienyną nuo pradinės reikšmės iki 24 savaitės įvertinimo; bei bendrojo išgyvenimo dažnis.

COMFORT-II tyrimas buvo atviras, atsitiktinių imčių tyrimas, kuriame dalyvavo 219 pacientų. Pacientai buvo atsitiktiniu būdu suskirstyti į dvi grupes santykiu 2:1 ir jiems buvo skiriama ruksolitinibo arba geriausias prieinamas gydymas. Geriausią prieinamą gydymą gavusiųjų grupėje 47 % pacientų buvo skiriama hidroksikarbamido, o 16 % pacientų - gliukokortikoidų. Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems po 48 savaičių nustatytas $\geq 35\%$ blužnies tūrio sumažėjimas lyginant su pradinėmis reikšmėmis ir vertinant atlikus MRT ar KT tyrimus, dalis.

Antrinės vertinamosios baigtys buvo šios: pacientų, kuriems po 24 savaičių nustatytas $\geq 35\%$ blužnies tūrio sumažėjimas lyginant su pradinėmis reikšmėmis, dalis bei laikotarpio, kai blužnies tūris išliko sumažėjęs $\geq 35\%$ nuo pradinės reikšmės, trukmė.

COMFORT-I ir COMFORT-II tyrimuose dalyvavusių pacientų pradiniai demografiniai duomenys ir ligos ypatybės tiriamosiose grupėse buvo panašūs.

8 lentelė Pacientų, kuriems nustatytas ≥ 35 % blužnies tūrio sumažėjimas lyginant su pradinėmis reikšmėmis po 24 savaitių COMFORT-I tyrimo metu ir po 48 savaitių COMFORT-II tyrimo metu, procentinė dalis (ITT populiacijos duomenys)

	COMFORT-I tyrimas		COMFORT-II tyrimas	
	Jakavi (N = 155)	Placebas (N = 153)	Jakavi (N = 144)	Geriausias prieinamas gydymas (N = 72)
Vertinimo laikotarpis	24-oji savaitė		48-oji savaitė	
Pacientų, kuriems blužnies tūris sumažėjo ≥ 35 %, kiekis (%)	65 (41,9)	1 (0,7)	41 (28,5)	0
95 % pasikliautinumo intervalas	34,1, 50,1	0, 3,6	21,3, 36,6	0,0, 5,0
p reikšmė	< 0,0001		< 0,0001	

Reikšmingai didesnei pacientų daliai Jakavi vartojusiųjų grupėje nustatytas ≥ 35 % blužnies tūrio sumažėjimas lyginant su pradinėmis reikšmėmis (žr. 8 lentelę), nepriklausomai nuo JAK2V617F mutacijos buvimo ar nebuvimo (žr. 9 lentelę), taip pat nepriklausomai nuo ligos tipo (pirminė MF, MF sergant tikrąja policitemija ar MF sergant pirmine trombocitemija).

9 lentelė Pacientų, kuriems nustatytas ≥ 35 % blužnies tūrio sumažėjimas lyginant su pradinėmis reikšmėmis, procentinė dalis pagal JAK mutacijų nustatymą (saugumo duomenys)

	COMFORT-I tyrimas				COMFORT-II tyrimas			
	Jakavi		Placebas		Jakavi		Geriausias prieinamas gydymas	
JAK mutacijos nustatymas	Teig. (N = 113) n (%)	Neig. (N = 40) n (%)	Teig. (N = 121) n (%)	Neig. (N = 27) n (%)	Teig. (N = 110) n (%)	Neig. (N = 35) n (%)	Teig. (N = 49) n (%)	Neig. (N = 20) n (%)
Pacientų, kuriems blužnies tūris sumažėjo ≥ 35 %, kiekis (%)	54 (47,8)	11 (27,5)	1 (0,8)	0	36 (32,7)	5 (14,3)	0	0
Vertinimo laikotarpis	Po 24 savaitių				Po 48 savaitių			

Tikimybė, kad pacientui skiriant gydymą Jakavi bent 24 savaites išliks atsakas (≥ 35 % blužnies tūrio sumažėjimas), COMFORT-I tyrime buvo 89 %, o COMFORT-II tyrime buvo 87 %; 52 % pacientų šis blužnies sumažėjimas COMFORT-II tyrimo metu išliko bent 48 savaites.

COMFORT-I tyrimo metu 45,9 % Jakavi vartojusiųjų pacientų nustatytas bendrojo ligos simptomų įvertinimo balo (vertinant pagal MFSAF v2.0 dienyną) sumažėjimas ≥ 50 % nuo pradinės reikšmės iki 24 savaitės įvertinimo, lyginant su 5,3 % placebo grupės pacientų ($p < 0,0001$ naudojant *chi*-kvadrato tyrimo metodą). Naudojant EORTC QLQ-C30 klausimyną nustatytos bendrosios sveikatos būklės pokyčio iki 24-osios savaitės vidurkis buvo +12,3 balų Jakavi vartojusiųjų grupėje ir -3,4 balo placebo grupėje ($p < 0,0001$).

COMFORT-I tyrimo duomenimis, po stebėjimo laikotarpio, kurio medianos trukmė buvo 34,3 mėnesių, mirčių dažnis ruksolitinibo grupei atsitiktinai priskirtų pacientų tarpe buvo 27,1 %, palyginus su 35,1 % dažniu placebo grupei priskirtų pacientų tarpe; RS 0,687; 95 % PI 0,459, 1,029; $p = 0,0668$).

COMFORT-I tyrimo duomenimis, po stebėjimo laikotarpio, kurio medianos trukmė buvo 61,7 mėnesių, mirčių dažnis ruksolitinibo grupei atsitiktinai priskirtų pacientų tarpe buvo 44,5 % (69 iš 155 pacientų), palyginus su 53,2 % (82 iš 154 pacientų) dažniu placebo grupei priskirtų pacientų tarpe. Ruksolitinibo vartojusiųjų grupėje 33 % sumažėjo mirčių atvejų rizika lyginant su placebo grupe (RS 0,69; 95 % PI 0,50; 0,96; $p = 0,025$).

COMFORT-II tyrimo duomenimis, po stebėjimo laikotarpio, kurio medianos trukmė buvo 34,7 mėnesių, mirčių dažnis ruksolitinibo grupei atsitiktinai priskirtų pacientų tarpe buvo 19,9 %, palyginus su 30,1 % dažniu geriausio prieinamo gydymo (GPG) grupei priskirtų pacientų tarpe; RS 0,48; 95 % PI 0,28; 0,85; $p = 0,009$. Abiejuose tyrimuose mažesnis mirčių dažnis nurodytas ruksolitinibo vartojusiųjų grupėse daugiausia buvo nulemtas sergančių tikrąja policitemija ir pirmine trombocitemija pogrupių duomenų.

COMFORT-II tyrimo duomenimis, po stebėjimo laikotarpio, kurio medianos trukmė buvo 55,9 mėnesių, mirčių dažnis ruksolitinibo grupei atsitiktinai priskirtų pacientų tarpe buvo 40,4 % (59 iš 146 pacientų), palyginus su 47,9 % (35 iš 73 pacientų) dažniu geriausio prieinamo gydymo (GPG) grupei priskirtų pacientų tarpe. Ruksolitinibo vartojusiųjų grupėje 33 % sumažėjo mirčių atvejų rizika lyginant su GPG grupe (RS 0,67; 95 % PI 0,44; 1,02; $p = 0,062$).

Tikrąja policitemija sergantys pacientai

Atliktas atsitiktinių imčių, atvirasis, veikliuoju preparatu kontroliuojamas, III fazės tyrimas (RESPONSE), kuriame dalyvavo 222 TP sergantys pacientai; šiems pacientams buvo nustatytas atsparumas hidroksikarbamidui arba jie netoleravo šio vaistinio preparato, ir tai buvo nustatyta remiantis Europos leukemijos grupės (angl. *European Leukemia Net*) tarptautinės darbo grupės paskelbtaisiais kriterijais. 110 pacientų atsitiktine tvarka buvo paskirtas vartoti ruksolitinibas, o 112 pacientų buvo skiriamas GPG. Pradinė Jakavi dozė buvo po 10 mg du kartus per parą. Vėliau atskiriems pacientams dozė buvo koreguojama individualiai, atsižvelgiant į toleravimą ir veiksmingumą bei didinant iki didžiausios po 25 mg du kartus per parą dozės. GPG buvo parenkamas tyrėjo sprendimu kiekvienam pacientui atskirai, o GPG grupės pacientams galėjo būti skiriama hidroksikarbamido (59,5 %), interferono ar pegiliuoto interferono (11,7 %), anagrelido (7,2 %), pipobromano (1,8 %) arba būklė galėjo būti tik stebima (15,3 %).

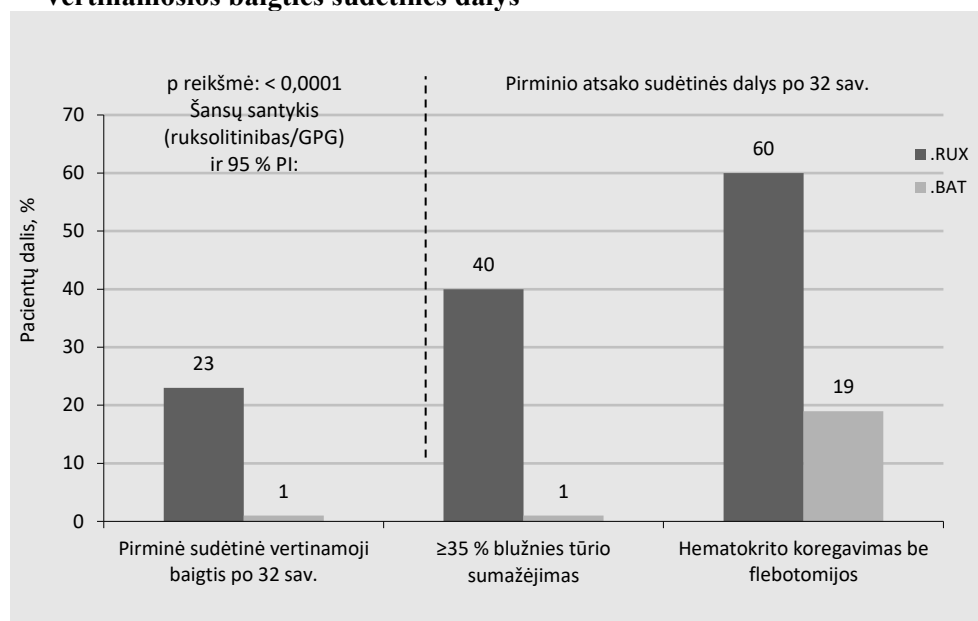
Pradiniai pacientų demografiniai rodikliai ir ligos ypatybės abejose grupėse buvo panašūs. Pacientų amžiaus mediana buvo 60 metų (svyravo nuo 33 metų iki 90 metų). Ruksolitinibo vartojusiųjų grupėje TP diagnozė buvo nustatyta vidutiniškai prieš 8,2 metų ir šiems pacientams anksčiau buvo skirtas gydymas hidroksikarbamidu (kai gydymo trukmės mediana buvo maždaug 3 metai). Daugeliui pacientų (> 80 %) per paskutiniąsias 24 savaites iki įtraukimo į tyrimą buvo atliktos mažiausiai dvi flebotomijos. Palyginamųjų ilgalaikio išgyvenimo ir ligos komplikacijų dažnio duomenų neturima.

Pirminė sudėtinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems nereikėjo atlikti flebotomijos (dėl hematokrito koregavimo) bei kuriems pasiektas ≥ 35 % blužnies tūrio sumažėjimas nuo pradinių reikšmių iki 32-osios savaitės, dalis. Flebotomijos atlikimo poreikis buvo apibrėžiamas kaip patvirtintas hematokrito (HCT) rodiklis > 45 %, t. y., bent 3 procentiniais punktais didesnis nei tyrimo pradžioje nustatytas HCT, arba patvirtintas HCT rodiklis > 48 % (priklausomai nuo to, kuris rodiklis buvo mažesnis). Svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys buvo šios: pacientų, kuriems pasiekta pirminė vertinamoji baigtis ir kuriems po 48 savaičių nenustatyta ligos progresavimo, dalis bei pacientų, kuriems po 32 savaičių nustatyta visiška hematologinė remisija, dalis.

Tyrimo metu buvo pasiektas pagrindinis tikslas ir didesnei pacientų daliai Jakavi vartojusiųjų grupėje buvo pasiekta pirminė sudėtinė vertinamoji baigtis bei pasiektas kiekvienas jos komponentas atskirai. Reikšmingai didesnei Jakavi vartojusių pacientų daliai (23 %) nustatytas pirminis atsakas ($p < 0,0001$), lyginant su GPG gavusiųjų grupe (0,9 %). Hematokrito rodiklis buvo sukoreguotas 60 % Jakavi vartojusių pacientų, lyginant su 18,8 % pacientų GPG grupėje, o ≥ 35 % blužnies tūrio sumažėjimas pasiektas 40 % Jakavi vartojusių pacientų, lyginant su 0,9 % pacientų GPG grupėje (žr. 1 pav.).

Abi svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys taip pat buvo pasiektos. Pacientų, kuriems pasiekta visiška hematologinė remisija, dalis buvo 23,6 % Jakavi vartojusiųjų grupėje, lyginant su 8,0 % pacientų GPG grupėje ($p = 0,0013$), o pacientų, kuriems po 48 savaičių nustatytas ilgalaikis pirminis atsakas, dalis buvo 20 % Jakavi vartojusiųjų grupėje bei 0,9 % GPG grupėje ($p < 0,0001$).

1 pav. Pacientai, kuriems po 32 savaičių nustatyta pirminė vertinamoji baigtis ir abi šios vertinamosios baigties sudėtinės dalys



Ligos simptomų įtaka buvo vertinama naudojant elektroninio pacientų dienyno MPN-SAF formos (kurią sudarė 14 klausimų) bendrojo simptomų balo (BSB) įvertinimą. Po 32 savaičių 49 % ir 64 % ruksolitinibo vartojusių pacientų nustatytas ≥ 50 % balo sumažėjimas, atitinkamai, BSB-14 ir BSB-5 skalėse, lyginant su tik 5 % ir 11 % pacientų GPG grupėje.

Gydymo naudos pojūtis buvo vertinamas naudojant Bendrojo pacientų įspūdžio apie pokyčius klausimyną (angl. *Patient Global Impression of Change – PGIC*). 66 % ruksolitinibo vartojusių pacientų, lyginant su 19 % pacientų GPG grupėje, nurodė būklės pagerėjimą jau po keturių savaičių nuo vaistinio preparato vartojimo pradžios. Gydymo naudos pojūčio įvertinimo pagerėjimas po 32 savaičių taip pat buvo didesnis ruksolitinibo vartojusiųjų tarpe (78 % lyginant su 33 %).

Papildomos RESPONSE tyrimo analizės, skirtos įvertinti ilgalaikį atsaką, buvo atliktos 80 savaitę ir 256 savaitę po atsitiktinės atrankos. Iš 25 pacientų, kuriems 32-ąją savaitę buvo pasiektas pirminis atsakas, ligos progresavimas 3 pacientams buvo nustatytas 80-ąją savaitę, o 6 pacientams – 256-ąją savaitę. Tikimybė, kad atsakas išliks nuo 32-osios savaitės iki 80-osios ar 256-osios savaitės buvo atitinkamai 92 % ir 74 % (žr. 10 lentelę).

10 lentelė Pirminio atsako išlikimo trukmė RESPONSE tyrimo duomenimis

	32 savaitės	80 savaitių	256 savaitės
Pirminis atsakas, pasiektas 32-ąją savaitę* n/N (%)	25/110 (23 %)	n/t	n/t
Pacientai, kuriems išliko pirminis atsakas	n/t	22/25	19/25
Tikimybė išlikti pirminiam atsakui	n/t	92 %	74 %
* Pagal pirminio atsako sudėtinių vertinamųjų baigčių kriterijus: pacientams nereikėjo atlikti flebotomijos (dėl hematokrito koregavimo) bei pasiektas ≥ 35 % blužnies tūrio sumažėjimas nuo pradinių reikšmių. n/t – netaikoma.			

Antrojo atsitiktinės atrankos, atviro, aktyviai kontroliuojamo IIIb fazės klinikinio tyrimo (RESPONSE 2) metu dalyvavo 149 TP sergantys pacientai, kurie buvo atsparūs arba netoleravo hidroksišlapalo, tačiau kuriems palpuojant nebuvo nustatyta splenomegalija. Pirminė vertinamoji baigtis apibrėžta kaip pacientų dalis, kuriems nereikėjo atlikti flebotomijos (dėl hematokrito koregavimo) po 28 savaitių (62,2 % Jakavi vartojusiųjų grupėje, lyginant su 18,7 % GPG grupėje). Antrinė vertinamoji baigtis apibrėžta kaip pacientų dalis, kuriems pasiekta visiška hematologinė remisija po 28 savaitių (23,0 % Jakavi vartojusiųjų grupėje, lyginant su 5,3 % pacientų GPG grupėje).

Transplantato prieš šeimininką liga

Atlikti du atsitiktinių imčių, III fazės, atvirieji, daugiacentriai klinikiniai tyrimai, siekiant įvertinti Jakavi poveikį 12 metų ir vyresniems pacientams, sergantiems ūmine TpŠL (REACH2 tyrimas) arba lėtine TpŠL (REACH3 tyrimas), po to, kai jiems buvo atlikta alogeninė kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija (aloKLT) ir kai jiems nustatytas nepakankamas atsakas gydant kortikosteroidais ir (arba) kitu sisteminio poveikio gydymu. Pradinė Jakavi dozė buvo po 10 mg du kartus per parą.

Ūminė transplantato prieš šeimininką liga

REACH2 tyrimo metu 309 pacientai, kuriems buvo nustatyta II, III arba IV laipsnių kortikosteroidams atspari ūminė TpŠL, atsitiktine tvarka santykiu 1:1 buvo suskirstyti į grupes ir jiems buvo paskirta vartoti Jakavi arba GPG. Pacientai buvo stratifikuojami pagal randomizacijos metu nustatytą ūminės TpŠL sunkumą. Atsparumas kortikosteroidams buvo nustatomas tuomet, kai pacientų liga progresavo po bent 3 dienų gydymo, nebuvo pasiekiamas atsakas per 7 dienas arba jiems nebuvo įmanoma mažinti kortikosteroidų dozės ir nutraukti jų vartojimo.

GPG buvo pasirenkamas tyrėjo kiekvienam pacientui individualiai, ir kaip GPG buvo galima skirti antitumocitinį globuliną, ekstrakorporinę fotoferezę, mezenchimines stromos ląsteles (MSC), nedidelę metotreksato (MTX) dozę, mikofenolato mofetilį (MMF), mTOR inhibitorių (everolimuzą ar sirolimuzą), etanerceptą arba infliksimabą.

Be Jakavi arba GPG pacientams buvo galima atlikti įprastinę alogeninę kamieninių ląstelių transplantaciją, skirti palaikomąjį gydymą, įskaitant vaistinius preparatus infekcijoms gydyti ir kraujo komponentų transfuzijas. Ruksolitinibo buvo paskirta tęsiant gydymą kortikosteroidais ir (arba) kalcineurino inhibitoriais (KNI), pavyzdžiui, ciklosporinu ar takrolimuzu, ir (arba) vietiniais ar įkvepiamaisiais kortikosteroidais, laikantis vietinių rekomendacijų.

Į tyrimą galėjo būti įtraukiami pacientai, kuriems ūminei TpŠL gydyti anksčiau buvo skirtas vienas sisteminio poveikio gydymas (kitoks nei kortikosteroidais ir KNI). Tyrimo laikotarpiu be kortikosteroidų ir KNI buvo leidžiama tęsti gydymą anksčiau paskirtu sisteminio poveikio vaistiniu preparatu nuo ūminės TpŠL (tik tokiu atveju, jei jis buvo skiriamas ūminės TpŠL profilaktikai, t. y. pradėtas vartoti prieš nustatant ūminės TpŠL diagnozę), vadovaujantis įprastine klinicine praktika.

Po 28 dienų pacientams GPG galėjo būti keičiamas į gydymą ruksolitiniu, jeigu jie atitiko toliau išvardytus kriterijus:

- 28-ąją dieną nebuvo pasiektas atsakas pagal pagrindinės vertinamosios baigties apibrėžimą (visiškas atsakas [VA] arba dalinis atsakas [DA]); ARBA
- vėlesniu laikotarpiu buvo prarastas atsakas ir pacientai atitiko ligos progresavimo, mišraus atsako ar atsako nebuvimo kriterijus bei dėl to būtų būtina skirti naują papildomą sisteminio poveikio imunosupresantą ūminei TpŠL gydyti; IR
- nebuvo nustatyta lėtinės TpŠL požymių ar simptomų.

Nustačius atsaką į gydymą, po 56-osios dienos vizito buvo leidžiama pacientams mažinti Jakavi dozę ir jo vartojimą nutraukti.

Abejose tiriamosiose grupėse pradiniai demografiniai pacientų duomenys ir ligos ypatybės buvo panašūs. Pacientų amžiaus mediana buvo 54 metai (svyravo nuo 12 iki 73 metų). Tarp tiriamųjų asmenų buvo 2,9 % paauglių, 59,2 % vyriškosios lyties ir 68,9 % baltaodžių pacientų. Daugeliui į tyrimą įtrauktų pacientų buvo nustatyta piktybinė gretutinė liga.

Ūminės TpŠL sunkumas Jakavi ir GPG grupėse buvo toks: II laipsnio atitinkamai 34 % ir 34 % pacientų, III laipsnio atitinkamai 46 % ir 47 % pacientų, o IV laipsnio atitinkamai 20 % ir 19 % pacientų.

Nepakankamo atsako kortikosteroidams priežastys Jakavi ir GPG grupėse pacientams buvo tokios: i) nebuvo pasiekiamas atsakas per 7 dienas gydant kortikosteroidais (atitinkamai 46,8 % ir 40,6 %), ii) nebuvo įmanoma mažinti kortikosteroidų dozės ir nutraukti jų vartojimo (atitinkamai 30,5 % ir 31,6 %) arba iii) liga progresavo po bent 3 dienų gydymo (atitinkamai 22,7 % ir 27,7 %).

Tarp visų pacientų dažniausiai ūminės TpŠL pažeisti organai buvo tokie: oda (54,0 %) ir apatinė virškinimo trakto dalis (68,3 %). Jakavi vartojusiųjų grupėje didesnei daliai pacientų ūminė TpŠL pažeidė odą (60,4 %) ir kepenis (23,4 %), lyginant su GPG grupės pacientais (odos pažaida: 47,7 %; kepenų pažaida: 16,1 %).

Dažniausiai anksčiau skirti sisteminio poveikio vaistiniai preparatai ūminei TpŠL gydyti buvo kortikosteroidų ir KNI derinys (49,4 % pacientų Jakavi grupėje ir 49,0 % pacientų GPG grupėje).

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo bendrasis atsako dažnis (BAD) 28-ąją dieną, apibrėžiamas kaip pacientų dalis kiekvienoje tiriamojoje grupėje, kuriems pasiektas visiškas atsakas (VA) arba dalinis atsakas (DA) be papildomo sisteminio poveikio gydymo poreikio ligos progresavimui gydyti, mišrus atsakas arba nepasiektas atsakas, vertinant tyrėjo sprendimu pagal *Harris et al.* (2016) kriterijus.

Svarbiausia antrinė vertinamoji baigtis buvo pacientų dalis, kuriems buvo pasiektas VA arba DA 28-ąją dieną ir VA arba DA išliko iki 56-osios dienos.

REACH2 tyrimo metu buvo pasiektas pagrindinis jo tikslas. BAD rodmuo 28-ąją gydymo dieną buvo didesnis Jakavi grupėje (62,3 %), lyginant su GPG grupe (39,4 %). Nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp tiriamųjų grupių (stratifikuoto *Cochrane-Mantel-Haenszel* testo $p < 0,0001$, dvikryptis; šansų santykis: 2,64; 95 % PI: 1,65; 4,22).

Be to, Jakavi grupėje didesnei pacientų daliai pasiektas visiškas atsakas (34,4 %), lyginant su GPG grupe (19,4 %).

28-ąją dieną nustatytas BAD rodmuo buvo 76 % II laipsnio TpŠL, 56 % III laipsnio TpŠL ir 53 % IV laipsnio TpŠL sirgusiems pacientams Jakavi grupėje bei 51 % II laipsnio TpŠL, 38 % III laipsnio TpŠL ir 23 % IV laipsnio TpŠL sirgusiems pacientams GPG grupėje.

Tarp tų Jakavi ir GPG grupių pacientų, kuriems 28-ąją dieną nebuvo pasiektas atsakas, atitinkamai 2,6 % ir 8,4 % buvo nustatytas ligos progresavimas.

Bendrieji tyrimo rezultatai pateikti 11 lentelėje.

11 lentelė Bendrasis atsako dažnis 28-ąją dieną REACH2 tyrimo duomenimis

	Jakavi N = 154		GPG N = 155	
	n (%)	95 % PI	n (%)	95 % PI
Bendrasis atsakas	96 (62,3)	54,2; 70,0	61 (39,4)	31,6; 47,5
Šansų santykis (95 % PI)	2,64 (1,65; 4,22)			
p reikšmė (dvikryptė)	p < 0,0001			
Visiškas atsakas	53 (34,4)		30 (19,4)	
Dalinis atsakas	43 (27,9)		31 (20,0)	

Atlikus pagrindinę duomenų analizę nustatyta, kad tyrimo metu buvo pasiekta jo svarbiausioji vertinamoji baigtis. Ilgalaikis BAD rodmuo 56-ąją dieną buvo 39,6 % (95 % PI: 31,8; 47,8) Jakavi grupėje ir 21,9 % (95 % PI: 15,7; 29,3) GPG grupėje. Nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp tiriamųjų grupių (šansų santykis: 2,38; 95 % PI: 1,43; 3,94; p = 0,0007). Pacientų dalis, kuriems pasiektas VA, buvo 26,6 % Jakavi grupėje, lyginant su 16,1 % GPG grupėje. Iš viso 49 pacientai (31,6 %), kurie tyrimo pradžioje atsitiktine tvarka buvo priskirti GPG grupei, buvo pervesti į Jakavi grupę.

Lėtinė transplantato prieš šeimininką liga

REACH3 tyrimo metu 329 pacientai, kuriems buvo nustatyta vidutinio sunkumo ar sunki kortikosteroidams atspari lėtinė TpŠL, atsitiktine tvarka santykiu 1:1 buvo suskirstyti į grupes ir jiems buvo paskirta Jakavi arba GPG. Pacientai buvo stratifikuojami pagal randomizacijos metu nustatytą lėtinės TpŠL sunkumą. Atsparumas kortikosteroidams buvo nustatomas tuomet, kai pacientams po 7 dienų nebuvo pasiekiamas atsakas ar liga progresavo, arba liga tęsėsi 4 savaites, arba du kartus nebuvo įmanoma mažinti kortikosteroidų dozės ir nutraukti jų vartojimo.

GPG buvo pasirenkamas tyrėjo kiekvienam pacientui individualiai, ir kaip GPG buvo galima skirti ekstrakorporinę fotoferezę, nedidelę metotreksato (MTX) dozę, mikofenolato mofetilį (MMF), mTOR inhibitorių (everolimužą ar sirolimužą), infliksimabą, rituksimabą, pentostatimą, imatinibą arba ibrutinibą.

Be Jakavi arba GPG pacientams buvo galima atlikti įprastinę alogeninę kamieninių ląstelių transplantaciją, skirti palaikomąjį gydymą, įskaitant vaistinius preparatus infekcijoms gydyti ir kraujo komponentų transfuzijas. Buvo leidžiama tęsti gydymą kortikosteroidais ir KNI, pavyzdžiui, ciklosporinu ar takrolimužu, bei vietiniais ar įkvepiamaisiais kortikosteroidais, laikantis vietinių rekomendacijų.

Į tyrimą galėjo būti įtraukiami pacientai, kuriems lėtinei TpŠL gydyti anksčiau buvo skirtas vienas sisteminio poveikio gydymas (kitoks nei kortikosteroidais ir [arba] KNI). Tyrimo laikotarpiu be kortikosteroidų ir KNI buvo leidžiama tęsti gydymą anksčiau paskirtu sisteminio poveikio vaistiniu preparatu nuo lėtinės TpŠL (tik tokiu atveju, jei jis buvo skiriamas lėtinės TpŠL profilaktikai, t. y. pradėtas vartoti prieš nustatant lėtinės TpŠL diagnozę), vadovaujantis įprastine klinicine praktika.

169-ąją dieną ar vėliau pacientams GPG galėjo būti keičiamas į gydymą ruksolitiniu, nustačius ligos progresavimą, mišrų atsaką arba nepakitusį atsaką, o taip pat dėl toksinio GPG poveikio arba dėl lėtinės TpŠL paūmėjimo.

Vaistinio preparato veiksmingumas pacientams, kuriems būklė pakito iš aktyvios ūminės TpŠL į lėtinę TpŠL be kortikosteroidų ir kitokio sisteminio poveikio gydymo nutraukimo, nežinomas. Vaistinio preparato veiksmingumas ūmine ar lėtine TpŠL sergantiems pacientams po donorinių limfocitų infuzijos (DLI) bei pacientams, kurie netoleravo gydymo steroidais, nežinomas.

169-ąją vizito dieną buvo leidžiama pacientams mažinti Jakavi dozę ir jo vartojimą nutraukti.

Abejose tiriamosiose grupėse pradiniai demografiniai pacientų duomenys ir ligos ypatybės buvo panašūs. Pacientų amžiaus mediana buvo 49 metai (svyravo nuo 12 iki 76 metų). Tarp tiriamųjų asmenų buvo 3,6 % paauglių, 61,1 % vyriškosios lyties ir 75,4 % baltaodžių pacientų. Daugeliui į tyrimą įtrauktų pacientų buvo nustatyta piktybinė gretutinė liga.

Abejose tiriamosiose grupėse kortikosteroidams atsparios lėtinės TpŠL sunkumas (diagnozės nustatymo metu) buvo panašus: 41 % ir 45 % pacientų nustatyta vidutinio sunkumo liga bei 59 % ir 55 % pacientų nustatyta sunki liga, atitinkamai Jakavi ir GPG grupėse.

Nepakankamo atsako kortikosteroidams priežastys Jakavi ir GPG grupėse pacientams buvo tokios: i) nebuvo pasiekiamas atsakas arba liga progresavo po bent 7 dienų gydymo kortikosteroidais, skiriant 1 mg/kg per parą prednizonui ekvivalentišką dozę (atitinkamai 37,6 % ir 44,5 %), ii) liga tęsėsi 4 savaites, skiriant 0,5 mg/kg per parą dozę (atitinkamai 35,2 % ir 25,6 %), arba iii) pacientams nebuvo įmanoma nutraukti kortikosteroido vartojimo (atitinkamai 27,3 % ir 29,9 %).

Tarp visų pacientų oda ir plaučiai buvo pažeisti atitinkamai 73 % ir 45 % pacientų Jakavi grupėje, lyginant su 69 % ir 41 % pacientų GPG grupėje.

Dažniausiai anksčiau skirti sisteminio poveikio vaistiniai preparatai lėtinei TpŠL gydyti buvo vien kortikosteroidai (43 % pacientų Jakavi grupėje ir 49 % pacientų GPG grupėje) bei kortikosteroidų ir KNI derinys (41 % pacientų Jakavi grupėje ir 42 % pacientų GPG grupėje).

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo BAD rodmuo 169-ąją dieną, apibrėžiamas kaip pacientų dalis kiekvienoje tiriamojoje grupėje, kuriems pasiektas VA arba DA be papildomo sisteminio poveikio gydymo poreikio ligos progresavimui gydyti, mišrus atsakas arba nepasiektas atsakas, vertinant tyrėjo sprendimu pagal Nacionalinio sveikatos instituto (angl. *National Institutes of Health*; NIH) kriterijus.

Svarbiausia antrinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be gydymo nesėkmės (angl. *failure free survival*; FFS), t. y. sudėtinės laiko baigties iki reiškinio pasireiškimo rodmuo, kuris apima anksčiausiai pasireiškusių iš toliau nurodytų reiškinių: i) gretutinės ligos paūmėjimą ar recidyvą arba mirtį dėl gretutinės ligos, ii) mirtį ne dėl ligos paūmėjimo, arba iii) kito papildomo sisteminio poveikio gydymo nuo lėtinės TpŠL paskyrimą.

REACH3 tyrimo metu buvo pasiektas pagrindinis jo tikslas. Atlikus pagrindinę duomenų analizę (analizuoti iki 2020 m. gegužės 8 d. surinkti duomenys) nustatyta, kad BAD rodmuo 24-ąją savaitę buvo didesnis Jakavi grupėje (49,7 %), lyginant su GPG grupe (25,6 %). Nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp tiriamųjų grupių (stratifikuoto *Cochrane-Mantel-Haenszel* testo $p < 0,0001$, dvikryptis; šansų santykis: 2,99; 95 % PI: 1,86; 4,80). Tyrimo rezultatai pateikiami 12 lentelėje.

Tarp tų Jakavi ir GPG grupių pacientų, kuriems 169-ąją dieną nebuvo pasiektas atsakas, atitinkamai 2,4 % ir 12,8 % buvo nustatytas ligos progresavimas.

12 lentelė Bendrasis atsako dažnis 169-ąją dieną REACH3 tyrimo duomenimis

	Jakavi N = 165		GPG N = 164	
	n (%)	95 % PI	n (%)	95 % PI
Bendrasis atsakas	82 (49,7)	41,8; 57,6	42 (25,6)	19,1; 33,0
Šansų santykis (95 % PI)	2,99 (1,86; 4,80)			
p reikšmė (dvikryptė)	p < 0,0001			
Visiškas atsakas	11 (6,7)		5 (3,0)	
Dalinis atsakas	71 (43,0)		37 (22,6)	

Analizuojant antrinę vertinamąją baigtį, t. y. FFS rodmenį, nustatyta statistiškai reikšmingai 63 % mažesnė rizika Jakavi vartojusiųjų grupėje, lyginant su GPG grupe (RS: 0,370; 95 % PI: 0,268; 0,510; $p < 0,0001$). Po 6 mėnesių daugelis FFS reiškinių buvo įvertinti kaip „kito papildomo sisteminio poveikio gydymo nuo lėtinės TpŠL paskyrimas arba pridėjimas“ (šio reiškinio tikimybė buvo 13,4 % ir 48,5 % atitinkamai Jakavi ir GPG grupėse). Reiškinių „pagrindinės ligos recidyvas“ ir „mirtis ne dėl ligos paūmėjimo“ rezultatai buvo 2,46 % ir 2,57 % bei 9,19 % ir 4,46 % atitinkamai Jakavi ir GPG grupėse. Nebuvo nustatyta kumuliacinių dažnių skirtumų tarp tiriamųjų grupių, kai buvo analizuojamos tik mirtys ne dėl ligos paūmėjimo.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Jakavi tyrimų su visais MF ir TP sergančių vaikų populiacijos pogrupiais duomenis. TpŠL sergantiems vyresniems kaip 2 metų vaikams Jakavi saugumas ir veiksmingumas yra pagrįsti atsitiktinių imčių III fazės tyrimų REACH2 ir REACH3 bei atvirųjų vienos šakos II fazės tyrimų REACH4 ir REACH5 duomenimis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje). Vienos grupės duomenys neleidžia išskirti ruksolitino poveikio bendram veiksmingumui.

Ūminė transplantato prieš šeimininką liga

REACH4 tyrimo metu 45 vaikams, kuriems buvo nustatyta II, III arba IV laipsnių ūminė TpŠL, buvo paskirtas Jakavi ir kortikosteroidai +/- KNI. Šio tyrimo tikslas buvo įvertinti Jakavi saugumą, veiksmingumą ir farmakokinetiką. Pacientai buvo įtraukiami į 4 grupes, atsižvelgiant į jų amžių (1-oji [nuo ≥ 12 metų iki < 18 metų, N = 18], 2-oji [nuo ≥ 6 metų iki < 12 metų, N = 12], 3-ioji [nuo ≥ 2 metų iki < 6 metų, N = 15] ir 4-oji [nuo ≥ 28 dienų iki < 2 metų, N = 0]). Tirtos vaistinio preparato dozės buvo skirtos po 10 mg du kartus per parą 1-ajai grupei, 5 mg du kartus per parą 2-ajai grupei ir 4 mg/m² du kartus per parą 3-ajai grupei, o pacientai buvo gydyti 24 savaites arba iki gydymo nutraukimo. < 12 metų vaikams Jakavi buvo skiriamas kaip 5 mg tabletės arba kaip kapsulės / geriamasis tirpalas.

Į tyrimą buvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo nustatyta kortikosteroidams atspari liga arba kurie anksčiau nebuvo gydyti. Atsparumas kortikosteroidams buvo nustatomas pagal gydymo įstaigos kriterijus arba gydytojo sprendimu, jeigu gydymo įstaigoje nebuvo nustatyta šių kriterijų, o pacientams iki įtraukimo į tyrimą be kortikosteroidų galėjo būti skirtas ne daugiau kaip vienas papildomas sisteminio poveikio ūminės TpŠL gydymo būdas. Pacientai buvo laikomi anksčiau negydytais tuomet, kai jiems anksčiau nebuvo skirtas joks sisteminio poveikio ūminės TpŠL gydymo būdas (išskyrus daugiausia 72 valandų trukmės ankstesnį gydymą sisteminio poveikio metilprednizolonu arba ekvivalentišku kortikosteroidu po ūminės TpŠL nustatymo). Kartu su Jakavi pacientams buvo skiriamas gydymas sisteminio poveikio kortikosteroidu ir (arba) KNI (ciklosporinu ar takrolimuzu), o taip pat buvo leidžiamas gydymas vietinio poveikio kortikosteroidais laikantis gydymo įstaigos rekomendacijų. REACH4 tyrimo metu 40 pacientų (88,9 %) kartu buvo skirtas gydymas KNI. Pacientams taip pat galėjo būti taikoma įprastinė alogeninė kamieninių ląstelių transplantacija, skiriamas palaikomasis gydymas, įskaitant vaistinius preparatus infekcijoms gydyti ir kraujo komponentų transfuzijas. Jakavi skyrimas buvo nutraukiamas, jeigu 28-ąją dieną nebuvo nustatoma atsako į ūminės TpŠL gydymą.

Po 56-osios dienos vizito Jakavi dozę buvo leidžiama laipsniškai mažinti ir jo vartojimą nutraukti.

Vyriškosios ir moteriškosios lyties pacientai sudarė atitinkamai 62,2 % (n = 28) ir 37,8 % (n = 17) visų pacientų. Iš viso 27 pacientams (60,0 %) buvo nustatyta piktybinė gretutinė liga, dažniausia leukemija (26 pacientams, 57,8 %). Tarp 45 vaikų, kurie buvo įtraukti į REACH4 tyrimą, 13 pacientų (28,9 %) buvo nustatyta anksčiau negydyta ūminė TpŠL, o 32 pacientams (71,1 %) buvo nustatyta kortikosteroidams atspari ūminė TpŠL. Tyrimo pradžioje 64,4 % pacientų nustatyta II laipsnio, 26,7 % pacientų – III laipsnio, o 8,9 % pacientų – IV laipsnio ūminė TpŠL.

REACH4 tyrimo duomenimis, bendrasis atsako dažnis (BAD) 28-ąją dieną (pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis) buvo 84,4 % (90 % PI: 72,8; 92,5) visiems pacientams, o VA pasiektas 48,9 % pacientų ir DA pasiektas 35,6 % pacientų. Vertinant atskirai pagal anksčiau skirto gydymo grupes, BAD rodmuo 28-ąją dieną buvo 90,6 % kortikosteroidams atsparia (SR) liga sirgusiems pacientams.

Iki 56-osios dienos išliekančio BAD dažnis (svarbiausioji antrinė vertinamoji baigtis, apibrėžiama kaip pacientų dalis, kuriems buvo pasiektas VA arba DA 28-ąją dieną ir VA arba DA išliko iki 56-osios dienos) buvo 66,7 % visų REACH4 tyrime dalyvavusių pacientų tarpe ir 68,8 % kortikosteroidams atsparia liga sirgusiems pacientams.

Lėtinė transplantato prieš šeimininką liga

REACH5 tyrimo metu 45 vaikams, kuriems buvo nustatyta vidutinio sunkumo ar sunki lėtinė TpŠL, buvo paskirtas Jakavi ir kortikosteroidai +/- KNI. Šio tyrimo tikslas buvo įvertinti Jakavi saugumą, veiksmingumą ir farmakokinetiką. Pacientai buvo įtraukiami į 4 grupes, atsižvelgiant į jų amžių (1-oji [nuo ≥ 12 metų iki < 18 metų, N = 22], 2-oji [nuo ≥ 6 metų iki < 12 metų, N = 16], 3-ioji [nuo ≥ 2 metų iki < 6 metų, N = 7] ir 4-oji [nuo ≥ 28 dienų iki < 2 metų, N = 0]). Tirtos vaistinio preparato dozės buvo skirtos po 10 mg du kartus per parą 1-ajai grupei, 5 mg du kartus per parą 2-ajai grupei ir 4 mg/m² du kartus per parą 3-ajai grupei, o pacientai buvo gydyti 39 ciklus (156 savaites) arba iki gydymo nutraukimo. < 12 metų vaikams Jakavi buvo skiriamas kaip 5 mg tabletės arba kaip geriamasis tirpalas.

Į tyrimą buvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo nustatyta kortikosteroidams atspari liga arba kurie anksčiau nebuvo gydyti. Atsparumas kortikosteroidams buvo nustatomas pagal gydymo įstaigos kriterijus arba gydytojo sprendimu, jeigu gydymo įstaigoje nebuvo nustatyta šių kriterijų, o pacientams iki įtraukimo į tyrimą be kortikosteroidų galėjo būti skirtas papildomas sisteminio poveikio lėtinės TpŠL gydymo būdas. Pacientai buvo laikomi anksčiau negydytais tuomet, kai jiems anksčiau nebuvo skirtas joks sisteminio poveikio lėtinės TpŠL gydymo būdas (išskyrus daugiausia 72 valandų trukmės ankstesnį gydymą sisteminio poveikio metilprednizolonu arba ekvivalentišku kortikosteroidu po lėtinės TpŠL nustatymo). Kartu su Jakavi pacientams toliau buvo skiriamas gydymas sisteminio poveikio kortikosteroidu ir (arba) KNI (ciklosporinu ar takrolimužu), o taip pat buvo leidžiamas gydymas vietinio poveikio kortikosteroidais laikantis gydymo įstaigos rekomendacijų. REACH5 tyrimo metu 23 pacientams (51,1 %) kartu buvo skirtas gydymas KNI. Pacientams taip pat galėjo būti taikoma įprastinė alogeninė kamieninių ląstelių transplantacija, skiriamas palaikomasis gydymas, įskaitant vaistinius preparatus infekcijoms gydyti ir kraujo komponentų transfuzijas. Jakavi skyrimas buvo nutraukiamas, jeigu 169-ąją dieną nebuvo nustatoma atsako į lėtinės TpŠL gydymą.

Po 169-osios dienos vizito buvo leidžiama pacientams laipsniškai mažinti Jakavi dozę ir jo vartojimą nutraukti.

Vyriškosios ir moteriškosios lyties pacientai sudarė atitinkamai 64,4 % (n = 29) ir 35,6 % (n = 16) visų pacientų, o 30 pacientų (66,7 %) iki transplantacijos buvo nustatyta piktybinė gretutinė liga, dažniausia leukemija (27 pacientams, 60 %).

Tarp 45 vaikų, kurie buvo įtraukti į REACH5 tyrimą, 17 pacientų (37,8 %) buvo nustatyta anksčiau negydyta lėtinė TpŠL, o 28 pacientams (62,2 %) buvo nustatyta kortikosteroidams atspari lėtinė TpŠL. 62,2 % pacientų nustatyta sunki liga, o 37,8 % pacientų nustatyta vidutinio sunkumo liga. Trisdešimt vienam pacientui (68,9 %) buvo pažeista oda, aštuoniolikai pacientų (40 %) buvo pažeista burnos ertmė, o keturiolikai pacientų (31,1 %) buvo pažeisti plaučiai.

REACH5 tyrimo duomenimis, BAD rodmuo 169-ąją dieną (pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis) buvo 40 % (90 % PI: 27,7; 53,3) visiems tyrime dalyvavusiems vaikams ir 39,3 % kortikosteroidams atsparia liga sirgusiems pacientams.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Ruksolitinibas priskiriamas 1-osios klasės medžiagoms pagal biofarmacinių vaistinių preparatų klasifikacijos sistemą (BCS), jam būdingas didelis skvarbumas, didelis tirpumas ir greitas skaidymasis. Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad per burną pavartojus ruksolitinibo, jis greitai absorbuojamas, o didžiausia koncentracija plazmoje (C_{max}) susidaro maždaug po 1 valandos nuo dozės vartojimo. Remiantis atlikto žmogaus masės pusiausvyros tyrimo duomenimis, per burną vartojamo ruksolitinibo absorbcija yra 95 % ar didesnė (nustatant ruksolitinibo ar pirmojo prasiskverbimo pro kepenis metu susidarančių jo metabolitų koncentracijas). Skiriant vienkartinę 5-200 mg dozę, vidutinės ruksolitinibo C_{max} ir bendrosios ekspozicijos (AUC) rodiklių reikšmės proporcingai didėjo. Vartojant kartu su daug riebalų turinčiu maistu, kliniškai reikšmingų ruksolitinibo farmakokinetikos savybių pokyčių nenustatyta. Vaistinio preparato vartojant kartu su daug riebalų turinčiu maistu, vidutinis C_{max} rodiklis nedaug sumažėjo (24 %), o vidutinis AUC rodiklis beveik nepakito (padidėjo 4 %).

Pasiskirstymas

Vidutinis pasiskirstymo tūris nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai yra maždaug 75 litrai MF ir TP sergančiųjų organizmuose, 67,5 litro ūmine TpŠL sergančių paauglių ir suaugusiųjų organizmuose bei 60,9 litro lėtine TpŠL sergančių paauglių ir suaugusiųjų organizmuose. Ūmine arba lėtine TpŠL sergančių vaikų, kurių kūno paviršiaus plotas (KPP) yra mažesnis kaip 1 m², organizmuose vidutinis pasiskirstymo tūris nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai yra maždaug 30 litrų. Pasiekus kliniškai reikšmingas ruksolitinibo koncentracijas, maždaug 97 % vaistinio preparato susijungia su plazmos baltymais *in vitro* (daugiausia jungiasi su albuminu). Su žiurkėmis atlikto viso kūno autoradiografijos tyrimo duomenimis nustatyta, kad ruksolitinibas pro hematoencefalinį barjerą neprasiskverbia.

Biotransformacija

Ruksolitinibas daugiausia metabolizuojamas CYP3A4 izofermento (> 50 %), taip pat prisideda CYP2C9 izofermentas. Žmogaus kraujo plazmoje daugiausia yra pirminės veikliosios medžiagos, kraujo apytakoje sudarančios 60 % viso su vaistiniu preparatu susijusios medžiagos kiekio. Kraujo plazmoje yra du svarbiausi aktyvūs metabolitai, kurių kiekis sudaro 25 % ir 11 % pirminės medžiagos AUC rodiklio. Šių metabolitų poveikis sudaro nuo pusės iki penktadalio pirminės medžiagos su JAK susijusio farmakologinio poveikio. Visų veikliųjų metabolitų poveikių suma sudaro 18 % bendrojo ruksolitinibo farmakodinaminio poveikio. *In vitro* atliktų tyrimų duomenimis nustatyta, kad susidarius kliniškai reikšmingoms koncentracijoms ruksolitinibas neslopina CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ir CYP3A4 izofermentų, taip pat nėra stiprus CYP1A2, CYP2B6 ir CYP3A4 izofermentų induktorius. *In vitro* tyrimo duomenimis nustatyta, kad ruksolitinibas gali slopinti P-gp ir BCRP.

Eliminacija

Ruksolitinibo daugiausia eliminuojama jį metabolizavus. Vidutinis ruksolitinibo pusinės eliminacijos laikotarpis yra maždaug 3 valandos. Sveikiems suaugusiems tiriamiesiems asmenims per burną paskyrus vienkartinę [^{14}C] žymėtą ruksolitinibo dozę nustatyta, kad vaistinio preparato daugiausia eliminuojama jį metabolizavus, o 74 % radioaktyvaus žymėto vaistinio preparato išsiskiria su šlapimu bei 22 % - su išmatomis. Nepakitusios radioaktyvios žymėtos pradinės medžiagos išsiskiria mažiau kaip 1 %.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Tyrimų metu skiriant tiek vienkartinę dozę, tiek kartotines dozes, nustatytas nuo dozės priklausantis farmakokinetikos pobūdis.

Ypatingos pacientų grupės

Amžiaus, lyties ir rasės įtaka

Tyrimų su sveikais savanoriais metu nenustatyta jokių svarbių ruksolitinibo farmakokinetikos skirtumų, susijusių su tiriamųjų asmenų lytimi ir rase.

Populiacinė farmakokinetika

Atlikus populiacinės farmakokinetikos analizę MF sergantiems pacientams, nenustatyta jokio ryšio tarp per burną vartojamo vaistinio preparato klirenso ir pacientų amžiaus ar rasės. Numatomas vaistinio preparato klirensas buvo 17,7 litro per valandą moterims ir 22,1 litro per valandą vyrams, nustatytas 39 % kintamumas skirtingiems MF sergantiems asmenims. Remiantis populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, TP sergantiems pacientams nustatytas vaistinio preparato klirensas buvo 12,7 litro per valandą, taip pat nustatytas 42 % kintamumas skirtingiems asmenims bei nenustatyta jokio ryšio tarp per burną vartojamo vaistinio preparato klirenso ir pacientų lyties, amžiaus ar rasės. Vaistinio preparato klirensas ūmine TpŠL sergantiems paaugliams ir suaugusiems pacientams buvo 10,4 litro per valandą, o lėtine TpŠL sergantiems paaugliams ir suaugusiems pacientams – 7,8 litro per valandą, nustatytas 49 % kintamumas skirtingiems asmenims. Ūmine arba lėtine TpŠL sergantiems vaikams, kurių KPP yra mažesnis kaip 1 m^2 , vaistinio preparato klirensas buvo tarp 6,5 ir 7 litrų per valandą. Remiantis populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, TpŠL sergantiems pacientams nebuvo nustatyta jokio ryšio tarp per burną vartojamo vaistinio preparato klirenso ir pacientų lyties, amžiaus ar rasės. Skiriant po 10 mg du kartus per parą dozę TpŠL sergantiems pacientams, kurių KPP buvo nedidelis, vaistinio preparato ekspozicija padidėjo. Tiriamiesiems asmenims, kurių KPP buvo 1 m^2 , $1,25\text{ m}^2$ ir $1,5\text{ m}^2$, apskaičiuotoji vidutinė ekspozicija (AUC rodmuo) buvo atitinkamai 31 %, 22 % ir 12 % didesnė nei nustatytoji tipiškam suaugusiam pacientui (KPP $1,79\text{ m}^2$).

Vaikų populiacija

Jakavi farmakokinetinės savybės < 18 metų amžiaus vaikų populiacijoje MF ir TP indikacijoms neištirti.

Kaip ir skiriant TpŠL sergantiems suaugusiems pacientams, ruksolitinibo paskyrus per burną TpŠL sergantiems vaikams jis greitai absorbuojamas. 6-11 vaikams skiriant po 5 mg du kartus per parą dozes, buvo pasiekta panaši vaistinio preparato ekspozicija kaip ūmine ir lėtine TpŠL sergantiems paaugliams ir suaugusiems skiriant po 10 mg du kartus per parą dozę, o tai patvirtina ekspozicijos atitikmenis, kurie gauti pritaikius duomenų ekstrapoliaciją. Ekspozicijos atitikmenys rodo, kad 2-5 metų ūmine ir lėtine TpŠL sergantiems vaikams vaistinio preparato dozė yra po 8 mg/m^2 du kartus per parą.

Ruksolitinibo poveikis ūmine ar lėtine TpŠL sergantiems jaunesniems kaip 2 metų vaikams neištirtas, todėl buvo pritaikytas duomenų modeliavimas, siekiant prognozuoti vaistinio preparato ekspoziciją šiems pacientams, atsižvelgiant į nuo amžiaus priklausomus aspektus jaunesniems pacientams bei remiantis suaugusių pacientų duomenimis.

Remiantis apibendrintais populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis ūmine arba lėtine TpŠL sergantiems vaikams, ruksolitinibo klirensas mažėjo mažėjant KPP. Duomenis koregavus pagal KPP įtaką nustatyta, kad kiti demografiniai veiksniai, tokie kaip amžius, kūno svoris ir kūno masės indeksas, neturėjo kliniškai reikšmingos įtakos ruksolitinibo ekspozicijai.

Sutrikusi inkstų funkcija

Inkstų funkcijos rodikliai buvo nustatomi naudojant tiek Dietos modifikavimo sergantiems inkstų liga skalę (angl. *Modification of Diet in Renal Disease – MDRD*), tiek šlapimo kreatinina. Paskyrus vienkartinę 25 mg ruksolitinibo dozę, vaistinio preparato ekspozicija buvo panaši visiems tiriamiesiems asmenims, kuriems buvo įvairaus laipsnio inkstų funkcijos sutrikimas, ir tiems, kurių inkstų funkcija buvo normali. Tačiau ruksolitinibo metabolitų AUC rodiklių plazmoje reikšmės buvo linkusios didėti sunkėjant inkstų funkcijos sutrikimui, o šios reikšmės labiausiai padidėjo tiriamiesiems asmenims, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas. Nežinoma, ar padidėjusi metabolitų ekspozicija sukelia saugumo problemų. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ir galutinės stadijos inkstų liga, rekomenduojama koreguoti vaistinio preparato dozę (žr. 4.2 skyrių). Dozės skyrimas tik dializių atlikimo dienomis sumažina metabolitų ekspoziciją, tačiau mažina ir farmakodinaminį poveikį, ypač pasireiškiantį tomis dienomis, kai neatliekamos dializės.

Sutrikusi kepenų funkcija

Paskyrus vienkartinę 25 mg ruksolitinibo dozę pacientams, kuriems buvo įvairaus laipsnio kepenų funkcijos sutrikimas, vidutinis ruksolitinibo AUC rodiklis tiems pacientams, kuriems buvo nesunkus, vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, padidėjo atitinkamai 87 %, 28 % ir 65 %, lyginant su AUC rodikliu pacientams, kurių kepenų funkcija buvo normali. Nenustatyta aiškaus ryšio tarp AUC rodiklio ir kepenų funkcijos sutrikimo laipsnio pagal Child-Pugh klasifikaciją. Galutinės vaistinio preparato pusinės eliminacijos laikotarpis pacientams, kuriems buvo kepenų funkcijos sutrikimas, pailgėjo lyginant su šiuo rodikliu sveikiems tiriamiesiems asmenims (nuo 4,1 iki 5,0 valandos lyginant su 2,8 valandos). MF ir TP sergantiems pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, vaistinio preparato dozę rekomenduojama mažinti maždaug 50 % (žr. 4.2 skyrių).

TpŠL sergantiems pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, nesusijęs su TpŠL, pradinę ruksolitinibo dozę reikia sumažinti 50 %.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ruksolitinibo poveikis buvo vertinamas atlikus farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai tyrimus bei galimo kancerogeniškumo tyrimą. Kartotinių dozių tyrimų duomenimis nustatyta, kad dėl farmakologinio ruksolitinibo poveikio pirmiausia pažeidžiami organai yra kaulų čiulpai, periferinis kraujas ir limfoidinis audinys. Tyrimų su šunimis metu nustatyta infekcijų pasireiškimo atvejų, kurie paprastai buvo susiję su imuninės sistemos slopinimu. Telemetrijos tyrimo su šunimis metu nustatytas nepageidaujamas kraujospūdžio sumažėjimas ir širdies susitraukimų dažnio padidėjimas, o poveikio žiurkių kvėpavimo sistemai tyrimo metu nustatytas nepageidaujamas minutinio iškvėpimo tūrio sumažėjimas. Tyrimų su šunimis ir žiurkėmis metu nustatyta, kad nepageidaujamo poveikio nesukeliančios vaistinio preparato koncentracijos ribos (vertinant nesusijungusio vaistinio preparato $C_{\max}$ rodiklį) yra, atitinkamai, 15,7 kartų ir 10,4 kartų didesnės nei koncentracijos, susidarančios skiriant didžiausią rekomenduojamą po 25 mg du kartus per parą dozę žmonėms. Tiriant neurofarmakologinį ruksolitinibo poveikį, jokio poveikio nenustatyta.

Su žiurkių jaunikliais atliktų tyrimų duomenimis, ruksolitinibo skyrimas turėjo įtakos augimui ir kaulų rodmenims. Nustatytas sulėtėjęs kaulų augimas, kai buvo skiriamos ≥ 5 mg/kg per parą vaistinio preparato dozės pradedant 7-ąją postnatalinę dieną (atitinka žmogaus naujagimio amžių) ir kai buvo skiriamos ≥ 15 mg/kg per parą vaistinio preparato dozės pradedant 14-ąją ar 21-ąją postnatalinę dieną (atitinka žmogaus naujagimio ar 1-3 metų amžių). Nustatyti lūžiai ir ankstyvos žiurkių jauniklių žūtys, kai buvo skiriamos ≥ 30 mg/kg per parą vaistinio preparato dozės pradedant nuo 7-osios postnatalinės dienos. Remiantis nesusijungusio vaistinio preparato AUC rodmeniu, vaistinio preparato ekspozicija, kai nesukeliama nepageidaujamo poveikio (angl. *no observed adverse effect level* – NOAEL) žiurkių jaunikliams vaistinio preparato skiriant nuo 7-osios postnatalinės dienos, buvo 0,3 karto, lyginant su susidarancia ekspozicija suaugusiems pacientams, vartojantiems po 25 mg dozę du kartus per parą, tuo tarpu sulėtėjęs kaulų augimas ir lūžiai pasireiškė esant ekspozicijai, kuri lygi atitinkamai 1,5 karto ir 13 kartų didesnei nei susidaranti ekspozicija suaugusiems pacientams, vartojantiems po 25 mg dozę du kartus per parą. Toks poveikis paprastai buvo stipresnis, kai vaistinio preparato postnataliniu laikotarpiu buvo pradama skirti anksčiau. Išskyrus nustatytą poveikį kaulų vystymuisi, kitoks ruksolitinibo poveikis žiurkių jaunikliams buvo panašus kaip ir nustatytasis suaugusioms žiurkėms. Žiurkių jaunikliai yra jautresni toksiniam ruksolitinibo poveikiui, lyginant su suaugusiomis žiurkėmis.

Su gyvūnais atliktų tyrimų duomenimis nustatyta, kad skiriant ruksolitinibo sumažėjo vaisių kūno svoris ir padažnėjo embrionų kritimų po implantacijos. Su žiurkėmis ir triušiais atliktų tyrimų metu teratogeninio poveikio nenustatyta. Tačiau pasiektos vaistinio preparato ekspozicijos ribos, palyginus su ekspozicija vartojant didžiausią dozę žmonėms, buvo nedidelės, todėl šių tyrimų rezultatų klinikinė reikšmė ribota. Vaistinio preparato poveikio vaisingumui nenustatyta. Atlikus prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimą nustatyta, kad nedaug pailgėjo gestacijos laikotarpis, sumažėjo implantacijos sričių kiekis ir sumažėjo atsivestų jauniklių kiekis. Jaunikliams nustatytas sumažėjęs pradinis kūno svoris ir pastebėtas trumpas laikotarpis, kai sumažėjo vidutinis kūno svorio prieaugis. Tyrimo su laktuojančiomis žiurkėmis metu nustatyta, kad ruksolitinibo ir (arba) jo metabolitų išsiskiria su žiurkių pienu, o jų koncentracija piene buvo 13 kartų didesnė nei koncentracija patelių plazmoje. Nenustatyta mutageninio ar klastogeninio ruksolitinibo poveikio. Atlikus Tg.rasH2 transgeninių pelių modelio tyrimą, kancerogeninio ruksolitinibo poveikio nenustatyta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Mikrokristalinė celiuliozė
Magnio stearatas
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas
Karboksietilkrakmolo A natrio druska
Povidonas K30
Hidroksipropilceliuliozė nuo 300 iki 600 cps
Laktozė monohidratas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC/PCTFE/Aluminio lizdinės plokštelės pakuotės, kuriose yra 14 arba 56 tabletės arba multipakuotės, kuriose yra 168 (3 pakuotės po 56) tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių ar rūšių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

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

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

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2012 m. rugpjūčio 23 d.
Paskutinio perregistravimo data 2017 m. balandžio 24 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Jakavi 5 mg/ml geriamasis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

1 ml geriamojo tirpalo yra 5 mg ruksolitinibo (*ruxolitinibum*) (ruksolitinibo fosfato pavidalu).

60 ml geriamojo tirpalo buteliuke yra 300 mg ruksolitinibo (*ruxolitinibum*) (ruksolitinibo fosfato pavidalu).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekviename geriamojo tirpalo mililitre yra 150 mg propilenglikolio, 1,2 mg metilo parahidroksibenzoato ir 0,4 mg propilo parahidroksibenzoato (žr. 4.4 skyrių).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Geriamasis tirpalas.

Skaidrus, bespalvis ar šviesiai gelsvos spalvos tirpalas, kuriame gali būti nedidelių bespalvių dalelių ar nedaug nuosėdų.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Transplantato prieš šeimininką liga (TpŠL)

Ūminė TpŠL

Jakavi skirtas suaugusių pacientų ir nuo 28 dienų ir vyresnių vaikų, kuriems nustatyta ūminė transplantato prieš šeimininką liga ir kuriems atsakas į kortikosteroidus ar kitą sisteminį gydymą yra nepakankamas, gydymui (žr. 5.1 skyrių).

Lėtinė TpŠL

Jakavi skirtas suaugusių pacientų ir nuo 6 mėnesių ir vyresnių vaikų, kuriems nustatyta lėtinė transplantato prieš šeimininką liga ir kuriems atsakas į kortikosteroidus ar kitą sisteminį gydymą yra nepakankamas, gydymui (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Jakavi turi pradėti tik gydytojas, turintis vaistinių preparatų nuo vėžio skyrimo patirties.

Prieš pradedant gydymą Jakavi reikia atlikti bendrąjį kraujo tyrimą ir nustatyti baltųjų kraujo ląstelių formulę.

Bendrąjį kraujo tyrimą atlikti ir baltųjų kraujo ląstelių formulę nustatyti reikėtų reguliariai kas 2-4 savaites, kol nusistovės Jakavi dozė, ir vėliau pagal klinikinį poreikį (žr. 4.4 skyrių).

Dozavimas

Pradinė dozė

Rekomenduojama pradinė Jakavi dozė ūmine arba lėtine transplantato prieš šeimininką liga (TpŠL) sergantiems pacientams priklauso nuo jų amžiaus (žr. 1 ir 2 lenteles).

1 lentelė Pradinės dozės ūminės transplantato prieš šeimininką ligos gydymui

Amžiaus grupė	Pradinė dozė
12 metų ir vyresni	Po 10 mg / 2 ml du kartus per parą
Nuo 6 metų iki mažiau kaip 12 metų	Po 5 mg / 1 ml du kartus per parą
Nuo 28 dienų iki mažiau kaip 6 metų	Po 8 mg/m ² du kartus per parą (žr. 3 lentelę)

2 lentelė Pradinės dozės lėtinės transplantato prieš šeimininką ligos gydymui

Amžiaus grupė	Pradinė dozė
12 metų ir vyresni	Po 10 mg / 2 ml du kartus per parą
Nuo 6 metų iki mažiau kaip 12 metų	Po 5 mg / 1 ml du kartus per parą
Nuo 6 mėnesių iki mažiau kaip 6 metų	Po 8 mg/m ² du kartus per parą (žr. 3 lentelę)

Šias pradines dozes TpŠL gydyti galima skirti tablečių forma pacientams, kurie gali nuryti nepadalintas tabletes arba geriamojo tirpalo forma.

Jakavi tirpalo tūris, kurį reikia vartoti du kartus per parą, kai skiriama 8 mg/m² pradinė dozė jaunesniems kaip 6 metų pacientams, nurodytas 3 lentelėje.

3 lentelė Jakavi geriamojo tirpalo tūris (5 mg/ml), kurį reikia vartoti du kartus per parą, kai skiriama 8 mg/m² pradinė dozė jaunesniems kaip 6 metų pacientams

Kūno paviršiaus plotas (KPP) (m ²)		Tūris (ml)
Min.	Maks.	
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

Jakavi galima paskirti kartu su kortikosteroidais ir (arba) kalcineurino inhibitoriais (KNI).

Dozės koregavimas

Vaistinio preparato dozę galima koreguoti atsižvelgiant į veiksmingumo ir saugumo duomenis.

TpŠL sergantiems pacientams, kuriems nustatoma trombocitopenija, neutropenija arba padidėjusi bendrojo bilirubino koncentracija po to, kai buvo skirtas įprastinis palaikomasis gydymas, įskaitant augimo faktorius, vaistinius preparatus infekcijai gydyti ir transfuzijas, gali reikėti mažinti vaistinio preparato dozę ar laikinai nutraukti gydymą. Rekomenduojamą pradinę dozę TpŠL sergantiems pacientams reikia sumažinti maždaug 50 % ir tokią vartoti du kartus per parą. Pacientams, kurie netoleruoja sumažintos Jakavi dozės, gydymą reikia laikinai nutraukti. Išsamios dozavimo rekomendacijos nurodytos 4 lentelėje.

4 lentelė Gydymo ruksolitiniu dozės TpŠL sergantiems pacientams, kuriems yra trombocitopenija, neutropenija ar padidėjusi bendrojo bilirubino koncentracija

Laboratorinis rodmuo	Dozavimo rekomendacija
Trombocitų skaičius $< 20\,000/\text{mm}^3$	Sumažinti Jakavi dozę vienu dozės intervalu. Jeigu trombocitų skaičius per septynias dienas tampa $\geq 20\,000/\text{mm}^3$, dozę galima padidinti iki ankstesniosios dozės, kitu atveju – toliau skirti mažesnę dozę.
Trombocitų skaičius $< 15\,000/\text{mm}^3$	Laikina neskirti Jakavi, kol trombocitų skaičius taps $\geq 20\,000/\text{mm}^3$, tuomet atnaujinti skyrimą vienu mažesniu dozės intervalu.
Absoliutūs neutrofilų skaičius (ANK) nuo $\geq 500/\text{mm}^3$ iki $< 750/\text{mm}^3$	Sumažinti Jakavi dozę vienu dozės intervalu. Atnaujinti pradinės dozės skyrimą, jeigu ANK yra $> 1\,000/\text{mm}^3$.
Absoliutūs neutrofilų skaičius $< 500/\text{mm}^3$	Laikina neskirti Jakavi, kol ANK taps $> 500/\text{mm}^3$, tuomet atnaujinti skyrimą vienu mažesniu dozės intervalu. Jeigu ANK tampa $> 1\,000/\text{mm}^3$, galima atnaujinti pradinės dozės skyrimą.
Padidėjusi bendrojo bilirubino koncentracija nesukelta TpŠL (ne kepenų TpŠL)	Nuo $> 3,0$ iki $5,0$ kartų viršija viršutinę normos ribą (VNR): Tęsti Jakavi skyrimą vienu mažesniu dozės intervalu, kol tampa $\leq 3,0 \times \text{VNR}$.
	Nuo $> 5,0$ iki $10,0 \times \text{VNR}$: laikina neskirti Jakavi iki 14 dienų, kol bendrojo bilirubino koncentracija tampa $\leq 3,0 \times \text{VNR}$. Jeigu bendrojo bilirubino koncentracija yra $\leq 3,0 \times \text{VNR}$, galima atnaujinti tokios pat dozės skyrimą. Jeigu po 14 dienų bendrojo bilirubino koncentracija nėra $\leq 3,0 \times \text{VNR}$, atnaujinti skyrimą vienu mažesniu dozės intervalu.
	$> 10,0 \times \text{VNR}$: laikina neskirti Jakavi, kol bendrojo bilirubino koncentracija tampa $\leq 3,0 \times \text{VNR}$, tuomet atnaujinti skyrimą vienu mažesniu dozės intervalu.
Padidėjusi bendrojo bilirubino koncentracija sukelta TpŠL (kepenų TpŠL)	$> 3,0 \times \text{VNR}$: tęsti Jakavi skyrimą vienu mažesniu dozės intervalu, kol bendrojo bilirubino koncentracija tampa $\leq 3,0 \times \text{VNR}$.

Dozės koregavimas kartu skiriant stiprių CYP3A4 inhibitorių arba CYP2C9/3A4 inhibitorių

Tais atvejais, kai ruksolitino skiriama kartu su stipriais CYP3A4 izofermento inhibitoriais arba tiek CYP2C9, tiek ir CYP3A4 fermentų inhibitoriais (pvz., flukonazolu), ruksolitino dozę reikia sumažinti maždaug 50 % ir tokią vartoti du kartus per parą (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius). Reikėtų vengti vartoti ruksolitino kartu su didesnėmis kaip 200 mg flukonazolo dozėmis per parą.

Ypatingos populiacijos

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, vaistinio preparato dozės specifškai koreguoti nereikia.

Rekomenduojamą pradinę dozę TpŠL sergantiems pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas mažesnis kaip 30 ml/min.), reikia sumažinti maždaug 50 % ir tokią vartoti du kartus per parą. Ruksolitinibo vartojimo metu pacientų būklę reikia atidžiai stebėti vertinant vaistinio preparato saugumą ir veiksmingumą (žr. 4.4 skyrių).

Duomenų apie pacientus, kurie serga TpŠL ir galutinės stadijos inkstų liga (GSIL), nėra.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Ruksolitinibo dozę galima koreguoti, siekiant sumažinti citopenijos pasireiškimo riziką.

Pacientams, kuriems yra nesunkus, vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nesusijęs su TpŠL, pradinę ruksolitinibo dozę reikia sumažinti 50 % (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kuriems pasireiškianti TpŠL sutrikdo kepenų funkciją ir bendrojo bilirubino koncentracija padidėja $> 3 \times \text{VNR}$, reikia dažniau atlikti kraujo tyrimą dėl toksinio poveikio nustatymo ir rekomenduojama mažinti dozę vienu dozės intervalu (žr. 4.4 skyrių).

Vyresni pacientai (≥ 65 metų)

Vyresniems pacientams vaistinio preparato dozės papildomai koreguoti nerekomenduojama.

Gydymo nutraukimas

Pacientams galima apsvarstyti Jakavi dozės mažinimo ir gydymo nutraukimo galimybę, kai pasireiškia atsakas ir nutraukiamas kortikosteroidų vartojimas. Kas du mėnesius rekomenduojama 50 % sumažinti Jakavi dozę. Jeigu mažinant Jakavi dozę ar nutraukus jo vartojimą TpŠL požymiai ar simptomai atsinaujina, reikia apsvarstyti gydymo atnaujinimo ar dozės didinimo galimybę.

Vartojimo metodas

Jakavi reikia vartoti per burną, valgio metu ar nevalgius.

Rekomenduojama, kad prieš pradėdant skirti pirmąją vaistinio preparato dozę sveikatos priežiūros specialistas su paciento globėju aptartų, kaip reikia tinkamai vartoti paskirtą geriamojo tirpalo paros dozę.

Rekomenduojama Jakavi dozę kasdien vartoti panašiu metu, naudojant pakuotėje tiekiamą daugkartinio naudojimo geriamąjį švirkštą.

Jeigu pacientas pamiršta pavartoti vaistinio preparato dozę, papildomos dozės vartoti negalima, tokiu atveju reikia vartoti kitą paskirtą vaistinio preparato dozę įprastu laiku.

Išgėręs geriamojo tirpalo pacientas gali gerti vandenį, kad įsitikintų, jog vaistinis preparatas buvo visiškai nurytas. Jei pacientas negali nuryti ir turi *in situ* nazogastrinį zondą arba gastrostomos vamzdelį, Jakavi geriamąjį tirpalą galima skirti per nazogastrinį zondą arba gastrostomos vamzdelį, kurie yra 4-ojo dydžio pagal prancūzišką skalę (ar didesni) ir kurių ilgis yra ne didesnis kaip 125 cm. Sušvirkštus geriamąjį tirpalą, zondą arba vamzdelį reikia nedelsiant nuplauti vandeniu.

Vaistinio preparato paruošimo instrukcijos nurodytos pakuotės lapelio pabaigoje pateikiamose Vartojimo instrukcijose.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Nėštumo ir žindymo laikotarpis.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Mielosupresija

Skiriant Jakavi gali pasireikšti nepageidaujamų su vaistinio preparato vartojimu susijusių kraujo sutrikimų, įskaitant trombocitopeniją, anemiją ir neutropeniją. Prieš pradėdant skirti gydymą Jakavi reikia atlikti bendrąjį kraujo tyrimą ir nustatyti baltųjų kraujo ląstelių formulę.

Trombocitopenija paprastai yra grįžtama, dažniausiai trombocitų skaičius atsistato sumažinus vaistinio preparato dozę ar laikinai nutraukus Jakavi vartojimą (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius). Tačiau kai kliniškai reikalinga, gali prireikti perpilti trombocitų masę.

Pacientams, kuriems pasireiškia anemija, gali reikėti perpilti kraują. Šiems pacientams taip pat gali reikėti apsvarstyti vaistinio preparato dozės koregavimo ar laikino vaistinio preparato vartojimo nutraukimo klausimą.

Pacientams, kuriems prieš pradėdant gydymą hemoglobino koncentracija buvo mažesnis kaip 10,0 g/dl, yra didesnė rizika, kad gydymo metu hemoglobino koncentracija sumažės iki mažesnio kaip 8,0 g/dl, lyginant su tais pacientais, kuriems prieš pradėdant vartoti vaistinio preparato hemoglobino koncentracija buvo didesnė (79,3 % lyginant su 30,1 %). Pacientams, kuriems prieš pradėdant gydymą hemoglobino koncentracija buvo mažesnis kaip 10,0 g/dl, rekomenduojama dažniau tirti kraujo rodiklius bei atidžiau stebėti dėl klinikinių su Jakavi vartojimu susijusių nepageidaujamų reakcijų požymių bei simptomų pasireiškimo.

Neutropenija (kai absoliutus neutrofilų skaičius yra $< 500/\text{mm}^3$) paprastai buvo grįžtama, neutrofilų skaičius atsistatydavo laikinai nutraukus Jakavi vartojimą (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Jeigu kliniškai reikalinga, reikėtų reguliariai atlikti bendrąjį kraujo tyrimą ir koreguoti vaistinio preparato dozę (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Infekcijos

Pacientams, gydomiems Jakavi pasireiškė sunkių bakterijų, mikobakterijų, grybelių, virusų ir kitų oportunistinių infekcijų. Pacientus reikia ištirti dėl galimų sunkių infekcijų. Gydytojai turi atidžiai stebėti Jakavi vartojančių pacientų būklę dėl infekcijų požymių ar simptomų pasireiškimo ir nedelsdami skirti reikalingą gydymą. Gydymo Jakavi negalima pradėti, kol neišnyko aktyvios sunkios infekcijos požymiai.

Jakavi vartojusiems pacientams nustatyta tuberkuliozės atvejų. Prieš pradėdant skirti gydymą, pacientus reikia ištirti dėl aktyvios ir neaktyvios („latentinės“) tuberkuliozės, atsižvelgiant į vietines rekomendacijas. Šis ištyrimas gali būti pagrįstas medicinine anamneze, galimais ankstesniais kontaktais su sergančiaisiais tuberkulioze ir (arba) tinkamais atrankiniais tyrimais, pavyzdžiui, atitinkamai, plaučių rentgenograma, tuberkulino mėginiu ir (arba) gama interferono atpalaidavimo tyrimu. Vaistinio preparato išrašantiems gydytojams reikia prisiminti apie galimą klaidingai neigiamų odos tuberkulino mėginio rezultatų riziką, ypač tiems pacientams, kurie sunkiai serga arba kurių imuninės sistemos funkcija yra nusilpusi.

Jakavi vartojusiems ir lėtine hepatito B viruso (HBV) infekcija sirgusiems pacientams nustatyta hepatito B viremijos laipsnio (HBV-DNR titrų) padidėjimo atvejų kartu su alanino aminotransferazės bei aspartato aminotransferazės aktyvumo padidėjimu arba be šio aktyvumo padidėjimo. Prieš pradėdant gydymą Jakavi, rekomenduojama ištirti HBV žymenis. Šiems pacientams HBV infekciją reikia gydyti ir stebėti, atsižvelgiant į atitinkamas klinikines gaires.

Herpes zoster infekcija

Gydytojai turi nurodyti pacientams ankstyvuosius *Herpes zoster* viruso sukeltos infekcijos požymius ir simptomus; pacientams reikia nurodyti, kad pasireiškus šiems požymiams kaip galima greičiau kreiptųsi medicininės pagalbos.

Progresuojančioji daugiažidininė leukoencefalopatija

Gauta pranešimų apie pasireiškusius progresuojančiosios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PDL) atvejus Jakavi skiriant pacientams gydyti. Gydytojai ypatingai turėtų atkreipti dėmesį į galimai įtariamus PDL simptomus, kurių pacientai gali nepastebėti (pvz., pažintinių funkcijų, neurologinius ar psichiatrinius simptomus ar požymius). Pacientus reikia atidžiai stebėti dėl šių naujų simptomų ar požymių atsiradimo ar pasunkėjimo, ir jei tokie simptomai ar požymiai atsiranda, pacientus reikia nukreipti neurologo konsultacijai ir apsvarstyti tinkamas PDL diagnozės nustatymo priemones. Jei įtariama PDL, rekomenduojama nutraukti vaistinio preparato vartojimą iki PDL diagnozė bus paneigta.

Lipidų koncentracijos sutrikimai/padidėjimas

Gydymas Jakavi buvo susijęs su padidėjusiais lipidų koncentracijos rodikliais, įskaitant bendrojo cholesterolio, didelio tankio lipoproteinų (DTL) cholesterolio, mažo tankio lipoproteinų (MTL) cholesterolio ir trigliceridų koncentraciją. Esant dislipidemijai, rekomenduojama ją gydyti ir stebėti lipidų koncentraciją, atsižvelgiant į atitinkamas kliniškes gaires.

Reikšmingi nepageidaujami širdies reiškiniai (*angl. Major adverse cardiac events, MACE*)

Atliekant didelį atsitiktinių imčių veikliuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamą tofacitinibo (kito JAK inhibitoriaus) tyrimą, kuriame dalyvavo reumatoidiniu artritu sergantys 50 metų ir vyresni pacientai, turintys bent vieną papildomą širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizikos veiksni, tofacitinibą vartojusiems pacientams nustatytas didesnis reikšmingų nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių reiškinių (MACE), apibūdinamų kaip mirtis nuo širdies ir kraujagyslių sutrikimo, nemirtinas miokardo infarktas (MI) ir nemirtinas insultas, dažnis, palyginti su vartojusiais naviko nekrozės faktoriaus (NNF) inhibitorius.

Jakavi vartojusiems pacientams buvo nustatyta MACE atvejų. Prieš skiriant ar pratęsiant gydymą Jakavi, reikia įvertinti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį konkrečiam pacientui, ypač tiems, kurie yra 65 metų ir vyresni, ilgą laiką rūkantys ar anksčiau ilgą laiką rūkę, sirgę aterosklerozine širdies ir kraujagyslių liga arba turintys kitų širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizikos veiksnių.

Trombozė

Atliekant didelį atsitiktinių imčių veikliuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamą tofacitinibo (kito JAK inhibitoriaus) tyrimą, kuriame dalyvavo reumatoidiniu artritu sergantys 50 metų ir vyresni pacientai, turintys bent vieną papildomą širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizikos veiksni, tofacitinibą vartojusiems pacientams nustatytas nuo dozės priklausomas didesnis venų tromboembolinių reiškinių (VTE), įskaitant giliųjų venų trombozę (GVT) ir plaučių emboliją (PE), dažnis, palyginti su vartojusiais NNF inhibitorius.

Gauta pranešimų apie giliųjų venų trombozės (GVT) ir plaučių embolijos (PE) atvejus, nustatytus Jakavi vartojusiems pacientams. Klinikinių tyrimų metu Jakavi vartojusiems MF ir TP sergantiems pacientams, tromboembolinių reiškinių dažnis buvo panašus, kaip ir palyginamųjų vaistinių preparatų vartojusiųjų grupėse.

Prieš skiriant ar pratęsiant gydymą Jakavi, reikia įvertinti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį konkrečiam pacientui, ypač tiems, kurie turi širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizikos veiksnių (taip pat žr. 4.4 poskyrį „Reikšmingi nepageidaujami širdies reiškiniai (*angl. Major adverse cardiac events, MACE*)“).

Pasireiškus trombozės simptomų, reikia nedelsiant įvertinti pacientų būklę ir taikyti atitinkamą gydymą.

Antrieji pirminiai piktybiniai navikai

Atliekant didelį atsitiktinių imčių veikliuolu vaistiniu preparatu kontroliuojamą tofacitinibo (kito JAK inhibitoriaus) tyrimą, kuriame dalyvavo reumatoidiniu artritu sergantys 50 metų ir vyresni pacientai, turintys bent vieną papildomą širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizikos veiksnį, tofacitinibą vartojusiems pacientams nustatytas didesnis piktybinių navikų, ypač plaučių vėžio, limfomos ir ne melanomos tipo odos vėžio (NMOV), dažnis, palyginti su vartojusiais NNF inhibitorius.

Gauta pranešimų apie limfomą ir kitus piktybinius navikus, nustatytus pacientams, kurie vartojo JAK inhibitorius, įskaitant Jakavi.

Ruksolitinibo vartojusiems pacientams nustatyta ne melanomos tipo odos vėžio (NMOV) atvejų, įskaitant bazalinių ląstelių, plokščialąstelinę ir Merkel ląstelių karcinomą. Pacientams, kuriems yra padidėjusi odos vėžio atsiradimo rizika, rekomenduojama periodiškai įvertinti odos būklę.

Ypatingos populiacijos

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

TpŠL sergantiems pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, pradinę Jakavi dozę reikia sumažinti maždaug 50 % (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

TpŠL sergantiems pacientams, kuriems yra su TpŠL nesusijęs kepenų funkcijos sutrikimas, pradinę Jakavi dozę reikia sumažinti maždaug 50 % (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kuriems kepenų funkcijos sutrikimas diagnozuotas ruksolitinibo vartojimo metu, reikia reguliariai atlikti bendrąjį kraujo tyrimą ir nustatyti baltųjų kraujo ląstelių formulę mažiausiai kas vieną ar dvi savaites per pirmąsias 6 savaites nuo ruksolitinibo vartojimo pradžios, o vėliau kaip kliniškai reikalinga iki tol, kol kepenų funkcijos rodikliai ir kraujo ląstelių skaičius stabilizuosis.

Vaistinių preparatų sąveika

Tais atvejais, kai Jakavi reikia skirti kartu su stipriais CYP3A4 izofermento inhibitoriais arba tiek CYP3A4, tiek ir CYP2C9 fermentų inhibitoriais (pvz., flukonazolu), Jakavi dozę reikia sumažinti maždaug 50 % ir tokią vartoti du kartus per parą (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

Kartu skiriant stiprių CYP3A4 inhibitorių arba tiek CYP2C9, tiek CYP3A4 fermentų inhibitorių, rekomenduojama dažniau (pvz., du kartus per savaitę) tirti kraujo rodiklius bei atidžiau stebėti pacientus dėl su ruksolitinibo vartojimu susijusių nepageidaujamų reakcijų požymių bei simptomų pasireiškimo.

Ląstelių skaičių mažinančių vaistinių preparatų ir Jakavi vartojimas kartu buvo susijęs su kontroliuojamomis citopenijomis (žr. 4.2 skyrių dozės koregavimas sergant citopenija).

Pagalbinės medžiagos, kurios poveikis žinomas

Propilenglikolis

Kiekviename šio vaistinio preparato geriamojo tirpalo mililitre yra 150 mg propilenglikolio.

Vartojimas kartu su bet koku alkoholio dehidrogenazės substratu, pvz., etanoliu, gali sukelti nepageidaujamą poveikį jaunesniems kaip 5 metų vaikams.

Parahidroksibenzoatai

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra metilo ir propilo parahidroksibenzoatų, kurie gali sukelti alerginių reakcijų, kurios gali būti uždelstos.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiems.

Ruksolitinibas eliminuojamas jį metabolizuojant; šį metabolizmą katalizuoja CYP3A4 ir CYP2C9 fermentai. Taigi šiuos fermentus slopinantys vaistiniai preparatai gali padidinti ruksolitinibo ekspoziciją.

Vaistinių preparatų sąveika, dėl kurios reikia mažinti ruksolitinibo dozę

CYP3A4 inhibitoriai

Stiprūs CYP3A4 inhibitoriai (jų pavyzdžiai išvardyti toliau, bet neapsiribojant tik nurodytaisiais: bocepreviras, klaritromicinas, indinaviras, itraconazolas, ketokonazolas, lopinaviras ir ritonaviras, ritonaviras, mibefradilis, nefazodonas, nelfinaviras, pozakonazolas, sakvinaviras, telapreviras, telitromicinas, vorikonazolas)

Sveikiems tiriamiesiems asmenims paskyrus ruksolitinibo (10 mg vienkartinę dozę) kartu su stipriu CYP3A4 inhibitoriumi ketokonazolu, ruksolitinibo C_{max} ir AUC rodikliai buvo, atitinkamai, 33 % ir 91 % didesni, lyginant su šiais rodikliais, nustatytais kai buvo skiriama vien ruksolitinibo. Kartu skiriant ketokonazolo, ruksolitinibo pusinės eliminacijos laikotarpis pailgėjo nuo 3,7 valandos iki 6,0 valandų.

Ruksolitinibo skiriant kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais, ruksolitinibo dozę reikia sumažinti maždaug 50 % ir tokią vartoti du kartus per parą.

Pacientų būklę reikia atidžiai stebėti (pvz., du kartus per savaitę) dėl citopenijos pasireiškimo, o vaistinio preparato dozę koreguoti atsižvelgiant į saugumo ir veiksmingumo duomenis (žr. 4.2 skyrių).

Tiek CYP2C9, tiek ir CYP3A4 inhibitoriai

Sveikiems tiriamiesiems asmenims paskyrus ruksolitinibo (10 mg vienkartinę dozę) kartu su CYP2C9 ir CYP3A4 inhibitoriumi flukonazolu, ruksolitinibo C_{max} ir AUC rodikliai buvo, atitinkamai, 47 % ir 232 % didesni, lyginant su šiais rodikliais, nustatytais kai buvo skiriama vien ruksolitinibo.

Vaistinio preparato dozę reikia mažinti 50 % kartu vartojant vaistinių preparatų, kurie yra tiek CYP3A4, tiek ir CYP2C9 inhibitoriai (pvz., flukonazolo). Reikia vengti vartoti ruksolitinibo kartu su didesnėmis kaip 200 mg flukonazolo dozėmis per parą.

Fermentų induktoriai

CYP3A4 induktoriai (jų pavyzdžiai išvardyti toliau, bet neapsiribojant tik nurodytaisiais: avasimibas, karbamazepinas, fenobarbitalis, fenitoinas, rifabutinas, rifampinas (rifampicinas), jonažolės (*Hypericum perforatum*) vaistiniai preparatai)

Pacientų būklę reikia atidžiai stebėti, o vaistinio preparato dozę koreguoti atsižvelgiant į saugumo ir veiksmingumo duomenis (žr. 4.2 skyrių).

Sveikiems tiriamiesiems asmenims ruksolitinibo (50 mg vienkartinę dozę) paskyrus po stipraus CYP3A4 induktoriaus rifampicino (600 mg paros dozės 10 dienų) vartojimo, ruksolitinibo AUC rodiklis buvo, atitinkamai, 70 % mažesnis, lyginant su šiuo rodikliu, nustatyta kai buvo skiriama vien ruksolitinibo. Veikliųjų ruksolitinibo metabolitų ekspozicija nepakito. Apskritai, ruksolitinibo farmakodinaminis poveikis išliko panašus; tai rodo, kad CYP3A4 izofermento skatinimas farmakodinamiką įtakoja nedaug. Tačiau tai gali būti susiję su didele ruksolitinibo doze ir dėl to pasireiškiančiu artimu E_{max} farmakodinaminiu poveikiu. Galimi atvejai, kad pradėjus skirti stiprių fermentų induktorių atskiriems pacientams gali reikėti didinti ruksolitinibo dozę.

Kitokia ruksolitinibo ekspoziciją įtakojanti vaistinių preparatų sąveiką, į kurią reikia atsižvelgti

Silpni ir vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriai (jų pavyzdžiai išvardyti toliau, bet neapsiribojant tik nurodytaisiais: ciprofloksacinas, eritromicinas, amprenaviras, atazanaviras, diltiazemas, cimetidinas)
Sveikiems tiriamiesiems asmenims paskyrus ruksolitinibo (10 mg vienkartinę dozę) kartu su eritromicinu (po 500 mg du kartus per parą keturias dienas), ruksolitinibo $C_{\max}$ ir AUC rodikliai buvo, atitinkamai, 8 % ir 27 % didesni, lyginant su šiais rodikliais, nustatytais kai buvo skiriama vien ruksolitinibo.

Ruksolitinibo skiriant kartu su silpnais ar vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais (pvz., eritromicinu), dozės koreguoti nerekomenduojama. Tačiau pradedant kartu skirti vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorių, pacientų būklę reikia atidžiai stebėti dėl citopenijos pasireiškimo.

Ruksolitinibo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

P-glikoproteino ar kiti nešiklių transportuojamos medžiagos

Ruksolitinibas žarnyne gali slopinti P-glikoproteino ir krūties vėžio rezistentiškumo baltymo (angl. *breast cancer resistance protein - BCRP*) aktyvumą. Dėl to gali padidėti sisteminė šių nešiklių substratų (pvz., dabigatrano eteksilato, ciklosporino, rozuvastatino ir galimai digoksino) ekspozicija. Rekomenduojama stebėti terapinį šių vaistinių preparatų poveikį arba klinikinę pacientų būklę.

Gali būti, kad P-gp ir BCRP slopinimas žarnyne bus nedidelis, jeigu bus kiek įmanoma pailgintas laiko tarpas tarp šių vaistinių preparatų vartojimo.

Tyrimas su sveikais savanoriais parodė, kad ruksolitinibas neslopina geriamojo CYP3A4 substrato midazolamo metabolizmo. Todėl, nėra poveikio CYP3A4 substratų padidėjimui, tikėtinam derinant juos su ruksolitinibu. Kitas tyrimas su sveikais asmenimis parodė, kad ruksolitinibas neveikia geriamųjų kontraceptikų, kurių sudėtyje yra etinilestradiolio ir levonorgestrelio, farmakokinetikos. Manoma, kad šio derinio kontraceptinis efektyvumas nepakenks bendram ruksolitinibo veikimui.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie Jakavi vartojimą nėštumo metu nėra.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad ruksolitinibui būdingas toksinis poveikis embrionui ir vaisiui. Su žiurkėmis ir triušiais atliktų tyrimų metu teratogeninio poveikio nenustatyta. Tačiau pasiektos vaistinio preparato ekspozicijos ribos, palyginus su ekspozicija vartojant didžiausią dozę žmonėms, buvo nedidelės, todėl šių tyrimų rezultatų klinikinė reikšmė ribota (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Laikantis atsargumo priemonių, Jakavi negalima vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingos moterys / Kontracepcija

Vaisingoms moterims gydymosi Jakavi metu reikia vartoti veiksmingas kontracepcijos priemones. Moteriai pastojus Jakavi vartojimo metu, kiekvienu atveju būtina įvertinti rizikos ir naudos santykį ir tiksliai paaiškinti apie galimą pavojų vaisiui (žr. 5.3 skyrių).

Žindymas

Jakavi negalima vartoti žindymo laikotarpiu (žr. 4.3 skyrių), todėl pradėjus gydymą Jakavi žindymą reikia nutraukti. Nežinoma, ar ruksolitinibo ir (arba) jo metabolitų išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems kūdikiams negalima atmesti. Turimi su gyvūnais atliktų tyrimų farmakodinamikos ir toksikologijos duomenys rodo, kad ruksolitinibo ir jo metabolitų išsiskiria į gyvūnų pieną (žr. 5.3 skyrių).

Vaisingumas

Duomenų apie ruksolitinibo poveikį žmonių vaisingumui nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai poveikio vaisingumui neparodė.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Jakavi nepasižymi raminamuoju poveikiu arba šis poveikis nereikšmingas. Tačiau tie pacientai, kurie pavartoję Jakavi jaučia galvos svaigimą, neturėtų vairuoti ar valdyti mechanizmų.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Ūminė TpSL

Dažniausios nepageidaujamos vaistinio preparato sukeltos reakcijos, apie kurias gauta pranešimų REACH2 tyrimo metu (suaugusiems pacientams ir paaugliams), buvo trombocitopenija, anemija, neutropenija, padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas ir padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas. Dažniausios nepageidaujamos vaistinio preparato sukeltos reakcijos, apie kurias gauta pranešimų apibendrinus visus vaikų tyrimų duomenis (paauglių REACH2 tyrimo metu bei vaikų REACH4 tyrimo metu) buvo anemija, neutropenija, padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas, hipercholesterolemija ir trombocitopenija.

Laboratorinių kraujo tyrimų pokyčiai, identifikuoti kaip nepageidaujamos reakcijos ir nustatyti REACH2 tyrimo metu (suaugusiems pacientams ir paaugliams) bei apibendrintais vaikų tyrimų (REACH2 ir REACH4) duomenimis, buvo trombocitopenija (atitinkamai 85,2 % ir 55,1 %), anemija (atitinkamai 75,0 % ir 70,8 %) bei neutropenija (atitinkamai 65,1 % ir 70,0 %). 3-iojo laipsnio anemija nustatyta 47,7 % pacientų REACH2 tyrimo metu ir 45,8 % vaikų tyrimų duomenimis. 3-iojo ar 4-ojo laipsnių trombocitopenija pasireiškė atitinkamai 31,3 % ir 47,7 % pacientų REACH2 tyrimo metu bei 14,6 % ir 22,4 % pacientų apibendrintais vaikų tyrimų duomenimis. 3-iojo ar 4-ojo laipsnių neutropenija pasireiškė atitinkamai 17,9 % ir 20,6 % pacientų REACH2 tyrimo metu bei 32,0 % ir 22,0 % pacientų apibendrintais vaikų tyrimų duomenimis.

Dažniausios kitokios nei kraujo sutrikimai nepageidaujamos reakcijos, nustatytos REACH2 tyrimo metu (suaugusiems pacientams ir paaugliams) bei apibendrintais vaikų tyrimų (REACH2 ir REACH4) duomenimis, buvo citomegaloviruso (CMV) sukelta infekcija (atitinkamai 32,3 % ir 31,4 %), sepsis (atitinkamai 25,4 % ir 9,8 %), šlapimo takų infekcijos (atitinkamai 17,9 % ir 9,8 %), hipertenzija (atitinkamai 13,4 % ir 17,6 %) bei pykinimas (atitinkamai 16,4 % ir 3,9 %).

Dažniausi kitokie nei kraujo sutrikimai laboratorinių tyrimų pokyčiai, identifikuoti kaip nepageidaujamos reakcijos REACH2 tyrimo metu (suaugusiems pacientams ir paaugliams) bei apibendrintais vaikų tyrimų (REACH2 ir REACH4) duomenimis, buvo padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas (atitinkamai 54,9 % ir 63,3 %), padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas (atitinkamai 52,3 % ir 50,0 %) bei hipercholesterolemija (atitinkamai 49,2 % ir 61,2 %). Daugelis šių atvejų buvo 1-ojo ar 2-ojo laipsnių, tačiau 3-iojo laipsnio padidėjusio alanino aminotransferazės aktyvumo atvejų buvo nustatyta 17,6 % pacientų REACH2 tyrimo metu bei 27,3 % pacientų apibendrintais vaikų tyrimų duomenimis.

Vaistinio preparato vartojimą dėl nepageidaujamų reiškinių (nepriklausomai nuo priežastinio ryšio) nutraukė 29,4 % pacientų REACH2 tyrimo metu bei 21,6 % pacientų apibendrintais vaikų tyrimų duomenimis.

Lėtinė TpŠL

Dažniausios nepageidaujamos vaistinio preparato sukeltos reakcijos, apie kurias gauta pranešimų REACH3 tyrimo metu (suaugusiems pacientams ir paaugliams), buvo anemija, hipercholesterolemija ir padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas. Dažniausios (> 50 % dažnio) nepageidaujamos vaistinio preparato sukeltos reakcijos, apie kurias gauta pranešimų apibendrinus visus vaikų tyrimų duomenis (paauglių REACH3 tyrimo metu bei vaikų REACH5 tyrimo metu) buvo neutropenija, hipercholesterolemija ir padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas.

Laboratorinių kraujo tyrimų pokyčiai, identifikuoti kaip nepageidaujamos reakcijos ir nustatyti REACH3 tyrimo metu (suaugusiems pacientams ir paaugliams) bei apibendrintais vaikų tyrimų (REACH3 ir REACH5) duomenimis, buvo anemija (atitinkamai 68,6 % ir 49,1 %), neutropenija (36,2 % ir 59,3 %) bei trombocitopenija (atitinkamai 34,4 % ir 35,2 %). 3-iojo laipsnio anemija nustatyta 14,8 % pacientų REACH3 tyrimo metu ir 17,0 % pacientų apibendrintais vaikų tyrimų duomenimis. 3-iojo ar 4-ojo laipsnių neutropenija pasireiškė atitinkamai 9,5 % ir 6,7 % pacientų REACH3 tyrimo metu bei 17,3 % ir 11,1 % pacientų apibendrintais vaikų tyrimų duomenimis. 3-iojo ar 4-ojo laipsnių trombocitopenija pasireiškė atitinkamai 5,9 % ir 10,7 % suaugusių pacientų ir paauglių REACH3 tyrimo metu bei 7,7 % ir 11,1 % pacientų apibendrintais vaikų tyrimų duomenimis.

Dažniausios kitokios nei kraujo sutrikimai nepageidaujamos reakcijos, nustatytos REACH3 tyrimo metu (suaugusiems pacientams ir paaugliams) bei apibendrintais vaikų tyrimų (REACH3 ir REACH5) duomenimis, buvo hipertenzija (atitinkamai 15,0 % ir 14,5 %) bei galvos skausmas (atitinkamai 10,2 % ir 18,2 %).

Dažniausi kitokie nei kraujo sutrikimai laboratorinių tyrimų pokyčiai, identifikuoti kaip nepageidaujamos reakcijos REACH3 tyrimo metu (suaugusiems pacientams ir paaugliams) bei apibendrintais vaikų tyrimų (REACH3 ir REACH5) duomenimis, buvo hipercholesterolemija (atitinkamai 52,3 % ir 54,9 %), padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas (atitinkamai 52,2 % ir 45,5 %) bei padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas (atitinkamai 43,1 % ir 50,9 %). Daugelis šių atvejų buvo 1-ojo ar 2-ojo laipsnių, tačiau 3-iojo laipsnio laboratorinių tyrimų pokyčiai, nustatyti apibendrintais vaikų tyrimų duomenimis, buvo padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas (14,9 %) ir padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas (11,5 %).

Vaistinio preparato vartojimą dėl nepageidaujamų reiškinių (nepriklausomai nuo priežastinio ryšio) nutraukė 18,1 % pacientų REACH3 tyrimo metu bei 14,5 % pacientų apibendrintais vaikų tyrimų duomenimis.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Jakavi saugumas ūmine TpŠL sergantiems pacientams buvo įvertintas atlikus III fazės tyrimą REACH2 ir II fazės tyrimą REACH4. Į REACH2 tyrimą buvo įtraukti 201 paciento duomenys; šie pacientai buvo ≥ 12 metų ir iš pradžių atsitiktine tvarka buvo priskirti vartoti Jakavi ($n = 152$) arba pradėjo vartoti Jakavi perėję iš geriausią prieinamą gydymą (GPG) gavusiųjų grupės ($n = 49$). Nepageidaujamų su vaistinio preparato vartojimu susijusių reakcijų pasireiškimo dažnio kategorija pagrįsta duomenimis, kai vaistinio preparato ekspozicijos mediana buvo 8,9 savaitės (intervalas nuo 0,3 iki 66,1 savaitės). Apibendrintais ≥ 2 metų vaikų tyrimų duomenimis (6 pacientų iš REACH2 tyrimo bei 45 pacientų iš REACH4 tyrimo), vaistinio preparato ekspozicijos mediana buvo 16,7 savaitės (intervalas nuo 1,1 iki 48,9 savaitės).

Jakavi saugumas lėtine TpŠL sergantiems pacientams buvo įvertintas atlikus III fazės tyrimą REACH3 ir II fazės tyrimą REACH5. Į REACH3 tyrimą buvo įtraukti 226 pacientų duomenys; šie pacientai buvo ≥ 12 metų ir iš pradžių atsitiktine tvarka buvo priskirti vartoti Jakavi ($n = 165$) arba pradėjo vartoti Jakavi perėję iš GPG grupės ($n = 61$). Nepageidaujamų su vaistinio preparato vartojimu susijusių reakcijų pasireiškimo dažnio kategorija pagrįsta duomenimis, kai vaistinio preparato ekspozicijos mediana buvo 41,4 savaitės (intervalas nuo 0,7 iki 127,3 savaitės). Apibendrintais ≥ 2 metų vaikų tyrimų duomenimis (10 pacientų iš REACH3 tyrimo bei 45 pacientų iš REACH5 tyrimo), vaistinio preparato ekspozicijos mediana buvo 57,1 savaitės (intervalas nuo 2,1 iki 155,4 savaitės).

Klinikinių tyrimų metu pastebėtų nepageidaujamų vaistinio preparato sukeltų reakcijų sunkumas buvo vertinamas remiantis CTCAE kriterijais (kurie sunkumą apibūdina taip: 1-ojo laipsnio = nesunkus, 2-ojo laipsnio = vidutinio sunkumo, 3-iojo laipsnio = sunkus, 4-ojo laipsnio = lemiantis pavojų gyvybei ar negalią ir 5-ojo laipsnio = lemiantis mirtį).

Klinikinių tyrimų metu pastebėtos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios ūmine ar lėtine TpŠL sergantiems pacientams išvardytos 5 lentelėje pagal MedDRA klasifikacijos organų sistemų klases. Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal jų pasireiškimo dažnį, pirmiausia nurodant dažniausias. Be to, kiekvienos nepageidaujamos reakcijos pasireiškimo dažnis įvardytas naudojant tokius nepageidaujamo poveikio apibūdinimus: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); labai retas ($< 1/10\ 000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

**5 lentelė Klinikinių tyrimų metu pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų dažnių kategorijos
TpŠL sergantiems pacientams**

	Ūminė TpŠL (REACH2)	Ūminė TpŠL (apibendrinti vaikų duomenys)	Lėtinė TpŠL (REACH3)	Lėtinė TpŠL (apibendrinti vaikų duomenys)
Nepageidaujama reakcija	Dažnio kategorija	Dažnio kategorija	Dažnio kategorija	Dažnio kategorija
Infekcijos ir infestacijos				
CMV infekcijos	Labai dažnas	Labai dažnas	Dažnas	Dažnas
≥ 3-iojo laipsnio pagal CTCAE ³ kriterijus	Labai dažnas	Dažnas	Dažnas	Netaikoma ⁵
Sepsis	Labai dažnas	Dažnas	– ⁶	– ⁶
≥ 3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus ⁴	Labai dažnas	Dažnas	– ⁶	– ⁶
Šlapimo takų infekcijos	Labai dažnas	Dažnas	Dažnas	Dažnas
≥ 3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	Dažnas	Dažnas	Dažnas	Dažnas
BK viruso infekcijos	– ⁶	– ⁶	Dažnas	Dažnas
≥ 3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	– ⁶	– ⁶	Nedažnas	Netaikoma ⁵
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai				
Trombocitopenija ¹	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	Labai dažnas	Labai dažnas	Dažnas	Dažnas
4-ojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Anemija ¹	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Neutropenija ¹	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	Labai dažnas	Labai dažnas	Dažnas	Labai dažnas
4-ojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	Labai dažnas	Labai dažnas	Dažnas	Labai dažnas
Pancitopenija ^{1,2}	Labai dažnas	Labai dažnas	– ⁶	– ⁶
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai				
Hipercholesterolemija ¹	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	Dažnas	Netaikoma ⁵	Dažnas	Dažnas
4-ojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	Dažnas	Netaikoma ⁵	Nedažnas	Dažnas
Padidėjęs kūno svoris	– ⁶	– ⁶	Dažnas	Dažnas
≥ 3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	– ⁶	– ⁶	Netaikoma ⁵	Dažnas
Nervų sistemos sutrikimai				
Galvos skausmas	Dažnas	Dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
≥ 3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	Nedažnas	Netaikoma ⁵	Dažnas	Dažnas
Kraujagyslių sutrikimai				
Hipertenzija	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
≥ 3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	Dažnas	Labai dažnas	Dažnas	Dažnas

Virškinimo trakto sutrikimai				
Padidėjęs lipazės aktyvumas ¹	– ⁶	– ⁶	Labai dažnas	Labai dažnas
3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	– ⁶	– ⁶	Dažnas	Dažnas
4-ojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	– ⁶	– ⁶	Nedažnas	Dažnas
Padidėjęs amilazės aktyvumas ¹	– ⁶	– ⁶	Labai dažnas	Labai dažnas
3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	– ⁶	– ⁶	Dažnas	Dažnas
4-ojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	– ⁶	– ⁶	Dažnas	Netaikoma ⁵
Pykinimas	Labai dažnas	Dažnas	– ⁶	– ⁶
≥ 3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	Nedažnas	Netaikoma ⁵	– ⁶	– ⁶
Vidurių užkietėjimas	– ⁶	– ⁶	Dažnas	Dažnas
≥ 3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	– ⁶	– ⁶	Netaikoma ⁵	Netaikoma ⁵
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai				
Padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas ¹	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	Labai dažnas	Labai dažnas	Dažnas	Labai dažnas
4-ojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	Dažnas	Netaikoma ⁵	Nedažnas	Dažnas
Padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas ¹	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	Dažnas	Dažnas	Dažnas	Labai dažnas
4-ojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	Netaikoma ⁵	Netaikoma ⁵	Nedažnas	Netaikoma ⁵
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai				
Padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje ¹	– ⁶	– ⁶	Labai dažnas	Labai dažnas
3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	– ⁶	– ⁶	Dažnas	Netaikoma ⁵
4-ojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	– ⁶	– ⁶	Dažnas	Netaikoma ⁵
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai				
Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje ¹	– ⁶	– ⁶	Labai dažnas	Dažnas
3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	– ⁶	– ⁶	Dažnas	Netaikoma ⁵
4-ojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus	– ⁶	– ⁶	Netaikoma ⁵	Netaikoma ⁵
¹ Dažnis pagrįstas naujai pasireiškusiais laboratorinių tyrimų pokyčiais ar pablogėjusiais laboratoriniais rodikliais, lyginant su pradinėmis reikšmėmis. ² Pancitopenija apibrėžiama kaip hemoglobino koncentracija < 100 g/l, trombocitų skaičius < 100x10 ⁹ /l ir neutrofilų skaičius < 1,5x10 ⁹ /l (arba mažas 2-ojo laipsnio leukocitų skaičius, jei trūksta neutrofilų įvertinimo), tuo pačiu metu atliekant tos pačios laboratorijos vertinimą. CTCAE versija 4.03. ³ ⁴ ≥ 3-iojo laipsnio sepsis apima 20 (10 %) 5-ojo laipsnio atvejų REACH2 tyrimo metu. Apibendrintais vaikų tyrimų duomenimis, 5-ojo laipsnio atvejų nebuvo nustatyta. ⁵ Netaikoma: nenustatyta nė vieno atvejo. ⁶ „–“: nepageidaujama reakcija nebuvo nustatyta vaistinio preparato skiriant šiai indikacijai.				

Atskirų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Anemija

III fazės klinikinių tyrimų su ūmine (REACH2 tyrimo) ir lėtine (REACH3 tyrimo) TpŠL sergančiais pacientais metu nustatyta, kad anemijos (visų laipsnių) atvejų pasireiškė atitinkamai 75,0 % ir 68,6 % pacientų, o 3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus anemija pasireiškė atitinkamai 47,7 % ir 14,8 % pacientų. Ūmine ir lėtine TpŠL sergantiems vaikams anemijos (visų laipsnių) atvejų pasireiškė atitinkamai 70,8 % ir 49,1 % pacientų, o 3-iojo laipsnio pagal CTCAE kriterijus anemija pasireiškė atitinkamai 45,8 % ir 17,0 % pacientų.

Trombocitopenija

III fazės tyrimo (REACH2) su ūmine TpŠL sergančiais pacientais metu nustatyta, kad 3-iojo ir 4-ojo laipsnių trombocitopenija pasireiškė atitinkamai 31,3 % ir 47,7 % pacientų. III fazės tyrimo (REACH3) su lėtine TpŠL sergančiais pacientais metu nustatyta, kad 3-iojo ir 4-ojo laipsnių trombocitopenijos atvejų pasireiškė rečiau (5,9 % ir 10,7 %) nei ūmine TpŠL sergantiems pacientams. 3-iojo ir 4-ojo laipsnių trombocitopenijos atvejų pasireiškimo dažnis (atitinkamai 14,6 % ir 22,4 %) ūmine TpŠL sergantiems vaikams buvo mažesnis nei nustatytasis REACH2 tyrimo metu. Lėtine TpŠL sergantiems vaikams 3-iojo ir 4-ojo laipsnių trombocitopenijos atvejų pasireiškė rečiau (7,7 % ir 11,1 %) nei ūmine TpŠL sergantiems vaikams.

Neutropenija

III fazės tyrimo (REACH2) su ūmine TpŠL sergančiais pacientais metu nustatyta, kad 3-iojo ir 4-ojo laipsnių neutropenija pasireiškė atitinkamai 17,9 % ir 20,6 % pacientų. III fazės tyrimo (REACH3) su lėtine TpŠL sergančiais pacientais metu nustatyta, kad 3-iojo ir 4-ojo laipsnių neutropenijos atvejų pasireiškė rečiau (9,5 % ir 6,7 %) nei ūmine TpŠL sergantiems pacientams. Vaikams 3-iojo ir 4-ojo laipsnių neutropenijos atvejų pasireiškimo dažnis buvo atitinkamai 32,0 % ir 22,0 % (sergantiems ūmine TpŠL) bei 17,3 % ir 11,1 % (sergantiems lėtine TpŠL).

Kraujavimas

Lyginamojo laikotarpio III fazės tyrimo (REACH2) metu ūmine TpŠL sergantiems pacientams kraujavimo reiškinių pasireiškė atitinkamai 25,0 % ir 22,0 % ruksolitinibo vartojusių pacientų ir GPG grupės pacientų. Kraujavimo reiškinių pobūdis tiriamosiose grupėse iš esmės buvo panašus: kraujosruvų atvejų nustatyta 5,9 % ruksolitinibo vartojusių pacientų ir 6,7 % GPG gavusių pacientų, kraujavimo iš virškinimo trakto atvejų nustatyta atitinkamai 9,2 % ir 6,7 % pacientų, kitų kraujavimo atvejų nustatyta atitinkamai 13,2 % ir 10,7 % pacientų. Intrakranijinio kraujavimo atvejų buvo nustatyta 0,7 % GPG gavusių pacientų ir nė vienam ruksolitinibo vartojusiam pacientui. Vaikams kraujavimo reiškinių pasireiškimo dažnis buvo 23,5 %. ≥ 5 % dažniu pacientams nustatyti reiškiniai buvo hemoraginis cistitas ir kraujavimas iš nosies (kiekvieno dažnis po 5,9 %). Intrakranijinio kraujavimo atvejų vaikams nebuvo nustatyta.

Lyginamojo laikotarpio III fazės tyrimo (REACH3) metu lėtine TpŠL sergantiems pacientams kraujavimo reiškinių pasireiškė atitinkamai 11,5 % ir 14,6 % ruksolitinibo vartojusių pacientų ir GPG gavusių pacientų. Kraujavimo reiškinių pobūdis tiriamosiose grupėse iš esmės buvo panašus: kraujosruvų atvejų nustatyta 4,2 % ruksolitinibo vartojusių pacientų ir 2,5 % GPG gavusių pacientų, kraujavimo iš virškinimo trakto atvejų nustatyta atitinkamai 1,2 % ir 3,2 % pacientų, kitų kraujavimo atvejų nustatyta atitinkamai 6,7 % ir 10,1 % pacientų. Vaikams kraujavimo reiškinių pasireiškimo dažnis buvo 9,1 %. Pasireiškę reiškiniai buvo kraujavimas iš nosies, kraujavimas iš tiesiosios žarnos, hematoma, kraujavimas po procedūros ir kraujavimas po oda (kiekvieno dažnis po 1,8 %). Lėtine TpŠL sergantiems pacientams nebuvo nustatyta nė vieno intrakranijinio kraujavimo atvejo.

Infekcijos

*Lyginamojo laikotarpio III fazės tyrimo (REACH2) metu ūmine TpŠL sergantiems pacientams šlapimo takų infekcijų pasireiškė 9,9 % ($\geq$ 3-iojo laipsnio – 3,3 %) ruksolitino vartojusių pacientų, lyginant su 10,7 % ($\geq$ 3-iojo laipsnio – 6,0 %) pacientų GPG grupėje. CMV infekcijų nustatyta 28,3 % ($\geq$ 3-iojo laipsnio – 9,3 %) ruksolitino vartojusių pacientų, lyginant su 24,0 % ($\geq$ 3-iojo laipsnio – 10,0 %) pacientų GPG grupėje. Sepsio atvejų nustatyta 12,5 % ($\geq$ 3-iojo laipsnio – 11,1 %) ruksolitino vartojusių pacientų, lyginant su 8,7 % ($\geq$ 3-iojo laipsnio – 6,0 %) pacientų GPG grupėje. BK viruso infekcijos atvejų nustatyta tik ruksolitino vartojusių grupėje 3 pacientams, iš kurių vienas atvejis buvo 3-iojo laipsnio. Tyrimo *tęstinio stebėjimo laikotarpiu* ruksolitino vartojusiems pacientams šlapimo takų infekcijų atvejų nustatyta 17,9 % ($\geq$ 3-iojo laipsnio – 6,5 %) pacientų, o CMV infekcijų atvejų nustatyta 32,3 % ($\geq$ 3-iojo laipsnio – 11,4 %) pacientų. Tik keliems pacientams buvo nustatyta CMV infekcija su vidaus organų pažeida; bet kurio sunkumo laipsnio CMV kolitas, CMV enteritas ir CMV sukelta virškinimo trakto infekcija buvo nustatyti atitinkamai keturiems, dviem ir vienam pacientui. Sepsio atvejų, įskaitant bet kurio sunkumo laipsnio septinį šoką, nustatyta 25,4 % ($\geq$ 3-iojo laipsnio – 21,9 %) pacientų. Ūmine TpŠL sergantiems vaikams šlapimo takų infekcijų ir sepsio atvejų nustatyta rečiau (kiekvieno dažnis po 9,8 %) nei suaugusiems pacientams ir paaugliams. CMV infekcijų buvo nustatyta 31,4 % vaikų (3-iojo laipsnio atvejų dažnis buvo 5,9 %).*

*Lyginamojo laikotarpio III fazės tyrimo (REACH3) metu lėtine TpŠL sergantiems pacientams šlapimo takų infekcijų pasireiškė 8,5 % ($\geq$ 3-iojo laipsnio – 1,2 %) ruksolitino vartojusių pacientų, lyginant su 6,3 % ($\geq$ 3-iojo laipsnio – 1,3 %) pacientų GPG grupėje. BK viruso infekcijos atvejų nustatyta 5,5 % ($\geq$ 3-iojo laipsnio – 0,6 %) ruksolitino vartojusių pacientų, lyginant su 1,3 % pacientų GPG grupėje. CMV infekcijų atvejų nustatyta 9,1 % ($\geq$ 3-iojo laipsnio – 1,8 %) ruksolitino vartojusių pacientų, lyginant su 10,8 % ($\geq$ 3-iojo laipsnio – 1,9 %) pacientų GPG grupėje. Sepsio atvejų nustatyta 2,4 % ($\geq$ 3-iojo laipsnio – 2,4 %) ruksolitino vartojusių pacientų, lyginant su 6,3 % ($\geq$ 3-iojo laipsnio – 5,7 %) pacientų GPG grupėje. Tyrimo *tęstinio stebėjimo laikotarpiu* ruksolitino vartojusiems pacientams šlapimo takų infekcijų atvejų ir BK viruso infekcijų atvejų nustatyta atitinkamai 9,3 % ($\geq$ 3-iojo laipsnio – 1,3 %) ir 4,9 % ($\geq$ 3-iojo laipsnio – 0,4 %) pacientų. CMV infekcijų ir sepsio atvejų nustatyta atitinkamai 8,8 % ($\geq$ 3-iojo laipsnio – 1,3 %) ir 3,5 % ($\geq$ 3-iojo laipsnio – 3,5 %) pacientų. Lėtine TpŠL sergantiems vaikams šlapimo takų infekcijų atvejų nustatyta 5,5 % (3-iojo laipsnio – 1,8 %) pacientų, o BK viruso infekcijų atvejų nustatyta 1,8 % pacientų ($\geq$ 3-iojo laipsnio atvejų nenustatyta). CMV infekcijų pasireiškė 7,3 % pacientų ($\geq$ 3-iojo laipsnio atvejų nenustatyta).*

Padidėjęs lipazės aktyvumas

*Lyginamojo laikotarpio III fazės tyrimo (REACH2) metu ūmine TpŠL sergantiems pacientams naujų padidėjusio lipazės aktyvumo atvejų arba pablogėjusių lipazės aktyvumo rodmenų atvejų nustatyta 19,7 % ruksolitino vartojusių pacientų, lyginant su 12,5 % pacientų GPG grupėje; 3-iojo laipsnio (3,1 %, lyginant su 5,1 %) ir 4-ojo laipsnio (0 %, lyginant su 0,8 %) šių atvejų dažnis tiriamosiose grupėse buvo panašus. *Tęstinio stebėjimo laikotarpiu* ruksolitino vartojusiems pacientams padidėjusio lipazės aktyvumo atvejų nustatyta 32,2 % pacientų; 3-iojo ir 4-ojo laipsnių atvejų nustatyta atitinkamai 8,7 % ir 2,2 % pacientų. Padidėjusio lipazės aktyvumo atvejų nustatyta 20,4 % vaikų (3-iojo ir 4-ojo laipsnių atvejų nustatyta atitinkamai 8,5 % ir 4,1 % pacientų).*

*Lyginamojo laikotarpio III fazės tyrimo (REACH3) metu lėtine TpŠL sergantiems pacientams naujų padidėjusio lipazės aktyvumo atvejų arba pablogėjusių lipazės aktyvumo rodmenų atvejų nustatyta 32,1 % ruksolitino vartojusių pacientų, lyginant su 23,5 % pacientų GPG grupėje; 3-iojo laipsnio (10,6 %, lyginant su 6,2 %) ir 4-ojo laipsnio (0,6 %, lyginant su 0 %) šių atvejų dažnis tiriamosiose grupėse buvo panašus. *Tęstinio stebėjimo laikotarpiu* ruksolitino vartojusiems pacientams padidėjusio lipazės aktyvumo atvejų nustatyta 35,9 % pacientų; 3-iojo ir 4-ojo laipsnių atvejų nustatyta atitinkamai 9,5 % ir 0,4 % pacientų. Vaikams padidėjusio lipazės aktyvumo atvejų nustatyta rečiau (20,4 % dažniu; 3-iojo ir 4-ojo laipsnių atvejų nustatyta atitinkamai 3,8 % ir 1,9 % pacientų).*

Vaikų populiacija

Saugumo savybių duomenys buvo išanalizuoti iš viso 106 pacientams nuo 2 iki < 18 metų, sergantiems TpŠL: 51 pacientas dalyvavo ūminės TpŠL tyrimuose (45 pacientai – REACH4 tyrime ir 6 pacientai – REACH2 tyrime), o 55 pacientai dalyvavo lėtinės TpŠL tyrimuose (45 pacientai – REACH5 tyrime ir 10 pacientų – REACH3 tyrime). Ruksolitinibo vartojusiems vaikams nustatytos saugumo savybės buvo panašios į nustatytąsias suaugusiems pacientams.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavus Jakavi, priešnuodžio vaistiniam preparatui nežinoma. Skiriant iki 200 mg vienkartinės dozės, vaistinio preparato toleravimo pobūdis buvo priimtinas. Kartotinių, didesnių nei rekomenduojama dozių vartojimas susijęs su dažnesniu mielosupresijos, įskaitant leukopeniją, anemiją ir trombocitopeniją, pasireiškimu. Perdozavimo atveju reikia skirti tinkamas palaikomojo gydymo priemones.

Nesitikima, kad hemodializė didintų ruksolitinibo eliminaciją.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistiniai preparatai, proteinkinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01EJ01

Veikimo mechanizmas

Ruksolitinibas yra selektyvus Janus kinazių (angl. *Janus Associated Kinases - JAKs*) JAK1 ir JAK2 inhibitorius (IC₅₀ reikšmės JAK1 ir JAK2 fermentams yra, atitinkamai, 3,3 nM ir 2,8 nM). Šie fermentai įtakoja daugelio citokinų ir augimo faktorių, kurie svarbūs kraujodarai ir imuninės sistemos funkcijai, signalų perdavimo mechanizmą.

Ruksolitinibas slopina JAK-STAT sistemos signalų perdavimo mechanizmą ir piktybinių kraujo ligų nuo citokinų poveikio priklausančių ląstelių proliferaciją, taip pat nuo citokinų poveikio nepriklausančių, bet mutavusį JAK2V617F baltymą ekspresuojančių Ba/F3 ląstelių proliferaciją; o vaistinio preparato IC₅₀ rodiklio reikšmė yra 80-320 nM.

JAK-STAT sistemos signalų perdavimo mechanizmas svarbus TpŠL patogenezėje reguliuojant įvairių tipų imuninių ląstelių brendimą, proliferaciją ir aktyvinimą.

Farmakodinaminis poveikis

Atlikus išsamų vaistinio preparato poveikio QT intervalui tyrimą su sveikais savanoriais nebuvo nustatyta, kad ruksolitinibas (skiriant įvairias vienkartinės dozės iki subterapinio poveikio 200 mg dozės) ilgintų QT ar QTc intervalą; tai rodo, kad ruksolitinibas neveikia širdies repolarizacijos procesų.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Atlikti du atsitiktinių imčių, III fazės, atvirieji, daugiacentriai klinikiniai tyrimai, siekiant įvertinti Jakavi poveikį 12 metų ir vyresniems pacientams, sergantiems ūmine TpŠL (REACH2 tyrimas) arba lėtine TpŠL (REACH3 tyrimas), po to, kai jiems buvo atlikta alogeninė kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija (aloKLT) ir kai jiems nustatytas nepakankamas atsakas gydant kortikosteroidais ir (arba) kitu sisteminio poveikio gydymu. Pradinė Jakavi dozė buvo po 10 mg du kartus per parą.

Ūminė transplantato prieš šeimininką liga

REACH2 tyrimo metu 309 pacientai, kuriems buvo nustatyta II, III arba IV laipsnių kortikosteroidams atspari ūminė TpŠL, atsitiktine tvarka santykiu 1:1 buvo suskirstyti į grupes ir jiems buvo paskirta vartoti Jakavi arba GPG. Pacientai buvo stratifikuojami pagal randomizacijos metu nustatytą ūminės TpŠL sunkumą. Atsparumas kortikosteroidams buvo nustatomas tuomet, kai pacientų liga progresavo po bent 3 dienų gydymo, nebuvo pasiekiamas atsakas per 7 dienas arba jiems nebuvo įmanoma mažinti kortikosteroidų dozės ir nutraukti jų vartojimo.

GPG buvo pasirenkamas tyrėjo kiekvienam pacientui individualiai, ir kaip GPG buvo galima skirti antitumocitinį globuliną, ekstrakorporinę fotoferezę, mezenchiminės stromos ląsteles (MSC), nedidelę metotreksato (MTX) dozę, mikofenolato mofetilį (MMF), mTOR inhibitorių (everolimuzą ar sirolimuzą), etanerceptą arba infliksimabą.

Be Jakavi arba GPG pacientams buvo galima atlikti įprastinę alogeninę kamieninių ląstelių transplantaciją, skirti palaikomąjį gydymą, įskaitant vaistinius preparatus infekcijoms gydyti ir kraujo komponentų transfuzijas. Ruksolitinibo buvo paskirta tęsiant gydymą kortikosteroidais ir (arba) kalcineurino inhibitoriais (KNI), pavyzdžiui, ciklosporinu ar takrolimuzu, ir (arba) vietiniais ar įkvepiamaisiais kortikosteroidais, laikantis vietinių rekomendacijų.

Į tyrimą galėjo būti įtraukiami pacientai, kuriems ūminei TpŠL gydyti anksčiau buvo skirtas vienas sisteminio poveikio gydymas (kitoks nei kortikosteroidais ir KNI). Tyrimo laikotarpiu be kortikosteroidų ir KNI buvo leidžiama tęsti gydymą anksčiau paskirtu sisteminio poveikio vaistiniu preparatu nuo ūminės TpŠL (tik tokiu atveju, jei jis buvo skiriamas ūminės TpŠL profilaktikai, t. y. pradėtas vartoti prieš nustatant ūminės TpŠL diagnozę), vadovaujantis įprastine klinicine praktika.

Po 28 dienų pacientams GPG galėjo būti keičiamas į gydymą ruksolitinibu, jeigu jie atitiko toliau išvardytus kriterijus:

- 28-ąją dieną nebuvo pasiektas atsakas pagal pagrindinės vertinamosios baigties apibrėžimą (visiškas atsakas [VA] arba dalinis atsakas [DA]); ARBA
- vėlesniu laikotarpiu buvo prarastas atsakas ir pacientai atitiko ligos progresavimo, mišraus atsako ar atsako nebuvimo kriterijus bei dėl to būtų būtina skirti naują papildomą sisteminio poveikio imunosupresantą ūminei TpŠL gydyti; IR
- nebuvo nustatyta lėtinės TpŠL požymių ar simptomų.

Nustačius atsaką į gydymą, po 56-osios dienos vizito buvo leidžiama pacientams mažinti Jakavi dozę ir jo vartojimą nutraukti.

Abejose tiriamosiose grupėse pradiniai demografiniai pacientų duomenys ir ligos ypatybės buvo panašūs. Pacientų amžiaus mediana buvo 54 metai (svyravo nuo 12 iki 73 metų). Tarp tiriamųjų asmenų buvo 2,9 % paauglių, 59,2 % vyriškosios lyties ir 68,9 % baltaodžių pacientų. Daugeliui į tyrimą įtrauktų pacientų buvo nustatyta piktybinė gretutinė liga.

Ūminės TpŠL sunkumas Jakavi ir GPG grupėse buvo toks: II laipsnio atitinkamai 34 % ir 34 % pacientų, III laipsnio atitinkamai 46 % ir 47 % pacientų, o IV laipsnio atitinkamai 20 % ir 19 % pacientų.

Nepakankamo atsako kortikosteroidams priežastys Jakavi ir GPG grupėse pacientams buvo tokios:
i) nebuvo pasiekiamas atsakas per 7 dienas gydant kortikosteroidais (atitinkamai 46,8 % ir 40,6 %),
ii) nebuvo įmanoma mažinti kortikosteroidų dozės ir nutraukti jų vartojimo (atitinkamai 30,5 % ir 31,6 %) arba iii) liga progresavo po bent 3 dienų gydymo (atitinkamai 22,7 % ir 27,7 %).

Tarp visų pacientų dažniausiai ūminės TpŠL pažeisti organai buvo tokie: oda (54,0 %) ir apatinė virškinimo trakto dalis (68,3 %). Jakavi vartojusiųjų grupėje didesnei daliai pacientų ūminė TpŠL pažeidė odą (60,4 %) ir kepenis (23,4 %), lyginant su GPG grupės pacientais (odos pažeida: 47,7 %; kepenų pažeida: 16,1 %).

Dažniausiai anksčiau skirti sisteminio poveikio vaistiniai preparatai ūminei TpŠL gydyti buvo kortikosteroidų ir KNI derinys (49,4 % pacientų Jakavi grupėje ir 49,0 % pacientų GPG grupėje).

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo bendrasis atsako dažnis (BAD) 28-ąją dieną, apibrėžiamas kaip pacientų dalis kiekvienoje tiriamojoje grupėje, kuriems pasiektas visiškas atsakas (VA) arba dalinis atsakas (DA) be papildomo sisteminio poveikio gydymo poreikio ligos progresavimui gydyti, mišrus atsakas arba nepasiektas atsakas, vertinant tyrėjo sprendimu pagal *Harris et al.* (2016) kriterijus.

Svarbiausia antrinė vertinamoji baigtis buvo pacientų dalis, kuriems buvo pasiektas VA arba DA 28-ąją dieną ir VA arba DA išliko iki 56-osios dienos.

REACH2 tyrimo metu buvo pasiektas pagrindinis jo tikslas. BAD rodmuo 28-ąją gydymo dieną buvo didesnis Jakavi grupėje (62,3 %), lyginant su GPG grupe (39,4 %). Nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp tiriamųjų grupių (stratifikuoto *Cochrane-Mantel-Haenszel* testo $p < 0,0001$, dvikryptis; šansų santykis: 2,64; 95 % PI: 1,65; 4,22).

Be to, Jakavi grupėje didesnei pacientų daliai pasiektas visiškas atsakas (34,4 %), lyginant su GPG grupe (19,4 %).

28-ąją dieną nustatytas BAD rodmuo buvo 76 % II laipsnio TpŠL, 56 % III laipsnio TpŠL ir 53 % IV laipsnio TpŠL sirgusiems pacientams Jakavi grupėje bei 51 % II laipsnio TpŠL, 38 % III laipsnio TpŠL ir 23 % IV laipsnio TpŠL sirgusiems pacientams GPG grupėje.

Tarp tų Jakavi ir GPG grupių pacientų, kuriems 28-ąją dieną nebuvo pasiektas atsakas, atitinkamai 2,6 % ir 8,4 % buvo nustatytas ligos progresavimas.

Bendrieji tyrimo rezultatai pateikti 6 lentelėje.

6 lentelė Bendrasis atsako dažnis 28-ąją dieną REACH2 tyrimo duomenimis

	Jakavi N = 154		GPG N = 155	
	n (%)	95 % PI	n (%)	95 % PI
Bendrasis atsakas	96 (62,3)	54,2; 70,0	61 (39,4)	31,6; 47,5
Šansų santykis (95 % PI)	2,64 (1,65; 4,22)			
p reikšmė (dvikryptė)	p < 0,0001			
Visiškas atsakas	53 (34,4)		30 (19,4)	
Dalinis atsakas	43 (27,9)		31 (20,0)	

Atlikus pagrindinę duomenų analizę nustatyta, kad tyrimo metu buvo pasiekta jo svarbiausioji vertinamoji baigtis. Ilgalaikis BAD rodmuo 56-ąją dieną buvo 39,6 % (95 % PI: 31,8; 47,8) Jakavi grupėje ir 21,9 % (95 % PI: 15,7; 29,3) GPG grupėje. Nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp tiriamųjų grupių (šansų santykis: 2,38; 95 % PI: 1,43; 3,94; $p = 0,0007$). Pacientų dalis, kuriems pasiektas VA, buvo 26,6 % Jakavi grupėje, lyginant su 16,1 % GPG grupėje. Iš viso 49 pacientai (31,6 %), kurie tyrimo pradžioje atsitiktine tvarka buvo priskirti GPG grupei, buvo pervesti į Jakavi grupę.

Lėtinė transplantato prieš šeimininką liga

REACH3 tyrimo metu 329 pacientai, kuriems buvo nustatyta vidutinio sunkumo ar sunki kortikosteroidams atspari lėtinė TpŠL, atsitiktine tvarka santykiu 1:1 buvo suskirstyti į grupes ir jiems buvo paskirta Jakavi arba GPG. Pacientai buvo stratifikuojami pagal randomizacijos metu nustatytą lėtinės TpŠL sunkumą. Atsparumas kortikosteroidams buvo nustatomas tuomet, kai pacientams po 7 dienų nebuvo pasiekiamas atsakas ar liga progresavo, arba liga tęsėsi 4 savaites, arba du kartus nebuvo įmanoma mažinti kortikosteroidų dozę ir nutraukti jų vartojimo.

GPG buvo pasirenkamas tyrėjo kiekvienam pacientui individualiai, ir kaip GPG buvo galima skirti ekstrakorporinę fotoferezę, nedidelę metotreksato (MTX) dozę, mikofenolato mofetilį (MMF), mTOR inhibitorių (everolimuzą ar sirolimužą), infliksimabą, rituksimabą, pentostatiną, imatinibą arba ibrutinibą.

Be Jakavi arba GPG pacientams buvo galima atlikti įprastinę alogeninę kamieninių ląstelių transplantaciją, skirti palaikomąjį gydymą, įskaitant vaistinius preparatus infekcijoms gydyti ir kraujo komponentų transfuzijas. Buvo leidžiama tęsti gydymą kortikosteroidais ir KNI, pavyzdžiui, ciklosporinu ar takrolimužu, bei vietiniais ar įkvepiamaisiais kortikosteroidais, laikantis vietinių rekomendacijų.

Į tyrimą galėjo būti įtraukiami pacientai, kuriems lėtinei TpŠL gydyti anksčiau buvo skirtas vienas sisteminio poveikio gydymas (kitoks nei kortikosteroidais ir [arba] KNI). Tyrimo laikotarpiu be kortikosteroidų ir KNI buvo leidžiama tęsti gydymą anksčiau paskirtu sisteminio poveikio vaistiniu preparatu nuo lėtinės TpŠL (tik tokiu atveju, jei jis buvo skiriamas lėtinės TpŠL profilaktikai, t. y. pradėtas vartoti prieš nustatant lėtinės TpŠL diagnozę), vadovaujantis įprastine klinicine praktika.

169-ąją dieną ar vėliau pacientams GPG galėjo būti keičiamas į gydymą ruksolitinibu, nustačius ligos progresavimą, mišrų atsaką arba nepakitusį atsaką, o taip pat dėl toksinio GPG poveikio arba dėl lėtinės TpŠL paūmėjimo.

Vaistinio preparato veiksmingumas pacientams, kuriems būklė pakito iš aktyvios ūminės TpŠL į lėtinę TpŠL be kortikosteroidų ir kitokio sisteminio poveikio gydymo nutraukimo, nežinomas. Vaistinio preparato veiksmingumas ūmine ar lėtine TpŠL sergantiems pacientams po donorinių limfocitų infuzijos (DLI) bei pacientams, kurie netoleravo gydymo steroidais, nežinomas.

Po 169-osios dienos vizito buvo leidžiama pacientams mažinti Jakavi dozę ir jo vartojimą nutraukti.

Abejose tiriamosiose grupėse pradiniai demografiniai pacientų duomenys ir ligos ypatybės buvo panašūs. Pacientų amžiaus mediana buvo 49 metai (svyravo nuo 12 iki 76 metų). Tarp tiriamųjų asmenų buvo 3,6 % paauglių, 61,1 % vyriškosios lyties ir 75,4 % baltaodžių pacientų. Daugeliui į tyrimą įtrauktų pacientų buvo nustatyta piktybinė gretutinė liga.

Abejose tiriamosiose grupėse kortikosteroidams atsparios lėtinės TpŠL sunkumas (diagnozės nustatymo metu) buvo panašus: 41 % ir 45 % pacientų nustatyta vidutinio sunkumo liga bei 59 % ir 55 % pacientų nustatyta sunki liga, atitinkamai Jakavi ir GPG grupėse.

Nepakankamo atsako kortikosteroidams priežastys Jakavi ir GPG grupėse pacientams buvo tokios: i) nebuvo pasiekiamas atsakas arba liga progresavo po bent 7 dienų gydymo kortikosteroidais, skiriant 1 mg/kg per parą prednizonui ekvivalentišką dozę (atitinkamai 37,6 % ir 44,5 %), ii) liga tęsėsi 4 savaites, skiriant 0,5 mg/kg per parą dozę (atitinkamai 35,2 % ir 25,6 %), arba iii) pacientams nebuvo įmanoma nutraukti kortikosteroido vartojimo (atitinkamai 27,3 % ir 29,9 %).

Tarp visų pacientų oda ir plaučiai buvo pažeisti atitinkamai 73 % ir 45 % pacientų Jakavi grupėje, lyginant su 69 % ir 41 % pacientų GPG grupėje.

Dažniausiai anksčiau skirti sisteminio poveikio vaistiniai preparatai lėtinei TpŠL gydyti buvo vien kortikosteroidai (43 % pacientų Jakavi grupėje ir 49 % pacientų GPG grupėje) bei kortikosteroidų ir KNI derinys (41 % pacientų Jakavi grupėje ir 42 % pacientų GPG grupėje).

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo BAD rodmuo 169-ąją dieną, apibrėžiamas kaip pacientų dalis kiekvienoje tiriamojoje grupėje, kuriems pasiektas VA arba DA be papildomo sisteminio poveikio gydymo poreikio ligos progresavimui gydyti, mišrus atsakas arba nepasiektas atsakas, vertinant tyrėjo sprendimu pagal Nacionalinio sveikatos instituto (angl. *National Institutes of Health*; NIH) kriterijus.

Svarbiausia antrinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be gydymo nesėkmės (angl. *failure free survival*; FFS), t. y. sudėtinės laiko baigties iki reiškinio pasireiškimo rodmuo, kuris apima anksčiausiai pasireiškusių iš toliau nurodytų reiškinių: i) gretutinės ligos paūmėjimą ar recidyvą arba mirtį dėl gretutinės ligos, ii) mirtį ne dėl ligos paūmėjimo, arba iii) kito papildomo sisteminio poveikio gydymo nuo lėtinės TpŠL paskyrimą.

REACH3 tyrimo metu buvo pasiektas pagrindinis jo tikslas. Atlikus pagrindinę duomenų analizę (analizuoti iki 2020 m. gegužės 8 d. surinkti duomenys) nustatyta, kad BAD rodmuo 24-ąją savaitę buvo didesnis Jakavi grupėje (49,7 %), lyginant su GPG grupe (25,6 %). Nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp tiriamųjų grupių (stratifikuoto *Cochrane-Mantel-Haenszel* testo $p < 0,0001$, dvikryptis; šansų santykis: 2,99; 95 % PI: 1,86; 4,80). Tyrimo rezultatai pateikiami 7 lentelėje.

Tarp tų Jakavi ir GPG grupių pacientų, kuriems 169-ąją dieną nebuvo pasiektas atsakas, atitinkamai 2,4 % ir 12,8 % buvo nustatytas ligos progresavimas.

7 lentelė Bendrasis atsako dažnis 169-ąją dieną REACH3 tyrimo duomenimis

	Jakavi N = 165		GPG N = 164	
	n (%)	95 % PI	n (%)	95 % PI
Bendrasis atsakas	82 (49,7)	41,8; 57,6	42 (25,6)	19,1; 33,0
Šansų santykis (95 % PI)	2,99 (1,86; 4,80)			
p reikšmė (dvikryptė)	$p < 0,0001$			
Visiškas atsakas	11 (6,7)		5 (3,0)	
Dalinis atsakas	71 (43,0)		37 (22,6)	

Analizuojant antrinę vertinamąją baigtį, t. y. FFS rodmenį, nustatyta statistiškai reikšmingai 63 % mažesnė rizika Jakavi vartojusiųjų grupėje, lyginant su GPG grupe (RS: 0,370; 95 % PI: 0,268; 0,510; $p < 0,0001$). Po 6 mėnesių daugelis FFS reiškinių buvo įvertinti kaip „kito papildomo sisteminio poveikio gydymo nuo lėtinės TpŠL paskyrimas arba pridėjimas“ (šio reiškinio tikimybė buvo 13,4 % ir 48,5 % atitinkamai Jakavi ir GPG grupėse). Reiškinių „pagrindinės ligos recidyvas“ ir „mirtis ne dėl ligos paūmėjimo“ rezultatai buvo 2,46 % ir 2,57 % bei 9,19 % ir 4,46 % atitinkamai Jakavi ir GPG grupėse. Nebuvo nustatyta kumuliacinių dažnių skirtumų tarp tiriamųjų grupių, kai buvo analizuojamos tik mirtys ne dėl ligos paūmėjimo.

Vaikų populiacija

TpŠL sergantiems vyresniems kaip 2 metų vaikams Jakavi saugumas ir veiksmingumas yra pagrįsti atsitiktinių imčių III fazės tyrimų REACH2 ir REACH3 bei atvirųjų vienos šakos II fazės tyrimų REACH4 ir REACH5 duomenimis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje). Vienos grupės duomenys neleidžia išskirti ruksolitino poveikio bendram veiksmingumui.

Ūminė transplantato prieš šeimininką liga

REACH4 tyrimo metu 45 vaikams, kuriems buvo nustatyta II, III arba IV laipsnių ūminė TpŠL, šalia gydymo kortikosteroidais buvo paskirtas Jakavi ir kortikosteroidai +/- KNI. Šio tyrimo tikslas buvo įvertinti Jakavi saugumą, veiksmingumą ir farmakokinetiką. Pacientai buvo įtraukiami į 4 grupes, atsižvelgiant į jų amžių (1-oji [nuo ≥ 12 metų iki < 18 metų, $N = 18$], 2-oji [nuo ≥ 6 metų iki < 12 metų, $N = 12$], 3-ioji [nuo ≥ 2 metų iki < 6 metų, $N = 15$] ir 4-oji [nuo ≥ 28 dienų iki < 2 metų, $N = 0$]). Tirtos vaistinio preparato dozės buvo skirtos po 10 mg du kartus per parą 1-ajai grupei, 5 mg du kartus per parą 2-ajai grupei ir 4 mg/m² du kartus per parą 3-ajai grupei, o pacientai buvo gydyti 24 savaites arba iki gydymo nutraukimo. < 12 metų vaikams Jakavi buvo skiriamas kaip 5 mg tabletės arba kaip kapsulės / geriamasis tirpalas.

Į tyrimą buvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo nustatyta kortikosteroidams atspari liga arba kurie anksčiau nebuvo gydyti. Atsparumas kortikosteroidams buvo nustatomas pagal gydymo įstaigos kriterijus arba gydytojo sprendimu, jeigu gydymo įstaigoje nebuvo nustatyta šių kriterijų, o pacientams iki įtraukimo į tyrimą be kortikosteroidų galėjo būti skirtas ne daugiau kaip vienas papildomas sisteminio poveikio ūminės TpŠL gydymo būdas. Pacientai buvo laikomi anksčiau negydytais tuomet, kai jiems anksčiau nebuvo skirtas joks sisteminio poveikio ūminės TpŠL gydymo būdas (išskyrus daugiausia 72 valandų trukmės ankstesnį gydymą sisteminio poveikio metilprednizolonu arba ekvivalentišku kortikosteroidu po ūminės TpŠL nustatymo). Kartu su Jakavi pacientams buvo skiriamas gydymas sisteminio poveikio kortikosteroidu ir (arba) KNI (ciklosporinu ar takrolimuzu), o taip pat buvo leidžiamas gydymas vietinio poveikio kortikosteroidais laikantis gydymo įstaigos rekomendacijų. REACH4 tyrimo metu 40 pacientų (88,9 %) kartu buvo skirtas gydymas KNI. Pacientams taip pat galėjo būti taikoma įprastinė alogeninė kamieninių ląstelių transplantacija, skiriamas palaikomasis gydymas, įskaitant vaistinius preparatus infekcijoms gydyti ir kraujo komponentų transfuzijas. Jakavi skyrimas buvo nutraukiamas, jeigu 28-ąją dieną nebuvo nustatoma atsako į ūminės TpŠL gydymą.

Po 56-osios dienos vizito Jakavi dozė buvo leidžiama laipsniškai mažinti ir jo vartojimą nutraukti.

Vyriškosios ir moteriškosios lyties pacientai sudarė atitinkamai 62,2 % ($n = 28$) ir 37,8 % ($n = 17$) visų pacientų. Iš viso 27 pacientams (60,0 %) buvo nustatyta piktybinė gretutinė liga, dažniausia leukemija (26 pacientams, 57,8 %). Tarp 45 vaikų, kurie buvo įtraukti į REACH4 tyrimą, 13 pacientų (28,9 %) buvo nustatyta anksčiau negydyta ūminė TpŠL, o 32 pacientams (71,1 %) buvo nustatyta kortikosteroidams atspari ūminė TpŠL. Tyrimo pradžioje 64,4 % pacientų nustatyta II laipsnio, 26,7 % pacientų – III laipsnio, o 8,9 % pacientų – IV laipsnio ūminė TpŠL.

REACH4 tyrimo duomenimis, bendrasis atsako dažnis (BAD) 28-ąją dieną (pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis) buvo 84,4 % (90 % PI: 72,8; 92,5) visiems pacientams, o VA pasiektas 48,9 % pacientų ir DA pasiektas 35,6 % pacientų. Vertinant atskirai pagal anksčiau skirto gydymo grupes, BAD rodmuo 28-ąją dieną buvo 90,6 % kortikosteroidams atsparia (SR) liga sirgusiems pacientams.

Iki 56-osios dienos išliekančio BAD dažnis (svarbiausioji antrinė vertinamoji baigtis, apibrėžiama kaip pacientų dalis, kuriems buvo pasiektas VA arba DA 28-ąją dieną ir VA arba DA išliko iki 56-osios dienos) buvo 66,7 % visų REACH4 tyrime dalyvavusių pacientų tarpe ir 68,8 % kortikosteroidams atsparia liga sirgusiems pacientams.

Lėtinė transplantato prieš šeimininką liga

REACH5 tyrimo metu 45 vaikams, kuriems buvo nustatyta vidutinio sunkumo ar sunki lėtinė TpŠL, šalia gydymo kortikosteroidais buvo paskirtas Jakavi ir kortikosteroidai +/- KNI. Šio tyrimo tikslas buvo įvertinti Jakavi saugumą, veiksmingumą ir farmakokinetiką. Pacientai buvo įtraukiami į 4 grupes, atsižvelgiant į jų amžių (1-oji [nuo ≥ 12 metų iki < 18 metų, N = 22], 2-oji [nuo ≥ 6 metų iki < 12 metų, N = 16], 3-ioji [nuo ≥ 2 metų iki < 6 metų, N = 7] ir 4-oji [nuo ≥ 28 dienų iki < 2 metų, N = 0]). Tirtos vaistinio preparato dozės buvo skirtos po 10 mg du kartus per parą 1-ajai grupei, 5 mg du kartus per parą 2-ajai grupei ir 4 mg/m² du kartus per parą 3-ajai grupei, o pacientai buvo gydyti 39 ciklus (156 savaites) arba iki gydymo nutraukimo. < 12 metų vaikams Jakavi buvo skiriamas kaip 5 mg tabletės arba kaip geriamasis tirpalas.

Į tyrimą buvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo nustatyta kortikosteroidams atspari liga arba kurie anksčiau nebuvo gydyti. Atsparumas kortikosteroidams buvo nustatomas pagal gydymo įstaigos kriterijus arba gydytojo sprendimu, jeigu gydymo įstaigoje nebuvo nustatyta šių kriterijų, o pacientams iki įtraukimo į tyrimą be kortikosteroidų galėjo būti skirtas papildomas sisteminio poveikio lėtinės TpŠL gydymo būdas. Pacientai buvo laikomi anksčiau negydytais tuomet, kai jiems anksčiau nebuvo skirtas joks sisteminio poveikio lėtinės TpŠL gydymo būdas (išskyrus daugiausia 72 valandų trukmės ankstesnį gydymą sisteminio poveikio metilprednizolonu arba ekvivalentišku kortikosteroidu po lėtinės TpŠL nustatymo). Kartu su Jakavi pacientams toliau buvo skiriamas gydymas sisteminio poveikio kortikosteroidu ir (arba) KNI (ciklosporinu ar takrolimužu), o taip pat buvo leidžiamas gydymas vietinio poveikio kortikosteroidais laikantis gydymo įstaigos rekomendacijų. REACH5 tyrimo metu 23 pacientams (51,1 %) kartu buvo skirtas gydymas KNI. Pacientams taip pat galėjo būti taikoma įprastinė alogeninė kamieninių ląstelių transplantacija, skiriamas palaikomasis gydymas, įskaitant vaistinius preparatus infekcijoms gydyti ir kraujo komponentų transfuzijas. Jakavi skyrimas buvo nutraukiamas, jeigu 169-ąją dieną nebuvo nustatoma atsako į lėtinės TpŠL gydymą.

Po 169-osios dienos vizito buvo leidžiama pacientams laipsniškai mažinti Jakavi dozę ir jo vartojimą nutraukti.

Vyriškosios ir moteriškosios lyties pacientai sudarė atitinkamai 64,4 % (n = 29) ir 35,6 % (n = 16) visų pacientų, o 30 pacientų (66,7 %) iki transplantacijos buvo nustatyta piktybinė gretutinė liga, dažniausia leukemija (27 pacientams, 60 %).

Tarp 45 vaikų, kurie buvo įtraukti į REACH5 tyrimą, 17 pacientų (37,8 %) buvo nustatyta anksčiau negydyta lėtinė TpŠL, o 28 pacientams (62,2 %) buvo nustatyta kortikosteroidams atspari lėtinė TpŠL. 62,2 % pacientų nustatyta sunki liga, o 37,8 % pacientų nustatyta vidutinio sunkumo liga. Trisdešimt vienam pacientui (68,9 %) buvo pažeista oda, aštuoniolikai pacientų (40 %) buvo pažeista burnos ertmė, o keturiolikai pacientų (31,1 %) buvo pažeisti plaučiai.

REACH5 tyrimo duomenimis, BAD rodmuo 169-ąją dieną (pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis) buvo 40 % (90 % PI: 27,7; 53,3) visiems tyrime dalyvavusiems vaikams ir 39,3 % kortikosteroidams atsparia liga sirgusiems pacientams.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Ruksolitinibas priskiriamas 1-osios klasės medžiagoms pagal biofarmacinių vaistinių preparatų klasifikacijos sistemą (BCS), jam būdingas didelis skvarbumas, didelis tirpumas ir greitas skaidymasis. Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad per burną pavartojus ruksolitinibo, jis greitai absorbuojamas, o didžiausia koncentracija plazmoje ($C_{\max}$) susidaro maždaug po 1 valandos nuo dozės vartojimo. Remiantis atlikto žmogaus masės pusiausvyros tyrimo duomenimis, per burną vartojamo ruksolitinibo absorbcija yra 95 % ar didesnė (nustatant ruksolitinibo ar pirmojo prasiskverbimo pro kepenis metu susidarančių jo metabolitų koncentracijas). Skiriant vienkartinę nuo 5 iki 200 mg dozę, vidutinės ruksolitinibo $C_{\max}$ ir bendrosios ekspozicijos (AUC) rodiklių reikšmės proporcingai didėjo. Vartojant kartu su daug riebalų turinčiu maistu, kliniškai reikšmingų ruksolitinibo farmakokinetikos savybių pokyčių nenustatyta. Vaistinio preparato vartojant kartu su daug riebalų turinčiu maistu, vidutinis $C_{\max}$ rodiklis nedaug sumažėjo (24 %), o vidutinis AUC rodiklis beveik nepakito (padidėjo 4 %).

Pasiskirstymas

Vidutinis pasiskirstymo tūris nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai yra maždaug 67,5 litro ūmine TpŠL sergančių paauglių ir suaugusiųjų organizmuose bei 60,9 litro lėtine TpŠL sergančių paauglių ir suaugusiųjų organizmuose. Ūmine arba lėtine TpŠL sergančių vaikų, kurių kūno paviršiaus plotas (KPP) yra mažesnis kaip 1 m², organizmuose vidutinis pasiskirstymo tūris nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai yra maždaug 30 litrų. Pasiekus kliniškai reikšmingas ruksolitinibo koncentracijas, maždaug 97 % vaistinio preparato susijungia su plazmos baltymais *in vitro* (daugiausia jungiasi su albuminu). Su žiurkėmis atlikto viso kūno autoradiografijos tyrimo duomenimis nustatyta, kad ruksolitinibas pro hematoencefalinį barjerą neprasiskverbia.

Biotransformacija

Ruksolitinibas daugiausia metabolizuojamas CYP3A4 izofermento (> 50 %), taip pat prisideda CYP2C9 izofermentas. Žmogaus kraujo plazmoje daugiausia yra pirminės veikliosios medžiagos, kraujo apytakoje sudarančios 60 % viso su vaistiniu preparatu susijusios medžiagos kiekio. Kraujo plazmoje yra du svarbiausi aktyvūs metabolitai, kurių kiekis sudaro 25 % ir 11 % pirminės medžiagos AUC rodiklio. Šių metabolitų poveikis sudaro nuo pusės iki penktadalio pirminės medžiagos su JAK susijusio farmakologinio poveikio. Visų veikliųjų metabolitų poveikių suma sudaro 18 % bendrojo ruksolitinibo farmakodinaminio poveikio. *In vitro* atliktų tyrimų duomenimis nustatyta, kad susidarius kliniškai reikšmingoms koncentracijoms ruksolitinibas neslopina CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ir CYP3A4 izofermentų, taip pat nėra stiprus CYP1A2, CYP2B6 ir CYP3A4 izofermentų induktorius. *In vitro* tyrimo duomenimis nustatyta, kad ruksolitinibas gali slopinti P-gp ir BCRP.

Eliminacija

Ruksolitinibo daugiausia eliminuojama jį metabolizavus. Vidutinis ruksolitinibo pusinės eliminacijos laikotarpis yra maždaug 3 valandos. Sveikiems suaugusiems tiriamiesiems asmenims per burną paskyrus vienkartinę [¹⁴C] žymėtą ruksolitinibo dozę nustatyta, kad vaistinio preparato daugiausia eliminuojama jį metabolizavus, o 74 % radioaktyvaus žymėto vaistinio preparato išsiskiria su šlapimu bei 22 % - su išmatomis. Nepakitusios radioaktyvios žymėtos pradinės medžiagos išsiskiria mažiau kaip 1 %.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Tyrimų metu skiriant tiek vienkartinę dozę, tiek kartotines dozes, nustatytas nuo dozės priklausantis farmakokinetikos pobūdis.

Ypatingos pacientų grupės

Amžiaus, lyties ir rasės įtaka

Tyrimų su sveikais savanoriais metu nenustatyta jokių svarbių ruksolitino farmakokinetikos skirtumų, susijusių su tiriamųjų asmenų lytimi ir rase.

Remiantis populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, TpŠL sergantiems pacientams nebuvo nustatyta jokio ryšio tarp per burną vartojamo vaistinio preparato klirenso ir pacientų lyties, amžiaus ar rasės.

Vaikų populiacija

Kaip ir skiriant TpŠL sergantiems suaugusiems pacientams, ruksolitino paskyrus per burną TpŠL sergantiems vaikams jis greitai absorbuojamas. 6-11 vaikams skiriant po 5 mg du kartus per parą dozes, buvo pasiekta panaši vaistinio preparato ekspozicija kaip ūmine ir lėtine TpŠL sergantiems paaugliams ir suaugusiems skiriant po 10 mg du kartus per parą dozę, o tai patvirtina ekspozicijos atitikmenis, kurie gauti pritaikius duomenų ekstrapoliaciją. Ekspozicijos atitikmenys rodo, kad 2-5 metų ūmine ir lėtine TpŠL sergantiems vaikams vaistinio preparato dozė yra po 8 mg/m² du kartus per parą.

Ruksolitino poveikis ūmine ar lėtine TpŠL sergantiems jaunesniems kaip 2 metų vaikams neištirtas, todėl buvo pritaikytas duomenų modeliavimas, siekiant prognozuoti vaistinio preparato ekspoziciją šiems pacientams, atsižvelgiant į nuo amžiaus priklausomus aspektus jaunesniems pacientams bei remiantis suaugusių pacientų duomenimis.

Remiantis apibendrintais populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis ūmine arba lėtine TpŠL sergantiems vaikams, ruksolitino klirensas mažėjo mažėjant KPP. Vaistinio preparato klirensas ūmine TpŠL sergantiems paaugliams ir suaugusiems pacientams buvo 10,4 litro per valandą, o lėtine TpŠL sergantiems paaugliams ir suaugusiems pacientams – 7,8 litro per valandą, nustatytas 49 % kintamumas skirtingiems asmenims. Ūmine arba lėtine TpŠL sergantiems vaikams, kurių KPP yra mažesnis kaip 1 m², vaistinio preparato klirensas buvo tarp 6,5 ir 7 litrų per valandą. Duomenis koregavus pagal KPP įtaką nustatyta, kad kiti demografiniai veiksniai, tokie kaip amžius, kūno svoris ir kūno masės indeksas, neturėjo kliniškai reikšmingos įtakos ruksolitino ekspozicijai.

Sutrikusi inkstų funkcija

Inkstų funkcijos rodikliai buvo nustatomi naudojant tiek Dietos modifikavimo sergantiesiems inkstų liga skalę (angl. *Modification of Diet in Renal Disease – MDRD*), tiek šlapimo kreatinimą. Paskyrus vienkartinę 25 mg ruksolitino dozę, vaistinio preparato ekspozicija buvo panaši visiems tiriamiesiems asmenims, kuriems buvo įvairaus laipsnio inkstų funkcijos sutrikimas, ir tiems, kurių inkstų funkcija buvo normali. Tačiau ruksolitino metabolitų AUC rodiklių plazmoje reikšmės buvo linkusios didėti sunkėjant inkstų funkcijos sutrikimui, o šios reikšmės labiausiai padidėjo tiriamiesiems asmenims, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas. Nežinoma, ar padidėjusi metabolitų ekspozicija sukelia saugumo problemų. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama koreguoti vaistinio preparato dozę.

Sutrikusi kepenų funkcija

Paskyrus vienkartinę 25 mg ruksolitinibo dozę pacientams, kuriems buvo įvairaus laipsnio kepenų funkcijos sutrikimas, vidutinis ruksolitinibo AUC rodiklis tiems pacientams, kuriems buvo nesunkus, vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, padidėjo atitinkamai 87 %, 28 % ir 65 %, lyginant su AUC rodikliu pacientams, kurių kepenų funkcija buvo normali. Nenustatyta aiškaus ryšio tarp AUC rodiklio ir kepenų funkcijos sutrikimo laipsnio pagal Child-Pugh klasifikaciją. Galutinės vaistinio preparato pusinės eliminacijos laikotarpis pacientams, kuriems buvo kepenų funkcijos sutrikimas, pailgėjo lyginant su šiuo rodikliu sveikiems tiriamiesiems asmenims (nuo 4,1 iki 5,0 valandos lyginant su 2,8 valandos). MF ir TP sergantiems pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, vaistinio preparato dozę rekomenduojama mažinti maždaug 50 % (žr. 4.2 skyrių).

TpŠL sergantiems pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, nesusijęs su TpŠL, pradinę ruksolitinibo dozę reikia sumažinti 50 %.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ruksolitinibo poveikis buvo vertinamas atlikus farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai tyrimus bei galimo kancerogeniškumo tyrimą. Kartotinių dozių tyrimų duomenimis nustatyta, kad dėl farmakologinio ruksolitinibo poveikio pirmiausia pažeidžiami organai yra kaulų čiulpai, periferinis kraujas ir limfoidinis audinys. Tyrimų su šunimis metu nustatyta infekcijų pasireiškimo atvejų, kurie paprastai buvo susiję su imuninės sistemos slopinimu. Telemetrijos tyrimo su šunimis metu nustatytas nepageidaujamas kraujospūdžio sumažėjimas ir širdies susitraukimų dažnio padidėjimas, o poveikio žiurkių kvėpavimo sistemai tyrimo metu nustatytas nepageidaujamas minutinio iškvėpimo tūrio sumažėjimas. Tyrimų su šunimis ir žiurkėmis metu nustatyta, kad nepageidaujamo poveikio nesukeliančios vaistinio preparato koncentracijos ribos (vertinant nesusijungusio vaistinio preparato C_{max} rodiklį) yra, atitinkamai, 15,7 kartų ir 10,4 kartų didesnės nei koncentracijos, susidaranti skiriant didžiausią rekomenduojamą po 25 mg du kartus per parą dozę žmonėms. Tiriant neurofarmakologinį ruksolitinibo poveikį, jokio poveikio nenustatyta.

Su žiurkių jaunikliais atliktų tyrimų duomenimis, ruksolitinibo skyrimas turėjo įtakos augimui ir kaulų rodmenims. Nustatytas sulėtėjęs kaulų augimas, kai buvo skiriamos ≥ 5 mg/kg per parą vaistinio preparato dozės pradedant 7-ąja postnataline diena (atitinka žmogaus naujagimio amžių) ir kai buvo skiriamos ≥ 15 mg/kg per parą vaistinio preparato dozės pradedant 14-ąja ar 21-ąja postnataline diena (atitinka žmogaus naujagimio ar 1-3 metų amžių). Nustatyti lūžiai ir ankstyvos žiurkių jauniklių žūtys, kai buvo skiriamos ≥ 30 mg/kg per parą vaistinio preparato dozės pradedant nuo 7-osios postnatalinės dienos. Remiantis nesusijungusio vaistinio preparato AUC rodmeniu, vaistinio preparato ekspozicija, kai nesukeliama nepageidaujamo poveikio (angl. *no observed adverse effect level* – *NOAEL*) žiurkių jaunikliams vaistinio preparato skiriant nuo 7-osios postnatalinės dienos, buvo 0,3 karto, lyginant su susidaranti ekspozicija suaugusiems pacientams, vartojantiems po 25 mg dozę du kartus per parą, tuo tarpu sulėtėjęs kaulų augimas ir lūžiai pasireiškė esant ekspozicijai, kuri lygi atitinkamai 1,5 karto ir 13 kartų didesnei nei susidaranti ekspozicija suaugusiems pacientams, vartojantiems po 25 mg dozę du kartus per parą. Toks poveikis paprastai buvo stipresnis, kai vaistinio preparato postnataliniu laikotarpiu buvo pradedama skirti anksčiau. Išskyrus nustatytą poveikį kaulų vystymuisi, kitoks ruksolitinibo poveikis žiurkių jaunikliams buvo panašus kaip ir nustatytasis suaugusioms žiurkėms. Žiurkių jaunikliai yra jautresni toksiniam ruksolitinibo poveikiui, lyginant su suaugusiomis žiurkėmis.

Su gyvūnais atliktų tyrimų duomenimis nustatyta, kad skiriant ruksolitino sumažėjo vaisių kūno svoris ir padažnėjo embrionų kritimų po implantacijos. Su žiurkėmis ir triušiais atliktų tyrimų metu teratogeninio poveikio nenustatyta. Tačiau pasiektos vaistinio preparato ekspozicijos ribos, palyginus su ekspozicija vartojant didžiausią dozę žmonėms, buvo nedidelės, todėl šių tyrimų rezultatų klinikinė reikšmė ribota. Vaistinio preparato poveikio vaisingumui nenustatyta. Atlikus prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimą nustatyta, kad nedaug pailgėjo gestacijos laikotarpis, sumažėjo implantacijos sričių kiekis ir sumažėjo atsivestų jauniklių kiekis. Jaunikiams nustatytas sumažėjęs pradinis kūno svoris ir pastebėtas trumpas laikotarpis, kai sumažėjo vidutinis kūno svorio prieaugis. Tyrimo su laktuojančiomis žiurkėmis metu nustatyta, kad ruksolitino ir (arba) jo metabolitų išsiskiria su žiurkių pienu, o jų koncentracija piene buvo 13 kartų didesnė nei koncentracija patelių plazmoje. Nenustatyta mutageninio ar klastogeninio ruksolitino poveikio. Atlikus Tg.rasH2 transgeninių pelių modelio tyrimą, kancerogeninio ruksolitino poveikio nenustatyta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Propilenglikolis (E 1520)
Bevandenė citrinų rūgštis
Metilo parahidroksibenzoatas (E 218)
Propilo parahidroksibenzoatas (E 216)
Sukralozė (E 955)
Žemuogių skonio medžiaga
Išgrynintas vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

Atidarius suvartoti per 60 dienų.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Jakavi geriamasis tirpalas tiekiamas 70 ml tūrio gintaro spalvos stiklo buteliukuose su baltos spalvos polipropileno vaikų sunkiai atidaromu užsukamuoju dangteliu. Pakuotėje yra vienas buteliukas su 60 ml geriamojo tirpalo, du 1 ml tūrio polipropileno geriamieji švirkštai ir vienas mažo tankio polipropileno įstumiamas buteliuko adapteris. Geriamieji švirkštai yra su stūmoklio O-žiedais ir sugraduoti 0,1 ml žymomis.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/773/017

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2012 m. rugpjūčio 23 d.
Paskutinio perregistravimo data 2017 m. balandžio 24 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM
VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Vokietija

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Vokietija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ VIENETINEI PAKUOTEI****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Jakavi 5 mg tabletės
ruxolitinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 5 mg ruxolitinibo (ruxolitinibo fosfato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tabletės

14 tablečių
56 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/773/004	14 tablečių
EU/1/12/773/005	56 tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Jakavi 5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Jakavi 5 mg tabletės
ruxolitinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 5 mg ruxolitinibo (ruxolitinibo fosfato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tabletės

Sudėtinė pakuotė: 168 (3 pakuotės po 56) tabletės.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/773/006

168 tabletės (3x56)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Jakavi 5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**TARPINĖ KARTONO DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Jakavi 5 mg tabletės
ruxolitinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 5 mg ruxolitinibo (ruxolitinibo fosfato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tabletės

56 tabletės. Sudėtinės pakuotės dalis. Neparduodama atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/12/773/006 168 tabletės (3x56)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Jakavi 5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Jakavi 5 mg tabletės
ruxolitinibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Pirmadienis
Antradienis
Trečiadienis
Ketvirtadienis
Penktadienis
Šeštadienis
Sekmdadienis



INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ VIENETINEI PAKUOTEI****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Jakavi 10 mg tabletės
ruxolitinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 10 mg ruxolitinibo (ruxolitinibo fosfato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tabletės

14 tablečių
56 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/773/014	14 tablečių
EU/1/12/773/015	56 tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Jakavi 10 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Jakavi 10 mg tabletės
ruxolitinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 10 mg ruxolitinibo (ruxolitinibo fosfato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tabletės

Sudėtinė pakuotė: 168 (3 pakuotės po 56) tabletės.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/773/016 168 tabletės (3x56)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Jakavi 10 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**TARPINĖ KARTONO DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Jakavi 10 mg tabletės
ruxolitinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 10 mg ruxolitinibo (ruxolitinibo fosfato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tabletės

56 tabletės. Sudėtinės pakuotės dalis. Neparduodama atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/773/016

168 tabletės (3x56)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Jakavi 10 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Jakavi 10 mg tabletės
ruxolitinibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Pirmadienis
Antradienis
Trečiadienis
Ketvirtadienis
Penktadienis
Šeštadienis
Sekmdienis



INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ VIENETINEI PAKUOTEI****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Jakavi 15 mg tabletės
ruxolitinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 15 mg ruxolitinibo (ruxolitinibo fosfato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tabletės

14 tablečių
56 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/773/007	14 tablečių
EU/1/12/773/008	56 tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Jakavi 15 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Jakavi 15 mg tabletės
ruxolitinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 15 mg ruxolitinibo (ruxolitinibo fosfato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tabletės

Sudėtinė pakuotė: 168 (3 pakuotės po 56) tabletės.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/773/009

168 tabletės (3x56)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Jakavi 15 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**TARPINĖ KARTONO DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Jakavi 15 mg tabletės
ruxolitinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 15 mg ruxolitinibo (ruxolitinibo fosfato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tabletės

56 tabletės. Sudėtinės pakuotės dalis. Neparduodama atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/12/773/009

168 tabletės (3x56)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Jakavi 15 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Jakavi 15 mg tabletės
ruxolitinibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Pirmadienis
Antradienis
Trečiadienis
Ketvirtadienis
Penktadienis
Šeštadienis
Sekmadienis



INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ VIENETINEI PAKUOTEI****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Jakavi 20 mg tabletės
ruxolitinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 20 mg ruxolitinibo (ruxolitinibo fosfato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tabletės

14 tablečių
56 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/773/010	14 tablečių
EU/1/12/773/011	56 tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Jakavi 20 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Jakavi 20 mg tabletės
ruxolitinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 20 mg ruxolitinibo (ruxolitinibo fosfato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tabletės

Sudėtinė pakuotė: 168 (3 pakuotės po 56) tabletės.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/773/012 168 tabletės (3x56)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Jakavi 20 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**TARPINĖ KARTONO DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Jakavi 20 mg tabletės
ruxolitinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 20 mg ruxolitinibo (ruxolitinibo fosfato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tabletės

56 tabletės. Sudėtinės pakuotės dalis. Neparduodama atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/12/773/012 168 tabletės (3x56)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Jakavi 20 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Jakavi 20 mg tabletės
ruxolitinibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Pirmadienis
Antradienis
Trečiadienis
Ketvirtadienis
Penktadienis
Šeštadienis
Sekmdienis



INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Jakavi 5 mg/ml geriamasis tirpalas
ruxolitinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename tirpalo mililitre yra 5 mg ruxolitinibo (ruxolitinibo fosfato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra propilenglikolio, E 216 ir E 218.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Geriamasis tirpalas

1 buteliukas su 60 ml tirpalo + 2 geriamieji švirkštai + įstumiamas buteliuko adapteris

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP
Atidarius suvartoti per 60 dienų.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/773/017

1 buteliukas + 2 geriamieji švirkštai + įstumiamas buteliuko adapteris

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Jakavi 5 mg/ml

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Jakavi 5 mg/ml geriamasis tirpalas
ruxolitinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename tirpalo mililitre yra 5 mg ruksolitinibo (ruksolitinibo fosfato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra propilenglikolio, E 216 ir E 218.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Geriamasis tirpalas

60 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP
Atidarytas:
Atidarius suvartoti per 60 dienų.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Novartis Europharm Limited

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/12/773/017

1 buteliukas + 2 geriamieji švirkštai + įstumiamas buteliuko adapteris

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Jakavi 5 mg tabletės
Jakavi 10 mg tabletės
Jakavi 15 mg tabletės
Jakavi 20 mg tabletės
ruxolitinibas (*ruxolitinibum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.
- Šiame pakuotės lapelyje pateikta informacija skirta Jums arba Jūsų vaikui, tačiau pakuotės lapelyje bus tiesiog parašyta „Jūs“.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Jakavi ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Jakavi
3. Kaip vartoti Jakavi
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Jakavi
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Jakavi ir kam jis vartojamas

Jakavi sudėtyje yra veikliosios medžiagos ruxolitinibo.

Jakavi skiriamas gydyti suaugusiems pacientams, kurie serga mielofibroze (reta kraujo vėžio forma) ir kuriems padidėjusi blužnis ar yra su šia liga susijusių simptomų.

Jakavi taip pat vartojamas gydyti tikrąja policitemija sergančius suaugusius pacientus, kuriems pasireiškia atsparumas hidroksikarbamidui ar kurie netoleruoja šio vaisto.

Jakavi taip pat vartojamas gydymui:

- 28 dienų ir vyresnių vaikų bei suaugusių pacientų, kuriems nustatyta ūminė transplantato prieš šeimininką liga (TpŠL);
- 6 mėnesių ir vyresnių vaikų bei suaugusių pacientų, kuriems nustatyta lėtinė TpŠL.

Yra dvi TpŠL formos: ankstyvoji forma, vadinama ūmine TpŠL, kuri paprastai pasireiškia netrukus po atliktos transplantacijos ir kuri gali pažeisti odą, kepenis bei virškinimo traktą, ir kita forma, vadinama lėtine TpŠL, kuri pasireiškia vėliau, paprastai po kelių savaičių ar mėnesių po transplantacijos. Lėtinė TpŠL gali pažeisti bet kurį organą.

Kaip Jakavi veikia

Vienas iš mielofibrozei būdingų požymių yra blužnies padidėjimas. Mielofibroze yra kaulų čiulpų sutrikimas, kurio metu čiulpus pakeičia jungiamasis audinys. Pakitę kaulų čiulpai daugiau nebegali pakankamai pagaminti normalių kraujo ląstelių, dėl to labai padidėja blužnis. Jakavi blokuoja tam tikrų fermentų (vadinamų Janus kinazėmis) poveikį, todėl gali sumažinti mielofibroze sergančių pacientų blužnies dydį ir palengvinti šios ligos simptomus, pavyzdžiui, karščiavimą, prakaitavimą naktimis, kaulų skausmą ir kūno svorio sumažėjimą. Jakavi gali padėti sumažinti pavojų pasireikšti sunkiems kraujo sutrikimams ir kraujagyslių komplikacijoms.

Tikroji policitemija yra kaulų čiulpų funkcijos sutrikimas, kai čiulpuose gaminama per daug raudonųjų kraujo ląstelių. Dėl didesnio raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus kraujas tampa tirštesniu. Jakavi selektyviai blokuoja fermentus, vadinamus Janus kinazėmis (angl. *Janus Associated Kinases*; JAK1 ir JAK2), todėl gali palengvinti tikrąją policitemiją sergančių pacientų patiriamus ligos simptomus, sumažinti jų blužnies dydį ir gaminamų raudonųjų kraujo ląstelių tūrį bei tokiu būdu gali sumažinti sunkių kraujo ar kraujagyslių komplikacijų pasireiškimo riziką.

Transplantato prieš šeimininką liga yra komplikacija, kuri pasireiškia po transplantacijos, kai donoro audinių (pvz., kaulų čiulpų) specifinės ląstelės (T ląstelės) neatpažįsta šeimininko ląstelių ar organų ir juos atakuoja. Jakavi selektyviai blokuoja fermentus, vadinamus Janus kinazėmis (JAK1 ir JAK2), todėl mažina ūminės ir lėtinės transplantato prieš šeimininką ligos formų sukeltus požymius ir simptomus bei tokiu būdu palengvina ligą ir gerina persodintų ląstelių išgyvenamumą.

Jeigu turite bet kokių klausimų apie tai, kaip Jakavi veikia ar kodėl šis vaistas buvo Jums paskirtas, kreipkitės į savo gydytoją.

2. Kas žinotina prieš vartojant Jakavi

Atidžiai laikykitės visų gydytojo nurodymų. Jie gali skirtis nuo bendrosios šiame lapelyje pateiktos informacijos.

Jakavi vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija ruksolitinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu esate nėščia arba žindote kūdikį (žr. 2 skyrių „Nėštumas, žindymo laikotarpis ir kontracepcija“).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Jakavi, jeigu:

- sergate bet kuria infekcija. Prieš pradėdami vartoti Jakavi gali reikėti išgydyti infekciją;
- kada nors anksčiau sirgote tuberkulioze arba jeigu artimai bendravote su kuo nors, kuris serga ar sirgo tuberkulioze. Gydytojas gali atlikti tyrimus, kad nustatytų, ar Jūs sergate tuberkulioze ar kitomis infekcijomis;
- kada nors anksčiau sirgote hepatito B viruso infekcija;
- Jums yra inkstų sutrikimų arba Jums yra ar anksčiau buvo kokių nors kepenų sutrikimų, nes gydytojui gali reikėti paskirti kitokią Jakavi dozę;
- kada nors anksčiau sirgote vėžiu, ypač odos vėžiu;
- Jums yra ar anksčiau buvo širdies sutrikimų;
- Jūs esate 65 metų ar vyresnis. 65 metų ir vyresniems pacientams gali padidėti širdies sutrikimų, įskaitant širdies priepuolį ir kai kurių rūšių vėžį, rizika;
- Jūs rūkote arba rūkėte praeityje.

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku Jakavi vartojimo metu, jeigu:

- Jums pasireiškų karščiavimas, šaltkrėtis ar kitokių infekcijos simptomų;
- Jums pasireiškų nuolatinis kosulys ir skrepliuose atsirastų kraujo priemaišų, pasireiškų karščiavimas, prakaitavimas naktimis ir svorio mažėjimas (tai gali būti tuberkuliozės požymiais);
- Jums yra bet kurių iš toliau išvardytų simptomų arba Jūsų artimieji pastebi, kad Jums pasireiškė šių simptomų: sumišimas ar sunkumas mąstyti, sutrikusi pusiausvyra ar apsunkinta eisena, nevikrumas, apsunkintas kalbėjimas, susilpnėjusi jėga ar vienos kūno pusės raumenų silpnumas, neryškus matymas ir (arba) apakimas. Tai gali būti sunkios galvos smegenų infekcijos požymiai, ir Jūsų gydytojas gali paskirti papildomų tyrimų bei stebėti Jūsų būklę;
- Jums atsirastų skausmingas odos išbėrimas su pūslėmis (tai yra juostinės pūslelinės požymiai);
- Jums yra kokių nors odos pokyčių; dėl to Jūsų būklę gali reikėti toliau stebėti, nes buvo pastebėta tam tikro tipo odos vėžio (ne melanomos tipo) pasireiškimo atvejų;
- staiga atsiranda dusulys ar pasunkėjęs kvėpavimas, krūtinės skausmas arba viršutinės nugaros dalies skausmas, kojos ar rankos patinimas, kojų skausmas ar jautrumas, kojos ar rankos paraudimas arba spalvos pakitimas, nes tai gali būti kraujo krešulių venose požymiai.

Vaikams ir paaugliams

Vaikams ar paaugliams, jaunesniems nei 18 metų ir sergantiems mielofibroze ar tikrąja policitemija, šio vaisto vartoti negalima, kadangi jo vartojimas neištirtas šioje amžiaus grupėje.

Transplantato prieš šeimininką ligai gydyti, Jakavi gali būti skiriamas 28 dienų ir vyresniems pacientams.

Kiti vaistai ir Jakavi

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Kol vartojate Jakavi, niekada nepradėkite vartoti naujo vaisto, prieš tai nepasitarę su Jakavi paskyrusiu gydytoju. Tai apima receptinius vaistus, nereceptinius vaistus ir vaistažoles arba alternatyvius vaistus.

Ypatingai svarbu gydytojui pasakyti apie vartojamus vaistus, kurių sudėtyje yra bet kurių toliau išvardytų veikliųjų medžiagų, kadangi gydytojui gali reikėti pakeisti vartojamą Jakavi dozę:

- Kai kurie infekcijoms gydyti vartojami vaistai:
 - grybelių sukeltoms ligoms gydyti vartojamus vaistus (pavyzdžiui, ketokonazolą, itrakonazolą, pozakonazolą, flukonazolą ir vorikonazolą);
 - bakterijų sukeltoms infekcijoms gydyti vartojamus antibiotikus (pavyzdžiui, klaritromiciną, telitromiciną, ciprofloksaciną ar eritromiciną);
 - virusų sukeltoms infekcijoms, įskaitant ŽIV sukeltą infekciją ar AIDS, gydyti vartojamus vaistus (pavyzdžiui, amprenavirą, atazanavirą, indinavirą, lopinavirą/ritonavirą, nelfinavirą, ritonavirą, sakvinavirą);
 - hepatitui C gydyti vartojamus vaistus (boceprevirą, telaprevirą).
- Depresijai gydyti vartojamas vaistas (nefazodonas).
- Aukštam kraujospūdžiui (hipertenzijai) ir spaudimui, sunkumui ar skausmui krūtinėje (lėtinei krūtinės anginai) gydyti vartojami vaistai (mibefradilis ar diltiazemas).
- Rėmeniui gydyti vartojamas vaistas (cimetidinas).
- Širdies ligai gydyti vartojamas vaistas (avasimibas).
- Vaistai, vartojami traukuliams ar priepuoliams slopinti (fenitoinas, karbamazepinas, fenobarbitalis ir kiti vaistai nuo epilepsijos).
- Tuberkuliozei gydyti vartojami vaistai (rifabutinas ar rifampicinas).
- Depresijai gydyti vartojami augaliniai vaistai (Jonažolės (*Hypericum perforatum*) preparatai).

Pasitarkite su gydytoju, jei nesate tikri ar auksčiau išvardyti punktai Jums tinka.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir kontracepcija

Nėštumas

- Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.
- Jakavi negalima vartoti nėštumo metu (žr. 2 skyrių „Jakavi vartoti draudžiama“).

Žindymo laikotarpis

- Jakavi vartojimo metu negalima žindyti kūdikio (žr. 2 skyrių „Jakavi vartoti draudžiama“). Klauskite gydytojo patarimo.

Kontracepcija

- Galinčioms pastoti moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių, Jakavi vartoti nerekomenduojama. Pasitarkite su gydytoju apie tai, kokių tinkamų kontracepcijos priemonių reikėtų vartoti gydymosi Jakavi metu.
- Pasitarkite su gydytoju, jeigu pastojote Jakavi vartojimo metu.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jeigu pavartoję Jakavi jaučiate galvos svaigimą, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

Jakavi sudėtyje yra laktozės ir natrio

Jakavi sudėtyje yra laktozės (pieno cukraus). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Jakavi

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kraujo tyrimai

Prieš Jums pradėdant vartoti Jakavi ir gydymo metu, gydytojas atliks Jūsų kraujo tyrimus, kad nustatytų tinkamiausią dozę, kad įvertintų, kaip Jūs reaguojate į skiriamą gydymą ir ar pasireiškia nepageidaujamas poveikis. Gydytojui gali prireikti koreguoti vaisto dozę ar nutraukti gydymą. Prieš pradėdant gydymą ir gydymo Jakavi metu, gydytojas atidžiai patikrins, ar Jums yra kokių nors infekcijos požymių arba simptomų.

Mielofibrozę

- Suaugusiesiems: rekomenduojama pradinė dozė yra nuo 5 mg iki 20 mg du kartus per parą. Didžiausia dozė yra po 25 mg du kartus per parą.

Tikroji policitemija

- Suaugusiesiems: rekomenduojama pradinė dozė yra po 10 mg du kartus per parą.
- Didžiausia dozė yra po 25 mg du kartus per parą.

Ūminė ir lėtinė transplantato prieš šeimininką liga

- Vaikams nuo 6 iki 12 metų amžiaus: rekomenduojama pradinė dozė yra 5 mg du kartus per parą.
- 12 metų ir vyresniems vaikams bei suaugusiesiems: rekomenduojama pradinė dozė yra 10 mg du kartus per parą.

Jeigu sunku nuryti visą tabletę, jaunesniems kaip 6 metų vaikams galima vartoti geriamojo tirpalo.

Jakavi vartokite kasdien tuo pačiu metu, valgio metu ar nevalgius.

Gydytojas visada Jums pasakys, kiek tiksliai Jakavi tablečių vartoti.

Jakavi reikia vartoti tiek laiko, kiek gydytojas nurodo tai daryti.

Ką daryti pavartojus per didelę Jakavi dozę?

Jeigu atsitiktinai pavartojote didesnę Jakavi dozę nei paskyrė gydytojas, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Pamiršus pavartoti Jakavi

Jeigu pamiršote pavartoti Jakavi, tiesiog gerkite kitą dozę įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Daugelis Jakavi sukeltų šalutinių reiškinių yra nesunkūs ar vidutinio sunkumo, jie paprastai išnyksta per kelias dienas ar kelias savaites nutraukus vaisto vartojimą.

Mielofibrozę ir tikroji policitemija

Kai kurie šalutiniai reiškiniai gali būti sunkūs

Nevartokite kitos dozės ir nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos, jeigu Jums pasireiškia toliau išvardytų sunkių šalutinių reiškinių.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- bet kokie kraujavimo iš skrandžio ar žarnyno požymiai, pavyzdžiui, juodos išmatos ar išmatos su krauju, arba vėmimas krauju;
- netikėtai susidarančios mėlynės ir (arba) pasireiškiantis kraujavimas, neįprastas nuovargis, dusulys fizinio krūvio metu ar ramybėje, neįprastai blyški oda arba dažnos infekcijos – galimi kraujo sutrikimo simptomai;
- skausmingas odos išbėrimas su pūslelėmis – galimi juostinės pūslelinės (*herpes zoster*) simptomai;
- karščiavimas, šaltkrėtis ar kitokie infekcijos simptomai;
- sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (*mažakraujystė*), sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius (*neutropenija*) arba sumažėjęs trombocitų skaičius (*trombocitopenija*).

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- bet kokie kraujavimo galvos smegenyse požymiai, pavyzdžiui, staiga pablogėjusi sąmonė, nuolatinis galvos skausmas, tirpimo, dilgčiojimo pojūtis, galūnių silpnumas ar paralyžius.

Kitas šalutinis poveikis

Kitas galimas šalutinis poveikis nurodytas toliau. Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jei Jums pasireiškė šie šalutiniai poveikiai.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- padidėjusi cholesterolio koncentracija ar riebalų koncentracija kraujyje (*hipertrigliceridemija*);
- pakitę kepenų funkcijos tyrimo rodikliai;
- galvos svaigimas;
- galvos skausmas;
- šlapimo takų infekcija;
- padidėjęs kūno svoris;
- karščiavimas, kosulys, sunkus ar skausmingas kvėpavimas, švokštimas, krūtinės skausmas kvėpuojant – galimi plaučių uždegimo simptomai;
- padidėjęs kraujospūdis (*hipertenzija*), dėl kurio taip pat gali pasireikšti galvos svaigimas ir galvos skausmas;
- vidurių užkietėjimas;
- padidėjęs lipazės aktyvumas kraujyje.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- sumažėjęs visų trijų kraujo ląstelių skaičius (*pancitopenija*): raudonųjų kraujo ląstelių, baltųjų kraujo ląstelių ir kraujo plokštelių (trombocitų);
- dujų susikaupimas žarnyne (*pilvo pūtimas*).

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- tuberkuliozė;
- pasikartojanti hepatito B infekcija (kuri gali sukelti odos ir akių pageltimą, patamsėjusį (rudos spalvos) šlapimą, dešinės pusės pilvo skausmą, karščiavimą ir pykinimą ar vėmimą).

Transplantato prieš šeimininką liga (TpŠL)

Kai kurie šalutiniai reiškiniai gali būti sunkūs

Nevartokite kitos dozės ir nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos, jeigu Jums pasireiškia toliau išvardytų sunkių šalutinių poveikių.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- su karščiavimu susijusių infekcijų požymiai:
 - raumenų skausmas, odos paraudimas ir (arba) pasunkėjęs kvėpavimas (*citomegaloviruso infekcija*);
 - skausmas šlapinantis (šlapimo takų infekcija);
 - pagreitėjęs pulsas, sumišimas ir greitas kvėpavimas (sepsio, kuris yra būklė, susijusi su infekcija ir išplitusiu uždegimu).
- dažnos infekcijos, karščiavimas, šaltkrėtis, gerklės skausmas ar opų susidarymas burnos gleivinėje;
- savaiminis kraujavimas ar kraujosruvų susidarymas (galimi trombocitopenijos, sukeltos sumažėjusio trombocitų skaičiaus, simptomai).

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- galvos skausmas;
- padidėjęs kraujospūdis (*hipertenzija*);
- pakitę kraujo tyrimų rodmenys, įskaitant:
 - padidėjusį lipazės ir (arba) amilazės aktyvumą;
 - padidėjusią cholesterolio koncentraciją;
 - pakitę kepenų funkcijos tyrimų rodmenys;
 - padidėjęs raumenų fermento aktyvumas (padidėjęs kreatino fosfokinazės aktyvumas kraujyje);
 - padidėjęs kreatinino kiekis, fermento, kuris gali rodyti, kad sutrikusi Jūsų inkstų funkcija;
 - sumažėję visų trijų kraujo ląstelių tipų – raudonųjų kraujo ląstelių, baltųjų kraujo ląstelių ir trombocitų – skaičiai kraujyje (pancitopenija);
- šleikštulys (pykinimas);
- nuovargis, greitas nuovargimas, blyški oda – galimi mažakraujystės, sukeltos sumažėjusio raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus, simptomai;

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- karščiavimas, raumenų skausmas, skausmingas ar pasunkėjęs šlapinimasis, neryškus matymas, kosulys, peršalimas ir (arba) pasunkėjęs kvėpavimas – galimi BK viruso sukeltos infekcijos simptomai;
- padidėjęs kūno svoris;
- vidurių užkietėjimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Jakavi

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės arba lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Jakavi sudėtis

- Veiklioji Jakavi medžiaga yra ruksolitinibas.
- Kiekvienoje 5 mg Jakavi tabletėje yra 5 mg ruksolitinibo.
- Kiekvienoje 10 mg Jakavi tabletėje yra 10 mg ruksolitinibo.
- Kiekvienoje 15 mg Jakavi tabletėje yra 15 mg ruksolitinibo.
- Kiekvienoje 20 mg Jakavi tabletėje yra 20 mg ruksolitinibo.
- Pagalbinės medžiagos yra: mikrokristalinė celiuliozė, magnio stearatas, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, karboksimetilkrakmolo natrio druska (žr. 2 skyrių), povidonas, hidroksipropilceliuliozė, laktozė monohidratas (žr. 2 skyrių).

Jakavi išvaizda ir kiekis pakuotėje

Jakavi 5 mg tabletės yra baltos arba beveik baltos spalvos apvalios tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „NVR“, o kitoje pusėje – „L5“.

Jakavi 10 mg tabletės yra baltos arba beveik baltos spalvos apvalios tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „NVR“, o kitoje pusėje – „L10“.

Jakavi 15 mg tabletės yra baltos arba beveik baltos spalvos ovalios tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „NVR“, o kitoje pusėje – „L15“.

Jakavi 20 mg tabletės yra baltos arba beveik baltos spalvos pailgos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „NVR“, o kitoje pusėje – „L20“.

Jakavi tabletės tiekiamos lizdinės plokštelės, kuriose yra 14 arba 56 tablečių arba sudėtinės pakuotės, kuriose yra 168 (3 pakuotės po 56) tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės Jūsų šalyje.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Vokietija

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Jakavi 5 mg/ml geriamasis tirpalas ruksolitinibas (*ruxolitinibum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.
- Šiame pakuotės lapelyje pateikta informacija skirta Jums arba Jūsų vaikui, tačiau pakuotės lapelyje bus tiesiog parašyta „Jūs“.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Jakavi ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Jakavi
3. Kaip vartoti Jakavi
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Jakavi
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Jakavi ir kam jis vartojamas

Jakavi sudėtyje yra veikliosios medžiagos ruksolitinibo.

Jakavi vartojamas gydymui:

- 28 dienų ir vyresnių vaikų bei suaugusių pacientų, kuriems nustatyta ūminė transplantato prieš šeimininką liga (TpŠL);
- 6 mėnesių ir vyresnių vaikų bei suaugusių pacientų, kuriems nustatyta lėtinė TpŠL.

Yra dvi TpŠL formos: ankstyvoji forma, vadinama ūmine TpŠL, kuri paprastai pasireiškia netrukus po atliktos transplantacijos ir kuri gali pažeisti odą, kepenis bei virškinimo traktą, ir kita forma, vadinama lėtine TpŠL, kuri pasireiškia vėliau, paprastai po kelių savaičių ar mėnesių po transplantacijos. Lėtinė TpŠL gali pažeisti bet kurį organą.

Kaip Jakavi veikia

Transplantato prieš šeimininką liga yra komplikacija, kuri pasireiškia po transplantacijos, kai donoro audinių (pvz., kaulų čiulpų) specifinės ląstelės (T ląstelės) neatpažįsta šeimininko ląstelių ar organų ir juos atakuoja. Jakavi selektyviai blokuoja fermentus, vadinamus Janus kinazėmis (JAK1 ir JAK2), todėl mažina ūminės ir lėtinės transplantato prieš šeimininką ligos formų sukeliamus požymius ir simptomus bei tokiu būdu palengvina ligą ir gerina persodintų ląstelių išgyvenamumą.

Jeigu turite bet kokių klausimų apie tai, kaip Jakavi veikia ar kodėl šis vaistas buvo Jums paskirtas, kreipkitės į savo gydytoją.

2. Kas žinotina prieš vartojant Jakavi

Atidžiai laikykitės visų gydytojo nurodymų. Jie gali skirtis nuo bendrosios šiame lapelyje pateiktos informacijos.

Jakavi vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija ruksolitinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu esate nėščia arba žindote kūdikį (žr. 2 skyrių „Nėštumas, žindymo laikotarpis ir kontracepcija“).

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Jakavi, jeigu:

- sergate bet kuria infekcija. Prieš pradėdami vartoti Jakavi gali reikėti išgydyti infekciją;
- kada nors anksčiau sirgote tuberkulioze arba jeigu artimai bendravote su kuo nors, kuris serga ar sirgo tuberkulioze. Gydytojas gali atlikti tyrimus, kad nustatytų, ar Jūsų vaikas serga tuberkulioze ar kitomis infekcijomis.
- kada nors anksčiau sirgote hepatito B viruso infekcija;
- Jums yra inkstų sutrikimų arba Jums yra ar anksčiau buvo kokių nors kepenų sutrikimų, nes gydytojui gali reikėti paskirti kitokią Jakavi dozę;
- kada nors anksčiau sirgote vėžiu, ypač odos vėžiu;
- Jums yra ar anksčiau buvo širdies sutrikimų.
- Jūs esate 65 metų ar vyresnis. 65 metų ir vyresniems pacientams gali padidėti širdies sutrikimų, įskaitant širdies priepuolį ir kai kurių rūšių vėžį, rizika;
- Jūs rūkote arba rūkėte praeityje.

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku Jakavi vartojimo metu, jeigu:

- Jums pasireiškė karščiavimas, šaltkrėtis ar kitokių infekcijos simptomų;
- Jums pasireiškė nuolatinis kosulys ir skrepliuose atsirastų kraujo priemaišų, pasireiškė karščiavimas, prakaitavimas naktimis ir svorio mažėjimas (tai gali būti tuberkuliozės požymiais);
- Jums yra bet kurių iš toliau išvardytų simptomų arba Jūsų artimieji pastebi, kad Jums pasireiškė šių simptomų: sumišimas ar sunkumas mąstyti, sutrikusi pusiausvyra ar apsunkinta eisena, nevikrumas, apsunkintas kalbėjimas, susilpnėjusi jėga ar vienos kūno pusės raumenų silpnumas, neryškus matymas ir (arba) apakimas. Tai gali būti sunkios galvos smegenų infekcijos požymiai, ir Jūsų gydytojas gali paskirti papildomų tyrimų bei stebėti Jūsų būklę;
- Jums atsirastų skausmingas odos išbėrimas su pūslelėmis (tai yra juostinės pūslelinės požymiai);
- Jums yra kokių nors odos pokyčių; dėl to Jūsų būklę gali reikėti toliau stebėti, nes buvo pastebėta tam tikro tipo odos vėžio (ne melanomos tipo) pasireiškimo atvejų;
- staiga atsiranda dusulys ar pasunkėjęs kvėpavimas, krūtinės skausmas arba viršutinės nugaros dalies skausmas, kojos ar rankos patinimas, kojų skausmas ar jautrumas, kojos ar rankos paraudimas arba spalvos pakitimas, nes tai gali būti kraujo krešulių venose požymiai.

Kiti vaistai ir Jakavi

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Kol vartojate Jakavi, niekada nepradėkite vartoti naujų vaistų prieš tai nepasitarę su Jakavi paskyrusiu gydytoju. Tai apima receptinius vaistus, nereceptinius vaistus ir vaistažoles arba alternatyvius vaistus.

Ypatingai svarbu gydytojui pasakyti apie vartojamus vaistus, kurių sudėtyje yra bet kurių toliau išvardytų veikliųjų medžiagų, kadangi gydytojui gali reikėti pakeisti vartojamą Jakavi dozę:

- Kai kurie infekcijoms gydyti vartojami vaistai:
 - grybelių sukeltoms ligoms gydyti vartojamus vaistus (pavyzdžiui, ketokonazolą, itrakonazolą, pozakonazolą, flukonazolą ir vorikonazolą);
 - bakterijų sukeltoms infekcijoms gydyti vartojamus antibiotikus (pavyzdžiui, klaritromiciną, telitromiciną, ciprofloksaciną ar eritromiciną);
 - virusų sukeltoms infekcijoms, įskaitant ŽIV sukeltą infekciją ar AIDS, gydyti vartojamus vaistus (pavyzdžiui, amprenavirą, atazanavirą, indinavirą, lopinavirą/ritonavirą, nelfinavirą, ritonavirą, sakvinavirą);
 - hepatitui C gydyti vartojamus vaistus (boceprevirą, telaprevirą).
 - Depresijai gydyti vartojamas vaistas (nefazodonas).
 - Aukštam kraujospūdžiui (hipertenzijai) ir spaudimui, sunkumui ar skausmui krūtinėje (lėtinei krūtinės anginai) gydyti vartojami vaistai (mibefradilis ar diltiazemas).
 - Rėmeniui gydyti vartojamas vaistas (cimetidinas).
 - Širdies ligai gydyti vartojamas vaistas (avasimibas).
 - Vaistai nuo epilepsijos, vartojami traukuliams ar priepuoliams slopinti (fenitoinas, karbamazepinas, fenobarbitalis ir kiti vaistai nuo epilepsijos).
 - Tuberkuliozei gydyti vartojami vaistai (rifabutinas ar rifampicinas).
 - Depresijai gydyti vartojami augaliniai vaistai (Jonažolės (*Hypericum perforatum*) preparatai).
- Pasitarkite su gydytoju, jei nesate tikri ar auksčiau išvardyti punktai Jums tinka.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir kontracepcija

Nėštumas

- Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.
- Jakavi negalima vartoti nėštumo metu (žr. 2 skyrių „Jakavi vartoti draudžiama“).

Žindymo laikotarpis

- Jakavi vartojimo metu negalima žindyti kūdikio (žr. 2 skyrių „Jakavi vartoti draudžiama“). Klauskite gydytojo patarimo.

Kontracepcija

- Galinčioms pastoti moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių, Jakavi vartoti nerekomenduojama. Pasitarkite su gydytoju apie tai, kokių tinkamų kontracepcijos priemonių reikėtų vartoti gydymosi Jakavi metu.
- Pasitarkite su gydytoju, jeigu pastojote Jakavi vartojimo metu.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jeigu pavartoję Jakavi jaučiate galvos svaigimą, nevairuokite, nevažiuokite dviračiu ar paspirtuku, nevaldykite mechanizmų ir neužsiimkite kitokia veikla, kuriai reikia budrumo.

Jakavi sudėtyje yra propilenglikolio

Kiekviename šio vaisto geriamojo tirpalo mililitre yra 150 mg propilenglikolio.

Jeigu Jūsų vaikas yra jaunesnis kaip 5 metai, prieš duodami jam šio vaisto, ypač jei jis vartoja kitų vaistų, kurių sudėtyje yra propilenglikolio arba alkoholio, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jakavi sudėtyje yra metilo parahidroksibenzoato ir propilo parahidroksibenzoato

Gali sukelti alerginių reakcijų (gali būti uždelstos).

3. Kaip vartoti Jakavi

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Prieš Jums pradėdant vartoti Jakavi ir gydymo metu, gydytojas atliks Jūsų kraujo tyrimus, kad nustatytų tinkamiausią dozę, kad įvertintų, kaip Jūs reaguojate į skiriamą gydymą ir ar pasireiškia nepageidaujamas poveikis. Gydytojui gali prireikti koreguoti vaisto dozę ar nutraukti gydymą. Prieš pradėdant gydymą ir gydymo Jakavi metu, gydytojas atidžiai patikrins, ar Jums yra kokių nors infekcijos požymių arba simptomų.

Jakavi vartokite kasdien du kartus per parą apytiksliai tuo pačiu metu. Gydytojas nurodys Jums tinkamą dozę. Visada laikykitės gydytojo nurodymų. Jakavi galima vartoti valgio metu ar nevalgius. Po vaisto vartojimo galite atsigerti vandens, kad užtikrintumėte, jog nuriotate visą vaisto dozę.

Jakavi reikia vartoti tiek laiko, kiek gydytojas nurodo tai daryti.

Išsamius nurodymus, kaip vartoti geriamąjį tirpalą, rasite šio pakuotės lapelio pabaigoje esančiame skyriuje „Vartojimo instrukcijos“.

Jakavi tabletės skirtos vyresniems kaip 6 metų pacientams, kurie gali nuryti visas tabletes.

Ką daryti pavartojus per didelę Jakavi dozę?

Jeigu atsitiktinai pavartojote didesnę Jakavi dozę nei paskyrė gydytojas, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Pamiršus pavartoti Jakavi

Jeigu pamiršote pavartoti Jakavi, tiesiog gerkite kitą dozę įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Daugelis Jakavi sukeltų šalutinių reiškinių yra nesunkūs ar vidutinio sunkumo, jie paprastai išnyksta per kelias dienas ar kelias savaites nutraukus vaisto vartojimą.

Kai kurie šalutiniai reiškiniai gali būti sunkūs

Nevartokite kitos dozės ir nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos, jeigu Jums pasireiškia toliau išvardytų sunkių šalutinių poveikių:

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- su karščiavimu susijusių infekcijų požymiai:
 - raumenų skausmas, odos paraudimas ir (arba) pasunkėjęs kvėpavimas (*citomegaloviruso infekcijos*);
 - skausmas šlapinantis (šlapimo takų infekcija);
 - pagreitėjęs pulsas, sumišimas ir greitas kvėpavimas (sepsio, kuris yra būklė, susijusi su infekcija ir išplitusiu uždegimu).
- dažnos infekcijos, karščiavimas, šaltkrėtis, gerklės skausmas ar opų susidarymas burnos gleivinėje;
- savaiminis kraujavimas ar kraujosruvų susidarymas (galimi trombocitopenijos, sukeltos sumažėjusio trombocitų skaičiaus, simptomai).

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- galvos skausmas;
- padidėjęs kraujospūdis (*hipertenzija*);
- pakitę kraujo tyrimų rodmenys, įskaitant:
 - padidėjusį lipazės ir (arba) amilazės aktyvumą;
 - padidėjusią cholesterolio koncentraciją;
 - pakitę kepenų funkcijos tyrimų rodmenys;
 - padidėjęs raumenų fermento aktyvumas (padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje);
 - padidėjęs kreatinino kiekis, fermento, kuris gali rodyti, kad sutrikusi Jūsų inkstų funkcija;
 - kuris gali rodyti galimą kasos pažaidą (padidėjęs amilazės aktyvumas);
 - sumažėję visų trijų kraujo ląstelių tipų – raudonųjų kraujo ląstelių, baltųjų kraujo ląstelių ir trombocitų – skaičiai kraujyje (pancitopenija);
- šleikštulys (pykinimas);
- nuovargis, greitas nuovargimas, blyški oda – galimi mažakraujystės, sukeltos sumažėjusio raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus, simptomai;

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- karščiavimas, raumenų skausmas, skausmingas ar pasunkėjęs šlapinimasis, neryškus matymas, kosulys, peršalimas arba pasunkėjęs kvėpavimas – galimi BK viruso sukeltos infekcijos simptomai;
- padidėjęs kūno svoris;
- vidurių užkietėjimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Jakavi

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės arba buteliuko po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Atidarius suvartoti per 60 dienų.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Jakavi sudėtis

- Veiklioji Jakavi medžiaga yra ruksolitinibas.
- Kiekviename tirpalo mililitre yra 5 mg ruksolitinibo.
- Pagalbinės medžiagos yra: propilenglikolis (E 1520) (žr. 2 skyrių), bevandenė citrinų rūgštis, metilo parahidroksibenzoatas (E 218) (žr. 2 skyrių), propilo parahidroksibenzoatas (E 216) (žr. 2 skyrių), sukralozė (E 955), žemuogių skonio medžiaga ir išgrynintas vanduo.

Jakavi išvaizda ir kiekis pakuotėje

Jakavi 5 mg/ml geriamasis tirpalas, tai skaidrus, bespalvis ar šviesiai gelsvos spalvos tirpalas, kuriame gali būti matoma nedidelių bespalvių dalelių ar nedaug nuosėdų.

Jakavi geriamasis tirpalas tiekiamas gintaro spalvos stiklo buteliukuose su baltos spalvos polipropileno vaikų sunkiai atidaromu užsukamuoju dangteliu.

Pakuotėje yra vienas buteliukas su 60 ml geriamojo tirpalo, du 1 ml tūrio geriamieji švirkštai ir vienas įstumiamas buteliuko adapteris.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Vokietija

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

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

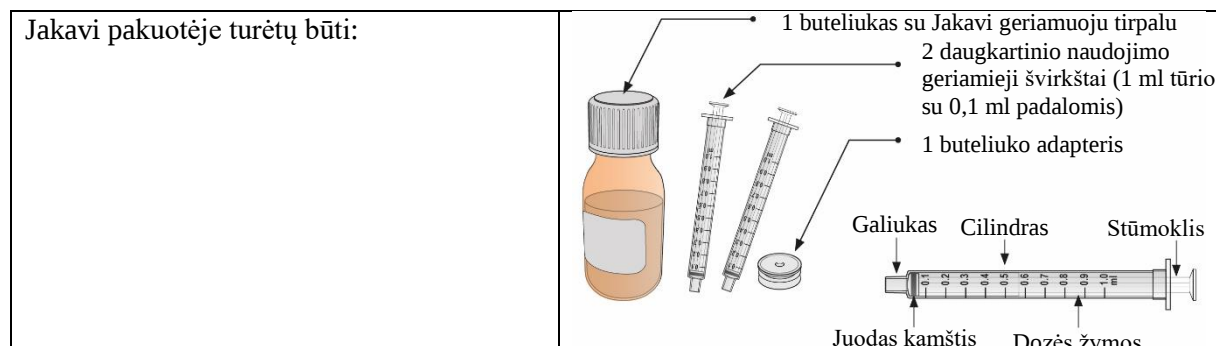
Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>

Vartojimo instrukcijos Jakavi 5 mg/ml geriamasis tirpalas

Prieš pradėdant vartoti Jakavi, atidžiai perskaitykite šias „Vartojimo instrukcijas“. Sveikatos priežiūros specialistas turi Jums parodyti, kaip teisingai išmatuoti ir suduoti Jakavi dozę. Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl Jakavi vartojimo, kreipkitės į sveikatos priežiūros specialistą.



SVARBI INFORMACIJA

- Sveikatos priežiūros specialistas turi nuspręsti, ar pacientas gali pats vartoti vaisto, ar būtina slaugytojo pagalba.
- **Nevartokite** Jakavi geriamojo tirpalo, jeigu jo pakuotė pažeista arba baigėsi tinkamumo laikas.
- **Nenaudokite** švirkšto, jeigu jis pažeistas arba dozės žymos išblukusios.
- **Visada** naudokite naują geriamąjį švirkštą atidarę naują Jakavi geriamojo tirpalo buteliuką.
- Jeigu Jakavi geriamojo tirpalo pateko ant odos, nedelsdami jį nuplaukite muilu ir vandeniu.
- Jeigu Jakavi geriamojo tirpalo pateko į akis, nedelsdami praplaukite akis šaltu vandeniu.

Vartojimas

1. **Visada** nusiplaukite ir nusausinkite rankas prieš matuodami ir suduodami Jakavi geriamojo tirpalo dozę, kad išvengtumėte bet kokio užteršimo.
Jeigu Jakavi geriamojo tirpalo pateko ant odos, nedelsdami jį nuplaukite muilu ir vandeniu.
Jeigu Jakavi geriamojo tirpalo pateko į akis, nedelsdami praplaukite akis šaltu vandeniu.

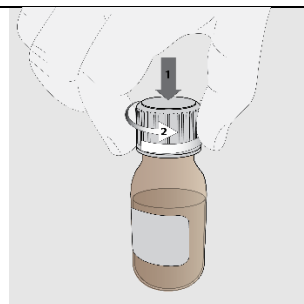
2. Patikrinkite, ar nepažeistas buteliuko uždoris, bei patikrinkite buteliuko etiketėje nurodytą tinkamumo laiką.

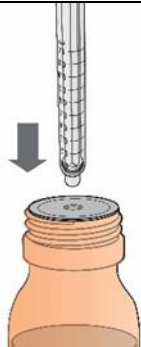
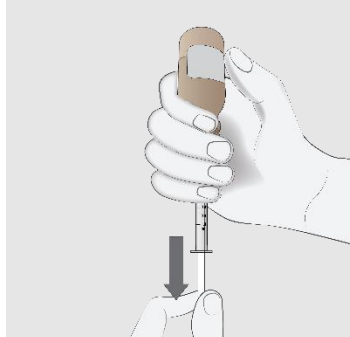
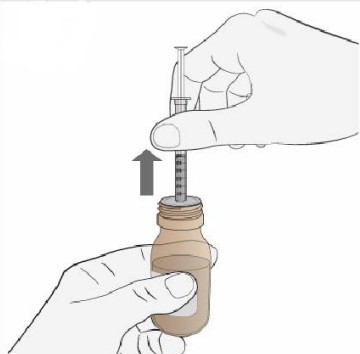
Neduokite Jakavi geriamojo tirpalo, jeigu pažeistas buteliuko uždoris arba baigėsi tinkamumo laikas.

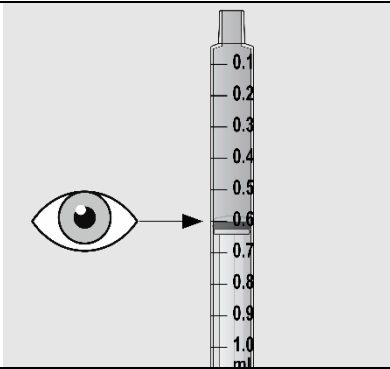
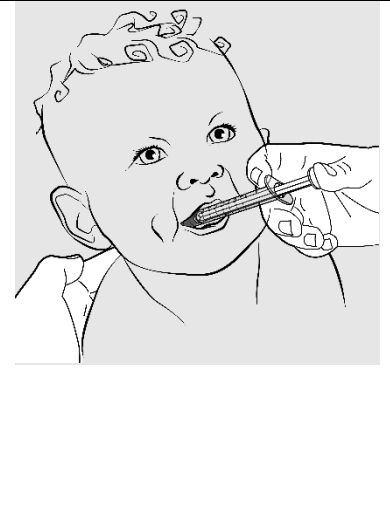
3. Prieš atidarydami buteliuką papurtykite.

Atsukite vaikų sunkiai atidaromą dangtelį spausdami jį žemyn ir sukdami rodyklės kryptimi (prieš laikrodžio rodyklę).

Užrašykite pirmojo atidarymo datą ant buteliuko etiketės.



4. Padėkite buteliuką ant lygaus paviršiaus ir laikykite jį tvirtai. Kitos rankos nykščiu ar delnu į buteliuką įstumkite adapterį. Svarbu: įstumiant adapterį gali reikėti didelės jėgos. Stumkite jį stipriai, kol jis visiškai įsistatys į buteliuką. Adapteris turi visiškai prisiglausti prie buteliuko, ir Jūs neturite matyti jokio tarpo.	
5. Įstumkite stūmoklį į švirkštą, kad pašalintumėte visą viduje esantį orą.	
6. Įkiškite švirkšto galiuką į buteliuko adapterio angą. Paspauskite žemyn ir įsitikinkite, kad švirkštas gerai pritvirtintas.	
7. Atsargiai apverskite buteliuką dugnu aukštyn ir atitraukite švirkšto stūmoklį žemyn, kol juodo kamščio viršus susilygins su paskirta doze, nurodyta ant švirkšto cilindro. Pastaba: švirkšte gali likti mažų oro burbuliukų, tai normalu.	
8. Toliau laikykite švirkštą nejudindami ir atsargiai atverskite buteliuką atgal į vertikalią padėtį. Ištraukite švirkštą iš buteliuko švelniai traukdami tiesiai aukštyn.	

9. Patikrinkite ir įsitikinkite, kad juodo kamščio viršus nurodo paskirtą dozę. Jeigu taip nėra, pakartokite vaisto dozės matavimo veiksmus.	
10. Užtikrinkite, kad vaikas sėdėtų vertikaliai arba stovėtų. Į burną įkiškite švirkšto viršūnę, kad jo galiukas liestų bet kurio skruosto vidinį paviršių. Lėtai spauskite stūmoklį iki galo žemyn, kad suleistumėte paskirtą Jakavi geriamojo tirpalo dozę. ĮSPĖJIMAS. Vaisto leidžiant į gerklę arba per greitai spaudžiant stūmoklį, vaikas gali užspringti.	
11. Patikrinkite, ar švirkšte neliko Jakavi geriamojo tirpalo. Jei švirkšte liko Jakavi geriamojo tirpalo, jį visą suleiskite. Po vaisto vartojimo vaikui galima duoti atsigerti vandens, kad būtų užtikrinta, jog vaikas suvartojo visą Jakavi geriamojo tirpalo dozę. Pastaba: jei paskirtai dozei suleisti švirkštą reikia naudoti du kartus, pakartokite vaisto vartojimo veiksmus, kol bus suleista visa paskirta dozė.	
12. Nenuimkite buteliuko adapterio. Ant buteliuko uždėkite vaikų sunkiai atidaromą dangtelį ir jį tvirtai užsukite pagal laikrodžio rodyklę. Įsitikinkite, kad buteliukas saugiai uždarytas dangteliu.	

Švirkšto valymas	
Pastaba: laikykite geriamąjį švirkštą atskirai nuo kitų virtuvės reikmenų, kad jis išliktų švarus.	
1.	Pripilkite stiklinę šilto vandens.
2.	Įdėkite švirkštą į stiklinę su šiltu vandeniu. Patraukite stūmoklį į viršų, o tada paspauskite jį žemyn, kad 4-5 kartus įtrauktumėte ir išstumtumėte vandenį iš švirkšto.
3.	Stūmoklį ištraukite iš cilindro. Išplaukite stiklinę, stūmoklį ir cilindrą šiltu tekančiu vandeniu.
4.	Stūmoklį ir cilindrą palikite ant sauso paviršiaus, kad visiškai išdžiūtų iki kito naudojimo. Visada laikykite švirkštą vaikams nepasiekiamoje vietoje.

Vaisto skyrimas per maitinimo zondą	
• Visada pasitarkite su sveikatos priežiūros specialistu, prieš pradėdami skirti Jakavi geriamąjį tirpalą per maitinimo zondą. Sveikatos priežiūros specialistas turi Jums parodyti, kaip teisingai suleisti Jakavi geriamąjį tirpalą per maitinimo zondą. • Jakavi geriamąjį tirpalą galima skirti per nazogastrinį zondą arba gastrostomos vamzdelį, kurie yra 4-ojo dydžio pagal prancūzišką skalę (ar didesni) ir kurių ilgis yra ne didesnis kaip 125 cm. • Jums gali reikėti ENFIT adapterio (netiekiamas vaisto pakuotėje), kad galėtumėte sujungti 1 ml švirkštą su maitinimo zonu. • Prieš pat Jakavi geriamojo tirpalo vartojimą ir iškart po to praplaukite maitinimo zondą, vadovaudamiesi jo gamintojo instrukcijomis.	