Šis dokuments ir apstiprināta Jakavi zāļu informācija, kurā ir izceltas izmaiņas kopš iepriekšējās procedūras, kas ietekmē zāļu informāciju (EMA/VR/0000252914).

Plašāku informāciju skatīt Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jakavi>

**I PIELIKUMS**

**ZĀĻU APRAKSTS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Jakavi 5 mg tabletes

Jakavi 10 mg tabletes

Jakavi 15 mg tabletes

Jakavi 20 mg tabletes

**2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

Jakavi 5 mg tabletes

Viena tablete satur 5 mg ruksolitiniba (*ruxolitinibum*) (fosfāta formā).

*Palīgviela ar zināmu iedarbību*

Viena tablete satur 71,45 mg laktozes monohidrāta.

Jakavi 10 mg tabletes

Viena tablete satur 10 mg ruksolitiniba (*ruxolitinibum*) (fosfāta formā).

*Palīgviela ar zināmu iedarbību*

Viena tablete satur 142,90 mg laktozes monohidrāta.

Jakavi 15 mg tabletes

Viena tablete satur 15 mg ruksolitiniba (*ruxolitinibum*) (fosfāta formā).

*Palīgviela ar zināmu iedarbību*

Viena tablete satur 214,35 mg laktozes monohidrāta.

Jakavi 20 mg tabletes

Viena tablete satur 20 mg ruksolitiniba (*ruxolitinibum*) (fosfāta formā).

*Palīgviela ar zināmu iedarbību*

Viena tablete satur 285,80 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3. ZĀĻU FORMA**

Tablete.

Jakavi 5 mg tabletes

Apaļas, izliektas, baltas vai gandrīz baltas tabletes, aptuveni 7,5 mm diametrā ar iespiedumu „NVR” vienā pusē un „L5” otrā pusē.

Jakavi 10 mg tabletes

Apaļas, baltas vai gandrīz baltas tabletes, aptuveni 9,3 mm diametrā ar iespiedumu „NVR” vienā pusē un „L10” otrā pusē.

Jakavi 15 mg tabletes

Ovālas, baltas vai gandrīz baltas tabletes, aptuveni 15,0 x 7,0 mm, ar iespiedumu „NVR” vienā pusē un „L15” otrā pusē.

Jakavi 20 mg tabletes

Iegarenas, baltas vai gandrīz baltas tabletes, aptuveni 16,5 x 7,4 mm, ar iespiedumu „NVR” vienā pusē un „L20” otrā pusē.

**4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Mielofibroze (MF)

Jakavi paredzēts, lai ārstētu ar slimību saistītu splenomegāliju vai simptomus pieaugušiem pacientiem ar primāru mielofibrozi (pazīstama arī kā hroniska idiopātiska mielofibroze), mielofibrozi pēc īstās policitēmijas vai mielofibrozi pēc esenciālas trombocitēmijas.

Īstā policitēmija (ĪP)

Jakavi paredzēts, lai ārstētu pieaugušos pacientus ar īsto policitēmiju, kuri ir rezistenti pret hidroksiurīnvielas atvasinājumiem vai arī tos nepanes.

”Transplantāts pret saimnieku” slimība (GvHD – *graft versus host disease*)

*Akūta GvHD*

Jakavi paredzēts pieaugušiem un pediatriskiem pacientiem no 28 dienu vecuma un vecākiem ar akūtu ”transplantāts pret saimnieku” slimību, kuriem ir nepietiekama atbildes reakcija uz kortikosteroīdiem vai citām sistēmiskām terapijām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

*Hroniska GvHD*

Jakavi paredzēts pieaugušiem un pediatriskiem pacientiem no 6 mēnešu vecuma un vecākiem ar hronisku ”transplantāts pret saimnieku” slimību, kuriem ir nepietiekama atbildes reakcija uz kortikosteroīdiem vai citām sistēmiskām terapijām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

**4.2. Devas un lietošanas veids**

Ārstēšanu ar Jakavi drīkst uzsākt tikai ārsts, kuram ir pieredze pretvēža zāļu lietošanā.

Pirms tiek uzsākta ārstēšana ar Jakavi, jānosaka pilna asinsaina, tai skaitā leikocītu formula.

Kamēr Jakavi deva nav nostabilizēta, pilna asinsaina, tai skaitā leikocītu formula jākontrolē ik pēc 2 līdz 4 nedēļām, bet vēlāk – atbilstoši klīniskajām indikācijām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas

*Sākumdeva*

*Mielofibroze (MF)*

Ieteicamā Jakavi sākumdeva MF gadījumā ir noteikta, pamatojoties uz trombocītu skaitu (skatīt 1. tabulu).

**1. tabula Sākumdeva mielofibrozes gadījumā**

|  |  |
| --- | --- |
| **Trombocītu skaits** | **Sākumdeva** |
| Lielāks par 200 000/mm3 | 20 mg divas reizes dienā |
| 100 000 līdz 200 000/mm3 | 15 mg divas reizes dienā |
| 75 000 līdz mazāk par 100 000/mm3 | 10 mg divas reizes dienā |
| 50 000 līdz mazāk par 75 000/mm3 | 5 mg divas reizes dienā |

*Īstā policitēmija (ĪP)*

Ieteicamā Jakavi sākuma deva ĪP gadījumā ir 10 mg divas reizes dienā.

*”Transplantāts pret saimnieku” slimība (GvHD)*

Ieteicamā Jakavi sākumdeva GvHD gadījumā ir atkarīga no vecuma (skatīt 2. un 3. tabulu):

**2. tabula** **Sākumdevas akūtas ”transplantāts pret saimnieku” slimības gadījumā**

|  |  |
| --- | --- |
| **Vecuma grupa** | **Sākumdeva** |
| 12 gadus veci un vecāki | 10 mg divas reizes dienā |
| No 6 gadiem līdz jaunāki par 12 gadiem | 5 mg divas reizes dienā |
| No 28 dienām līdz jaunāki par 6 gadiem | 8 mg/m2 divas reizes dienā |

**3. tabula** **Sākumdevas hroniskas ”transplantāts pret saimnieku” slimības gadījumā**

|  |  |
| --- | --- |
| **Vecuma grupa** | **Sākumdeva** |
| 12 gadus veci un vecāki | 10 mg divas reizes dienā |
| No 6 gadiem līdz jaunāki par 12 gadiem | 5 mg divas reizes dienā |
| No 6 mēnešiem līdz jaunāki par 6 gadiem | 8 mg/m2 divas reizes dienā |

Šīs GvHD sākumdevas var ievadīt, izmantojot tableti pacientiem, kuri var norīt veselas tabletes, vai šķīdumu iekšķīgai lietošanai.

Jakavi var pievienot kortikosteroīdiem un/vai kalcineirīna inhibitoriem (KNI).

*Devas pielāgošana*

Devas var titrēt, pamatojoties uz efektivitāti un drošumu.

*Mielofibroze un īstā policitēmija*

Ja efektivitāte tiek uzskatīta par nepietiekamu un asins analīzes ir apmierinošas, devas var palielināt ne vairāk kā par 5 mg divas reizes dienā, līdz maksimālajai devai 25 mg divas reizes dienā.

Sākuma devu nedrīkst palielināt pirmajās četrās ārstēšanas nedēļās un pēc tam ne biežāk kā ar 2 nedēļu intervālu.

Ja trombocītu skaits ir <50 000/mm3 vai ja absolūtais neitrofilo leikocītu skaits ir <500/mm3, ārstēšana jāpārtrauc. ĪP gadījumā terapija jāpārtrauc arī tad, kad hemoglobīna līmenis ir <8 g/dl. Pēc asinsainas atjaunošanās normas robežās ārstēšanu var atsākt ar 5 mg divas reizes dienā, un devu pakāpeniski palielināt, pamatojoties uz rūpīgas pilnas asinsainas, tai skaitā leikocītu formulas, kontroles rezultātiem.

Lai izvairītos no devu lietošanas pārtraukšanas trombocitopēnijas dēļ, gadījumos, kad trombocītu skaits ārstēšanās laikā samazinās kā norādīts 4. tabulā, jāapsver devas samazināšana.

**4. tabula Devu ieteikumi MF pacientiem ar trombocitopēniju**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Deva trombocītu skaita samazināšanās laikā** | | | | |
|  | 25 mg divas reizes dienā | 20 mg divas reizes dienā | 15 mg divas reizes dienā | 10 mg divas reizes dienā | 5 mg divas reizes dienā |
| **Trombocītu skaits** | **Jaunā deva** | | | | |
| 100 000 līdz <125 000/mm3 | 20 mg divas reizes dienā | 15 mg divas reizes dienā | Bez izmaiņām | Bez izmaiņām | Bez izmaiņām |
| 75 000 līdz <100 000/mm3 | 10 mg divas reizes dienā | 10 mg divas reizes dienā | 10 mg divas reizes dienā | Bez izmaiņām | Bez izmaiņām |
| 50 000 līdz <75 000/mm3 | 5 mg divas reizes dienā | 5 mg divas reizes dienā | 5 mg divas reizes dienā | 5 mg divas reizes dienā | Bez izmaiņām |
| Mazāk par 50 000/mm3 | Nogaidīt | Nogaidīt | Nogaidīt | Nogaidīt | Nogaidīt |

ĪP gadījumā devas samazināšana jāapsver arī tad, ja hemoglobīna līmenis pazeminās līdz <12 g/dl, un tā ir ieteicama tad, ja tas pazeminās līdz <10 g/dl.

*”Transplantāts pret saimnieku”* *slimība*

GvHD pacientiem ar trombocitopēniju, neitropēniju vai paaugstinātu kopējo bilirubīna līmeni pēc standarta atbalsta terapijas, ieskaitot augšanas faktorus, pretinfekcijas terapijas un transfūzijas, var būt nepieciešama devas samazināšana un īslaicīga terapijas pārtraukšana. Ieteicams viens devas līmeņa samazināšanas posms (no 10 mg divas reizes dienā līdz 5 mg divas reizes dienā vai no 5 mg divas reizes dienā līdz 5 mg vienu reizi dienā). Pacientiem, kuri nepanes Jakavi devu 5 mg vienu reizi dienā, ārstēšana jāpārtrauc. Sīkāki ieteikumi par devām ir sniegti 5. tabulā.

**5. tabula Devu ieteikumi GvHD pacientiem ar trombocitopēniju, neitropēniju vai paaugstinātu kopējā bilirubīna līmeni ruksolitiniba terapijas laikā**

|  |  |
| --- | --- |
| **Laboratorijas rādītājs** | **Ieteicamā deva** |
| Trombocītu skaits <20 000/mm3 | Samazināt Jakavi devu par vienu līmeni. Ja trombocītu skaits ≥20 000/mm3 septiņu dienu laikā, devu var palielināt līdz sākotnējam devas līmenim; pretējā gadījumā turpināt lietot samazināto devu. |
| Trombocītu skaits <15 000/mm3 | Pārtraukt Jakavi līdz trombocītu skaits ≥20 000/mm3, tad atsākt ar vienu līmeni zemāku devu. |
| Absolūtais neitrofilu skaits (ANC – *absolute neutrophil count*) ≥500/mm3 līdz <750/mm3 | Samazināt Jakavi devu par vienu līmeni. Atsākt lietot sākotnējā devas līmenī, ja ANC >1 000/mm3. |
| Absolūtais neitrofilu skaits <500/mm3 | Pārtraukt Jakavi līdz brīdim, kad ANC ir >500/mm3, tad atsākt lietošanu ar vienu līmeni zemāku devu. Ja ANC >1 000/mm3, var atsākt lietošanu sākotnējā devas līmenī. |
| Paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis, ko nav izraisījusi GvHD (nav aknu GvHD) | >3,0 līdz 5,0 x no normas augšējās robežas (NAR): turpināt Jakavi lietošanu ar vienu līmeni zemāku devu līdz ≤3,0 x NAR. |
| >5,0 līdz 10,0 x NAR: pārtraukt Jakavi lietošanu līdz 14 dienām, līdz kopējā bilirubīna līmenis ir ≤3,0 x NAR. Ja kopējā bilirubīna līmenis ≤3,0 x NAR, var atsākt ar esošo devu. Ja pēc 14 dienām nav ≤3,0 x NAR, atsākt lietošanu ar vienu līmeni zemāku devu. |
| >10,0 x NAR: pārtraukt Jakavi lietošanu, līdz kopējais bilirubīna līmenis ir ≤3,0 x NAR, tad atsākt lietošanu ar vienu līmeni zemāku devu. |
| Paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis, ko izraisījusi GvHD (ir aknu GvHD) | >3.0 x NAR: turpināt Jakavi lietošanu ar vienu līmeni zemāku devu, līdz kopējā bilirubīna līmenis ir ≤3,0 x NAR. |

*Devas pielāgošana, vienlaicīgi lietojot spēcīgus CYP3A4 inhibitorus vai duālus CYP2C9/3A4 inhibitorus*

Ja ruksolitinibu lieto vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem vai duāliem CYP2C9 un CYP3A4 enzīmu inhibitoriem (piemēram, flukonazolu), ruksolitiniba standarta deva jāsamazina par aptuveni 50% un jālieto divas reizes dienā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Jāizvairās no vienlaicīgas ruksolitiniba un flukonazola, kura devas pārsniedz 200 mg dienā, lietošanas.

*Īpašas pacientu grupas*

*Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem īpaša devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pacientiem ar MF, ĪP un GvHD un smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss <30 ml/min) ieteicamā sākumdeva, kas noteikta, pamatojoties uz trombocītu skaitu, jāsamazina par aptuveni 50% un jālieto divas reizes dienā. Ruksolitiniba lietošanas laikā pacienti rūpīgi jākontrolē attiecībā uz zāļu lietošanas drošumu un efektivitāti (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dati, kas ļauj izvēlēties vislabāko devu shēmu pacientiem, kuriem ir nieru slimība terminālā stadijā (NSTS) un kuriem tiek veikta hemodialīze, ir ierobežoti. Farmakokinētiskās/farmakodinamiskās simulācijas, kas pamatotas ar šajā populācijā pieejamajiem datiem, liecina, ka sākuma deva MF pacientiem, kuriem ir NSTS un kuriem tiek veikta hemodialīze, ir vienreizēja no 15 līdz 20 mg vai divas 10 mg devas, lietojot ar 12 stundu intervālu, kura jālieto pēc dialīzes un tikai hemodialīzes dienā. Vienreizēja 15 mg deva ieteicama MF pacientiem, kuriem trombocītu skaits ir no 100 000/mm3 līdz 200 000/mm3. Vienreizēja 20 mg deva vai divas 10 mg devas, lietojot ar 12 stundu intervālu, ieteicamas MF pacientiem, kuriem trombocītu skaits ir >200 000/mm3. Nākamās devas (vienu reizi dienā vai divas 10 mg devas, lietojot ar 12 stundu intervālu) jālieto vienīgi hemodialīzes dienā pēc katra hemodialīzes seansa.

Hemodializējamiem pacientiem ar ĪP un NSTS ieteicamā sākuma deva ir viena 10 mg deva vai divas 5 mg devas, ko ievada ar 12 stundu starplaiku. Šīs devas jāievada pēc dialīzes un tikai dialīzes dienā. Šie devu ieteikumi pamatoti ar simulācijām, un pēc jebkuras devas pielāgošanas NSTS gadījumā rūpīgi jākontrolē efektivitāte un drošums individuālajiem pacientiem. Nav pieejami dati par pacientiem, kuriem tiek veikta peritoneāla dialīze vai nepārtraukta venozi-venoza hemofiltrācija (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Par GvHD pacientiem ar NSTS datu nav.

*Aknu darbības traucējumi*

MF pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ieteicamā sākuma deva, kas noteikta, pamatojoties uz trombocītu skaitu, jāsamazina par aptuveni 50% un jālieto divas reizes dienā. Nākamās devas jāpielāgo, pamatojoties uz rūpīgu drošuma un efektivitātes kontroli. Ieteicamā sākuma deva ĪP pacientiem ir 5 mg divas reizes dienā. Lai mazinātu citopēnijas risku, ruksolitiniba devu var titrēt (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem, kas nav saistīti ar GvHD, ruksolitiniba sākuma deva jāsamazina par 50% (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar GvHD, kuriem ir skartas aknas un kuriem kopējā bilirubīna līmenis ir paaugstinājies līdz >3 x NAR, biežāk jākontrolē asins aina toksicitātes noteikšanai, un ir ieteicama devas samazināšana par vienu devas līmeni.

*Gados vecāki pacienti (no 65 gadu vecuma)*

Gados vecākiem pacientiem devas papildu pielāgošana nav ieteicama.

*Pediatriskā populācija*

Jakavi drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem ar MF un ĪP, nav pierādīta. Dati nav pieejami (skatīt 5.1. apakšpunktu).

*Ārstēšanas pārtraukšana*

MF un ĪP ārstēšanu var turpināt tik ilgi, kamēr saglabājas pozitīva ieguvuma – riska novērtējuma attiecība. Tomēr ārstēšana jāpārtrauc pēc 6 mēnešiem, ja nesamazinās liesas izmēri vai neuzlabojas simptomi, salīdzinot ar ārstēšanas uzsākšanos.

Pacientiem, kuriem konstatēta zināma klīniskā stāvokļa uzlabošanās, ieteicams pārtraukt ruksolitiniba terapiju, ja saglabājas 40% liesas garuma palielinājums salīdzinājumā ar sākumstāvokli (aptuveni vienāds ar 25% liesas apjoma palielinājumu) un vairs nav būtiskas ar slimību saistīto simptomu uzlabošanās.

GvHD gadījumā var apsvērt Jakavi devas samazināšanu pacientiem ar atbildes reakciju un pēc kortikosteroīdu lietošanas pārtraukšanas. Ik pēc diviem mēnešiem ieteicams samazināt Jakavi devu par 50%. Ja GvHD pazīmes vai simptomi atkārtojas Jakavi devas samazināšanas laikā vai pēc tās, jāapsver atkārtota zāļu devas palielināšana.

Lietošanas veids

Jakavi jālieto perorāli, neatkarīgi no ēdienreizes.

Ja izlaista deva, pacients nedrīkst lietot papilddevu, jālieto nākamā parastā ordinētā deva.

**4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Grūtniecība un bērna barošana ar krūti.

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Kaulu smadzeņu nomākums

Ārstēšana ar Jakavi var izraisīt hematoloģiskas blakusparādības, tai skaitā trombocitopēniju, anēmiju un neitropēniju. Pirms tiek uzsākta ārstēšana ar Jakavi, jānosaka pilna asinsaina, tai skaitā leikocītu formula. MF pacientiem, kuriem trombocītu skaits mazāks par 50 000 šūnām/mm3 vai absolūtais neitrofilo leikocītu skaits mazāks par 500 šūnām/mm3, ārstēšana jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Novērots, ka MF pacientiem ar mazu trombocītu skaitu (<200 000/mm3) ārstēšanas sākumā ir lielāka iespēja, ka ārstēšanas laikā viņiem attīstīsies trombocitopēnija.

Trombocitopēnija parasti ir pārejoša, turklāt lielākoties to iespējams kontrolēt, samazinot devu vai uz laiku pārtraucot Jakavi lietošanu (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu). Tomēr tad, kad tas klīniski nepieciešams, var būt jāpārlej trombocītu masa.

Pacientiem, kuriem attīstās anēmija, var būt nepieciešama asins pārliešana. Attiecībā uz pacientiem, kuriem attīstās anēmija, var būt nepieciešams apsvērt arī devas pielāgošanu vai zāļu lietošanas pārtraukšanu.

Pacientiem, kuriem ārstēšanas sākumā hemoglobīna līmenis ir zemāks par 10,0 g/dl, ir lielāks risks, ka hemoglobīna līmenis ārstēšanas laikā būs zemāks par 8,0 g/dl salīdzinājumā ar pacientiem ar augstāko hemoglobīna līmeni ārstēšanas sākumā (79,3%, salīdzinot ar 30,1%). Pacientiem ar sākotnējo hemoglobīna līmeni zemāku par 10,0 g/dl, ir ieteicama biežāka hematoloģisku rādītāju un ar Jakavi saistīto blakusparādību klīnisku pazīmju un simptomu kontrole.

Neitropēnija (absolūtais neitrofilo leikocītu skaits <500) parasti ir pārejoša, turklāt lielākoties to iespējams kontrolēt, uz laiku pārtraucot Jakavi lietošanu (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Atbilstoši klīniskajām indikācijām jākontrolē pilna asinsaina un jāpielāgo deva (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Infekcijas

Pacientiem, kurus ārstēja ar Jakavi, radās nopietnas bakteriālas, mikobakteriālas, sēnīšu, vīrusu un oportūnistiskas infekcijas. Pacientiem jāizvērtē nopietnu infekciju rašanās risks. Ārstiem rūpīgi jānovēro pacienti, kuri saņem Jakavi, lai konstatētu infekciju pazīmes un simptomus un nekavējoties uzsāktu atbilstošu ārstēšanu. Ārstēšanu ar Jakavi nedrīkst sākt, kamēr nav izārstētas nopietnas aktīvas infekcijas.

Pacientiem, kuri lieto Jakavi, ziņots par tuberkulozi. Pirms ārstēšanas uzsākšanas, saskaņā ar vietējiem ieteikumiem, jānovērtē, vai pacientiem nav aktīva vai neaktīva („latenta”) tuberkuloze. Ja piemērojams, izvērtēšana var ietvert anamnēzi, iespējamu iepriekšēju kontaktu ar tuberkulozi un/vai atbilstošus izmeklējumus, piemēram, plaušu rentgenogrammu, tuberkulīna testu un/vai gamma interferona atbrīvošanas testu. Zāļu parakstītājiem jāatgādina par viltus negatīva tuberkulīna ādas testa rezultātu iespējamību, it īpaši smagi slimiem pacientiem vai pacientiem ar nomāktu imunitāti.

Pacientiem ar hronisku HBV infekciju, kuri lieto Jakavi, ir ziņots par B hepatīta vīrusa slodzes (HBV DNS titrs) palielināšanos kopā ar alanīnaminotransferāzes un aspartātaminotransferāzes līmeņa paaugstināšanos vai bez tās. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Jakavi ieteicams veikt HBV skrīningu. Pacienti ar hronisku HBV infekciju jāārstē un jākontrolē saskaņā ar klīniskajām vadlīnijām.

Herpes zoster

Ārstiem jāinformē pacienti par agrīnajām *herpes zoster* pazīmēm, kā arī jāiesaka pēc iespējas agrāk sākt ārstēšanu.

Progresīva multifokāla leikoencefalopātija

Ārstēšanas laikā ar Jakavi ziņots par progresīvas multifokālas leikoencefalopātijas (PML) gadījumiem. Ārstiem īpaši jākontrolē, vai neattīstās simptomi, kas liecinātu par PML, un ko pacienti varētu nepamanīt (piemēram, kognitīvi, neiroloģiski vai psihiatriski simptomi vai pazīmes). Pacienti jākontrolē, vai kāds no šiem simptomiem attīstās no jauna vai pasliktinās, un, ja rodas šādi simptomi/pazīmes, jāapsver iespēja pacientu nosūtīt pie neirologa un veikt atbilstošus PML diagnostikas pasākumus. Ja pastāv aizdomas par PML, lietošana jāpārtrauc līdz brīdim, kad PML ir izslēgts.

Lipīdu sastāva izmaiņas/rādītāju paaugstināšanās

Ārstēšana ar Jakavi saistīta ar lipīdu koncentrācijas paaugstināšanos, ieskaitot kopējo holesterīnu, augsta blīvuma lipoproteīnus (ABLP), zema blīvuma lipoproteīnus (ZBLP) un triglicerīdus. Ieteicama lipīdu līmeņa kontrole un dislipidēmijas ārstēšana atbilstoši klīniskām vadlīnijām.

Nozīmīgas nevēlamas kardiālas blakusparādības (MACE – *major adverse cardiac events*)

Plašā randomizētā, aktīvi kontrolētā tofacitiniba (cits JAK inhibitors) pētījumā reimatoīdā artrīta pacientiem vecumā no 50 gadiem ar vismaz vienu papildu kardiovaskulāro riska faktoru augstāks MACE līmenis, kas definēts kā kardiovaskulāra nāve, neletāls miokarda infarkts (MI) un neletāls insults, novērots, lietojot tofacitinibu, salīdzinājumā ar audzēja nekrozes faktora (TNF) inhibitoriem.

Par MACE ziņots pacientiem, kuri saņēma Jakavi. Pirms Jakavi terapijas uzsākšanas vai turpināšanas jāapsver ieguvumi un riski katram pacientam, īpaši pacientiem, kuri ir 65 gadus veci un vecāki, pacientiem, kuri pašlaik ir vai ilgstoši ir bijuši smēķētāji, un pacientiem, kuriem anamnēzē ir aterosklerotiskas sirds un asinsvadu slimības vai citi kardiovaskulāri riska faktori.

Tromboze

Plašā randomizētā, aktīvi kontrolētā tofacitiniba (cits JAK inhibitors) pētījumā reimatoīdā artrīta pacientiem vecumā no 50 gadiem ar vismaz vienu papildu kardiovaskulāro riska faktoru novērots lielāks no devas atkarīgs venozo trombembolisko notikumu (VTE), tajā skaitā dziļo vēnu trombozes, (DVT) un plaušu embolijas (PE) biežums, lietojot tofacitinibu, salīdzinājumā ar TNF inhibitoriem.

Ir ziņots par dziļo vēnu trombozes (DVT) un plaušu embolijas (PE) gadījumiem pacientiem, kuri saņēma Jakavi. Klīniskajos pētījumos ar Jakavi ārstētiem pacientiem ar MF un PV trombembolijas gadījumu biežums Jakavi un kontroles grupas pacientiem bija līdzīgs.

Pirms Jakavi terapijas uzsākšanas vai turpināšanas jāapsver ieguvumi un riski katram pacientam, īpaši pacientiem ar kardiovaskulāriem riska faktoriem (skatīt arī 4.4. apakšpunktu “Nozīmīgas nevēlamas kardialas blakusparādības (MACE)”).

Pacienti ar trombozes simptomiem nekavējoties jānovērtē un atbilstoši jāārstē.

Otrs primārs ļaundabīgs audzējs

Plašā randomizētā, aktīvi kontrolētā tofacitiniba (cits JAK inhibitors) pētījumā reimatoīdā artrīta pacientiem vecumā no 50 gadiem ar vismaz vienu papildu kardiovaskulāro riska faktoru novērots lielāks ļaundabīgo audzēju, īpaši plaušu vēža, limfomas un nemelanomas ādas vēža (NMSC – *non-melanoma skin cancer*) biežums, lietojot tofacitinibu, salīdzinājumā ar TNF inhibitoriem.

Pacientiem, kuri saņēma JAK inhibitorus, tajā skaitā Jakavi, ziņots par limfomu un citiem ļaundabīgiem audzējiem.

Pacientiem, kuri ārstēti ar ruksolitinibu, ziņots par nemelanomas ādas vēzi (NMSC), tajā skaitā bazālo šūnu, plakanšūnu un Merkela šūnu karcinomu. Lielākajai daļai MF un PV pacientu anamnēzē bija ilgstoša ārstēšana ar hidroksiurīnvielu un iepriekš bijuši NMSC vai pirmsvēža ādas bojājumi. Pacientiem, kuriem ir paaugstināts ādas vēža risks, ieteicams periodiski veikt ādas izmeklējumus.

Īpašas pacientu grupas

*Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem jāsamazina Jakavi sākuma deva. Pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā, kuriem tiek veikta hemodialīze, sākuma deva jānosaka, pamatojoties uz trombocītu skaitu MF pacientiem, kamēr ieteicamā sākuma deva ĪP pacientiem ir vienreizēja 10 mg deva (skatīt 4.2. apakšpunktu). Nākamās devas (20 mg liela deva vienu reizi dienā vai divas 10 mg devas, lietojot ar 12 stundu intervālu MF pacientiem; viena 10 mg deva vai divas 5 mg devas, lietojot ar 12 stundu intervālu ĪP pacientiem) jālieto vienīgi hemodialīzes dienās pēc katra hemodialīzes seansa. Turpmākās devas jāpielāgo, rūpīgi kontrolējot efektivitāti un drošumu. GvHD pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem Jakavi sākuma deva jāsamazina par aptuveni 50% (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

*Aknu darbības traucējumi*

MF un ĪP pacientiem ar aknu darbības traucējumiem Jakavi sākuma deva jāsamazina par aptuveni 50%. Turpmākās devas jāpielāgo, pamatojoties uz zāļu lietošanas drošumu un efektivitāti. GvHD pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, kas nav saistīti ar GvHD, Jakavi sākuma deva jāsamazina par aptuveni 50% (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem ruksolitiniba lietošanas laikā diagnosticēti aknu darbības traucējumi, pirmajās 6 nedēļās pēc terapijas ar ruksolitinibu uzsākšanas vismaz ik pēc vienas vai divām nedēļām jākontrolē pilna asinsaina (tai skaitā leikocītu formula), bet vēlāk, kad aknu funkcijas un asins aina ir nostabilizējusies, pēc klīniskām indikācijām.

Mijiedarbība

Ja Jakavi jālieto kopā ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem vai duāliem CYP2C9 un CYP3A4 enzīmu inhibitoriem (piemēram, flukonazolu), Jakavi standarta deva jāsamazina par aptuveni 50% un jālieto divas reizes dienā (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktā).

Lietojot spēcīgus CYP3A4 inhibitorus vai duālus CYP2C9 un CYP3A4 enzīmu inhibitorus, ieteicams biežāk (piemēram, divas reizes nedēļā) kontrolēt hematoloģiskos rādītājus, kā arī klīniskās pazīmes un simptomus, kas liecina par nevēlamajām blakusparādībām, kas saistītas ar ruksolitiniba lietošanu.

Citoreduktīvo (samazina audzēja šūnu skaitu) terapiju vienlaicīga lietošana ar Jakavi bija saistīta ar kontrolējamām citopēnijām (devu pielāgošanu kontrolējamu citopēniju laikā skatīt 4.2. apakšpunktā).

Lietošanas pārtraukšanas izraisītā iedarbība

Pēc īslaicīgas vai pilnīgas Jakavi lietošanas pārtraukšanas aptuveni vienas nedēļas laikā var atjaunoties MF simptomi. Pacientiem pēc Jakavi lietošanas pārtraukšanas ir bijušas smagas blakusparādības, īpaši pacientiem ar akūtām blakusslimībām. Nav pierādīts, ka šādus gadījumus ir veicinājusi pēkšņa Jakavi lietošanas pārtraukšana. Ja vien nav nepieciešama pēkšņa lietošanas pārtraukšana, var apsvērt pakāpenisku Jakavi devas samazināšanu, tomēr pakāpeniskas devas samazināšanas lietderība nav apstiprināta.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Jakavi satur laktozes monohidrātu. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē,- būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

**4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Ruksolitinibs tiek izvadīts ar CYP3A4 un CYP2C9 katalizētā metabolisma palīdzību. Tādēļ zāles, kas inhibē šos enzīmus, var izraisīt ruksolitiniba iedarbības palielināšanos.

Mijiedarbība, kuras dēļ jāsamazina ruksolitiniba deva

*CYP3A4 inhibitori*

*Spēcīgi CYP3A4 inhibitori (piemēram, bet ne tikai, boceprevīrs, klaritromicīns, indinavīrs, itrakonazols, ketokonazols, lopinavīrs/ritonavīrs, ritonavīrs, mibefradils, nefazodons, nelfinavīrs, posakonazols, sahinavīrs, telaprevīrs, telitromicīns un vorikonazols)*

Veseliem indivīdiem pēc ruksolitiniba (10 mg vienreizēja deva) un spēcīga CYP3A4 inhibitora ketokonazola vienlaicīgas lietošanas ruksolitiniba Cmax un AUC salīdzinājumā ar ruksolitiniba monoterapiju palielinājās attiecīgi par 33% un 91%. Pēc vienlaicīgas ketokonazola lietošanas ruksolitiniba eliminācijas pusperiods pagarinājās no 3,7 stundām līdz 6,0 stundām.

Ja ruksolitinibu lieto vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, ruksolitiniba standarta devas jāsamazina par 50% un jālieto divas reizes dienā.

Pacienti rūpīgi jānovēro (piemēram, divas reizes nedēļā) attiecībā uz citopēnijām, un deva jātitrē, pamatojoties uz zāļu lietošanas drošumu un efektivitāti (skatīt 4.2. apakšpunktu).

*Duāli CYP3A4 un CYP2C9 inhibitori*

Veseliem indivīdiem pēc ruksolitiniba (10 mg vienreizēja deva) un duālas darbības CYP2C9 un CYP3A4 inhibitora flukonozola vienlaicīgas lietošanas ruksolitiniba Cmax un AUC salīdzinājumā ar ruksolitiniba monoterapiju palielinājās attiecīgi par 47% un 232%.

Lietojot zāles, kuras ir duāli CYP3A4 un CYP2C9 inhibitori (piemēram, flukonazols), jāapsver 50% devas samazināšana. Izvairieties no vienlaicīgas ruksolitiniba un flukonazola devu, kas pārsniedz 200 mg dienā, lietošanas.

Enzīmu induktori

*CYP3A4 induktori (piemēram, bet ne tikai, avasimibs, karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns, rifabutīns, rifampīns (rifampicīns) un asinszāles* (Hypericum perforatum) *preparāti)*

Pacienti rūpīgi jānovēro, un deva jātitrē, pamatojoties uz zāļu lietošanas drošumu un efektivitāti (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Veseliem indivīdiem, kuri saņēma ruksolitinibu (viena 50 mg deva) pēc spēcīga CYP3A4 induktora rifampicīna lietošanas (10 dienas 600 mg deva dienā), ruksolitiniba AUC bija par 70% mazāks nekā pēc ruksolitiniba monoterapijas. Aktīvo ruksolitiniba metabolītu iedarbība bija nemainīga. Kopumā ruksolitiniba farmakodinamiskā aktivitāte bija līdzīga, kas liecina, ka CYP3A4 indukcija minimāli ietekmēja farmakodinamiku. Taču tas var būt saistīts ar lielu ruksolitiniba devu kā rezultātā farmakodinamiskā iedarbība ir tuva Emax. Iespējams, ka individuāliem pacientiem ir nepieciešama ruksolitiniba devas palielināšana, ja tiek uzsākta ārstēšana ar spēcīgiem enzīmu induktoriem.

Cita mijiedarbība, kas jāņem vērā un kas ietekmē ruksolitinibu

*Vāji vai vidēji spēcīgi CYP3A4 inhibitori (piemēram, bet ne tikai, ciprofloksacīns, eritromicīns, amprenavīrs, atazanavīrs, diltiazēms un cimetidīns)*

Veseliem indivīdiem, lietojot ruksolitinibu (10 mg vienreizējas devas veidā) vienlaicīgi ar eritromicīnu 500 mg divas reizes dienā četras dienas, ruksolitiniba Cmax un AUC salīdzinājumā ar ruksolitiniba monoterapiju palielinājās par attiecīgi 8% un 27%.

Ja ruksolitinibu lieto vienlaicīgi ar vājiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, eritromicīnu), devas pielāgošana nav ieteicama. Tomēr, uzsākot ārstēšanu ar vidēji spēcīgu CYP3A4 inhibitoru, pacienti rūpīgi jānovēro attiecībā uz citopēnijām.

Ruksolitiniba ietekme uz citām zālēm

*Ar P-glikoproteīnu vai citām transporta sistēmām transportētās vielas*

Ruksolitinibs var inhibēt P-glikoproteīnu un krūts vēža rezistences proteīnu (*BCRP*) zarnās. Rezultātā var palielināties šo transportieru, piemēram, dabigatrāna eteksilāta, ciklosporīna, rosuvastatīna un iespējami digoksīna, substrātu sistēmiska iedarbība. Ir ieteicama šādai darbībai pakļauto vielu zāļu terapeitiskās iedarbības kontrole (*TDM*) vai klīniska kontrole.

Potenciālo *P‑gp* un *BCRP* inhibīciju zarnās iespējams var samazināt, ja laika intervāls starp lietošanām ir pēc iespējas ilgāks.

Pētījuma rezultāti veseliem indivīdiem liecināja, ka ruksolitinibs neinhibē iekšķīgi lietota CYP3A4 substrāta midazolāma metabolismu. Tādējādi nav sagaidāma palielināta CYP3A4 substrātu ietekme, tos kombinējot ar ruksolitinibu. Cita pētījuma rezultāti ar veseliem indivīdiem liecināja, ka ruksolitinibs neietekmē etinilestradiolu un levonorgestrelu saturošu perorālo kontracepcijas līdzekļu farmakokinētiku. Tādējādi nav sagaidāms, ka vienlaicīga ruksolitiniba lietošana negatīvi ietekmēs šīs kombinācijas kontraceptīvo efektivitāti.

**4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Grūtniecība

Dati par Jakavi lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Pētījumos ar dzīvniekiem ir novērots, ka ruksolitinibs ir embriotoksisks un fetotoksisks. Teratogenitāte žurkām un trušiem netika novērota. Tomēr, iedarbības robežas, salīdzinot ar augstāko klīnisko devu, bija zemas, un rezultāti līdz ar to maz svarīgi cilvēkiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. Piesardzības dēļ Jakavi lietošana grūtniecības laikā ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā ar Jakavi jāizmanto efektīva kontracepcijas metode. Ja Jakavi lietošanas laikā iestājas grūtniecība, individuāli jāvērtē riska‑ieguvuma attiecība un rūpīgi jākonsultē par iespējamo risku auglim (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Jakavi nedrīkst lietot barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu) un līdz ar to, uzsākot ārstēšanu, bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc. Nav zināms, vai ruksolitinibs un/vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku zīdainim. Pieejamie farmakodinamiskie/toksikoloģiskie dati dzīvniekiem liecina par ruksolitiniba un tā metabolītu izdalīšanos pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Datu par ruksolitiniba ietekmi uz fertilitāti nav. Pētījumos ar dzīvniekiem ietekme uz fertilitāti nav novērota.

**4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Jakavi izraisa vieglu sedāciju vai to vispār neizraisa. Tomēr pacientiem, kuriem pēc Jakavi lietošanas ir reibonis, jāatturas no transportlīdzekļa vadīšanas un mehānismu apkalpošanas.

**4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Drošuma profila kopsavilkums

*Mielofibroze*

Visbiežāk ziņotās zāļu izraisītās nevēlamās blakusparādības bija trombocitopēnija un anēmija.

Hematoloģiskās blakusparādības (jebkuras pakāpes pēc *Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]* klasifikācijas) bija anēmija (83,8%), trombocitopēnija (80,5%) un neitropēnija (20,8%).

Anēmija, trombocitopēnija un neitropēnija ir no devas atkarīgas parādības.

Trīs visbiežākās nehematoloģiskās blakusparādības bija zilumu rašanās (33,3%), cita veida asiņošana (tajā skaitā deguna asiņošana, asinsizplūdums pēc procedūras un hematūrija) (24,3%) un reibonis (21,9%).

Trīs visbiežākās nehematoloģiskās laboratorisko rādītāju novirzes, kas identificētas kā blakusparādības, bija paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis (40,7%), paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis (31,5%) un hipertrigliceridēmija (25,2%). MF 3. fāzes klīniskajos pētījumos netika novērota 3. vai 4. pakāpes hipertrigliceridēmija vai aspartātaminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās, vai 4. pakāpes alanīnaminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās (pēc CTCAE klasifikācijas) vai hiperholesterinēmija.

Zāļu lietošanas pārtraukšanu nevēlamu notikumu dēļ neatkarīgi no cēloņsakarības novēroja 30,0% pacientu.

*Īstā policitēmija*

Visbiežāk ziņotās zāļu blakusparādības bija anēmija un paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis.

Hematoloģiskās nevēlamās blakusparādības (jebkuras pakāpes pēc *CTCAE* klasifikācijas) bija anēmija (61,8% pacientu), trombocitopēnija (25,0% pacientu) un neitropēnija (5,3% pacientu). Par 3. vai 4. pakāpes anēmiju un trombocitopēniju pēc *CTCAE* klasifikācijas ziņoja attiecīgi 2,9% un 2,6% pacientu.

Trīs visbiežākās nehematoloģiskās nevēlamās blakusparādības bija ķermeņa masas palielināšanās (20,3%), reibonis (19,4%) un galvassāpes (17,9%).

Trīs visbiežākās nehematoloģiskās laboratorisko rādītāju novirzes (jebkuras pakāpes pēc *CTCAE* klasifikācijas), kas identificētas kā nevēlamās blakusparādības, bija paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis (45,3%), paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis (42,6%) un hiperholesterinēmija (34,7%). Netika novērots 4. pakāpes (pēc *CTCAE* klasifikācijas) paaugstināts alanīnaminotransferāzes vai hiperholesterinēmijas līmenis, un novēroja vienu 4. pakāpes paaugstināta aspartātaminotransferāzes līmeņa gadījumu.

Zāļu lietošanas pārtraukšanu nevēlamu notikumu dēļ neatkarīgi no cēloņsakarības novēroja 19,4% pacientu.

*Akūta GvHD*

Visbiežāk ziņotās zāļu nevēlamās blakusparādības REACH2 (pieaugušiem un pusaudžu vecuma pacientiem) bija trombocitopēnija, anēmija, neitropēnija, paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis un paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis. Visbiežāk ziņotās nevēlamās zāļu blakusparādības pediatrisko pacientu grupā (pusaudžiem no REACH2 un pediatriskiem pacientiem no REACH4) bija anēmija, neitropēnija, paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, hiperholesterinēmija un trombocitopēnija.

Hematoloģiskās laboratoriskās novirzes, kas identificētas kā zāļu nevēlamās blakusparādības REACH2 (pieaugušiem un pusaudžu vecuma pacientiem) un pediatrisko pacientu grupā (REACH2 un REACH4), bija attiecīgi trombocitopēnija (85,2% un 55,1%), anēmija (75,0% un 70,8%) un neitropēnija (65,1% un 70,0%). Par 3. pakāpes anēmiju ziņots 47,7% pacientu REACH2 un 45,8% pacientu pediatriskajā grupā. Par 3. un 4. pakāpes trombocitopēniju ziņots attiecīgi 31,3% un 47,7% pacientu REACH2 un attiecīgi 14,6% un 22,4% pacientu pediatriskajā grupā. Par 3. un 4. pakāpes neitropēniju tika ziņots 17,9% un 20,6% pacientu REACH2 un attiecīgi 32,0% un 22,0% pacientu pediatriskajā grupā.

Visbiežākās nehematoloģiskās zāļu nevēlamās blakusparādības REACH2 (pieaugušiem un pusaudžu vecuma pacientiem) un pediatrisko pacientu grupā (REACH2 un REACH4) bija attiecīgi citomegalovīrusa (CMV) infekcija (32,3% un 31,4%), sepse (25,4% un 9,8%), urīnceļu infekcijas (17,9% un 9,8%), hipertensija (13,4% un 17,6%) un slikta dūša (16,4% un 3,9%).

Visbiežākās nehematoloģiskās laboratoriskās novirzes REACH2 (pieaugušiem un pusaudžu vecuma pacientiem) un pediatrisko pacientu grupā (REACH2 un REACH4), kas tika identificētas kā zāļu nevēlamās blakusparādības, bija attiecīgi paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis (54,9% un 63,3%), paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis (52,3% un 50,0%) un hiperholesterinēmija (49,2% un 61,2%). Lielākā daļa bija 1. un 2. pakāpes, tomēr 3. pakāpes paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis tika ziņots 17,6% pacientu REACH2 un 27,3% pacientu pediatriskajā grupā.

Terapijas pārtraukšana nevēlamu blakusparādību dēļ neatkarīgi no cēloņsakarības tika novērota 29,4% pacientu REACH2 un 21,6% pacientu pediatriskajā grupā.

*Hroniska GvHD*

Visbiežāk ziņotās zāļu nevēlamās blakusparādības REACH3 (pieaugušiem un pusaudžu vecuma pacientiem) bija anēmija, hiperholesterinēmija un paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis. Visbiežāk ziņotās nevēlamās zāļu blakusparādības pediatrisko pacientu grupā (pusaudžiem no REACH3 un pediatriskiem pacientiem no REACH5) bija neitropēnija, hiperholesterinēmija un paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis.

Hematoloģiskās laboratoriskās novirzes REACH3 (pieaugušiem un pusaudžu vecuma pacientiem) un pediatrisko pacientu grupā (REACH3 un REACH5), kas identificētas kā zāļu nevēlamās blakusparādības, bija attiecīgi anēmija (68,6% un 49,1%), neitropēnija (36,2% un 59,3%) un trombocitopēnija (34,4% un 35,2%). Par 3. pakāpes anēmiju ziņots 14,8% pacientu REACH3 un 17,0% pacientu pediatriskā grupā. Par 3. un 4. pakāpes neitropēniju ziņots attiecīgi 9,5% un 6,7% pacientu REACH3 un 17,3% un 11,1% pacientu pediatriskajā grupā. Par 3. un 4. pakāpes trombocitopēniju ziņots attiecīgi 5,9% un 10,7% pieaugušo un pusaudžu vecuma pacientu REACH3 un 7,7% un 11,1% pacientu pediatriskajā grupā.

Visbiežākās nehematoloģiskās zāļu blakusparādības REACH3 (pieaugušiem un pusaudžu vecuma pacientiem) un pediatrisko pacientu grupā (REACH3 un REACH5) bija attiecīgi hipertensija (15,0% un 14,5%) un galvassāpes (10,2% un 18,2%).

Visbiežākās nehematoloģiskās laboratoriskās novirzes REACH3 (pieaugušiem un pusaudžu vecuma pacientiem) un pediatrisko pacientu grupā (REACH3 un REACH5), kas identificētas kā zāļu nevēlamās blakusparādības, bija hiperholesterinēmija (52,3% un 54,9%), paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis (52,2% un 45,5%) un paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis (43,1% un 50,9%). Lielākā daļa bija 1. un 2. pakāpes, tomēr 3. pakāpes laboratoriskās novirzes, par kurām ziņots pediatrisko pacientu grupā, ietvēra paaugstinātu alanīnaminotransferāzes (14,9%) un aspartātaminotransferāzes (11,5%) līmeni.

Terapijas pārtraukšana nevēlamu blakusparādību dēļ neatkarīgi no cēloņsakarības tika novērota 18,1% pacientu REACH3 un 14,5% pacientu pediatriskajā grupā.

Blakusparādību saraksts tabulas veidā

Jakavi drošumu MF pacientiem novērtēja, izmantojot ilgtermiņa novērošanas datus no diviem 3. fāzes pētījumiem (COMFORT-I un COMFORT-II), iekļaujot datus par pacientiem, kurus sākotnēji randomizēja, lai saņemtu ruksolitinibu (n=301), un pacientiem, kuri ruksolitinibu lietoja pēc terapijas maiņas no kontroles zālēm (n=156). Iedarbības mediāna, uz kuru balstītas zāļu nevēlamo blakusparādību biežuma kategorijas MF pacientiem, bija 30,5 mēneši (diapazons no 0,3 līdz 68,1 mēnesis).

Jakavi drošumu ĪP pacientiem novērtēja, izmantojot ilgtermiņa novērošanas datus no diviem 3. fāzes pētījumiem (RESPONSE, RESPONSE 2), iekļaujot datus par pacientiem, kurus sākotnēji randomizēja, lai saņemtu ruksolitinibu (n=184), un pacientiem, kuri ruksolitinibu lietoja pēc terapijas maiņas no kontroles zālēm (n=156). Iedarbības mediāna, uz kuru balstītas zāļu nevēlamo blakusparādību biežuma kategorijas MF pacientiem, bija 41,7 mēneši (diapazons no 0,03 līdz 59.7 mēneši).

Jakavi drošumu akūtas GvHD pacientiem novērtēja 3. fāzes pētījumā REACH2 un 2. fāzes pētījumā REACH4. REACH2 iekļāva datus par 201 pacientu ≥12 gadu vecumā, kurus sākotnēji randomizēja, lai saņemtu Jakavi (n=152), un pacientiem, kuri lietoja Jakavi pēc terapijas maiņas no labākās pieejamās terapijas (*best available therapy* – BAT) grupas (n=49). Iedarbības mediāna, uz kuru balstītas zāļu nevēlamo blakusparādību biežuma kategorijas, bija 8,9 nedēļas (diapazons no 0,3 līdz 66,1 nedēļai). ≥2 gadus vecu pediatrisko pacientu grupā (6 pacienti REACH2 un 45 pacienti REACH4) iedarbības mediāna bija 16,7 nedēļas (diapazons no 1,1 līdz 48,9 nedēļām).

Jakavi drošums hroniskas GvHD pacientiem tika novērtēts 3. fāzes pētījumā REACH3 un 2. fāzes pētījumā REACH5. REACH3 iekļāva datus par 226 pacientiem ≥12 gadu vecumā, kurus sākotnēji randomizēja, lai saņemtu Jakavi (n=165), un pacientiem, kuri lietoja Jakavi pēc terapijas maiņas no BAT (n=61). Iedarbības mediāna, uz kuru balstītas zāļu nevēlamo blakusparādību biežuma kategorijas, bija 41,4 nedēļas (diapazons no 0,7 līdz 127,3 nedēļām). ≥2 gadus vecu pediatrisko pacientu grupā (10 pacienti REACH3 un 45 pacienti REACH5) iedarbības mediāna bija 57,1 nedēļa (diapazons no 2,1 līdz 155,4 nedēļām).

Klīnisko pētījumu programmā nevēlamo blakusparādību smaguma pakāpe tika vērtēta, izmantojot *CTCAE* klasifikāciju, smaguma pakāpi definējot šādi: 1. pakāpe = viegla, 2. pakāpe = vidēji smaga, 3. pakāpe = smaga, 4. pakāpe = dzīvībai bīstama vai invaliditāti izraisoša, 5. pakāpe = nāve.

Klīnisko pētījumu laikā novērotās nevēlamās blakusparādības MF un ĪP (6. tabula) un akūtai un hroniskai GvHD (5. tabula) uzskaitītas, izmantojot *MedDRA* orgānu sistēmu klasifikāciju. Katrā orgānu sistēmā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas pēc biežuma, vispirms norādot visbiežākās. Turklāt attiecīgā katras nevēlamo blakusparādību biežuma grupa ir definētas, izmantojot šādus apzīmējumus: ļoti bieži (≥1/10), bieži (≥1/100 līdz <1/10), retāk (≥1/1 000 līdz <1/100), reti (≥1/10 000 līdz <1/1 000) un ļoti reti (<1/10 000), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

**6. tabula. MF un ĪP 3. fāzes pētījumos ziņoto, ar zālēm saistīto nevēlamo blakusparādību sastopamības biežuma grupas**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Nevēlamās blakusparādības** | **Sastopamības biežuma grupas MF pacientiem** | **Sastopamības biežuma grupas ĪP pacientiem** |
| **Infekcijas un infestācijas** | | |
| Urīnceļu infekcijasd | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| *Herpes zoster*d | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Pneimonija | Ļoti bieži | Bieži |
| Sepse | Bieži | Retāk |
| Tuberkuloze | Retāk | Nav zināmie |
| HBV reaktivācija | Nav zināmie | Retāk |
| **Asins un limfātiskās sistēmas traucējumia, d** | | |
| Anēmijaa | - | - |
| 4. pakāpes pēc CTCAEc  (< 6,5 g/dl) | Ļoti bieži | Retāk |
| 3. pakāpes pēc CTCAEc  (< 8,0–6,5 g/dl) | Ļoti bieži | Bieži |
| Jebkuras pakāpes pēc CTCAEc | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Trombocitopēnijaa |  |  |
| 4. pakāpes pēc CTCAEc  (< 25 000 šūnu/mm3) | Bieži | Retāk |
| 3. pakāpes pēc CTCAEc  (50 000–25 000 šūnu/mm3) | Ļoti bieži | Bieži |
| Jebkuras pakāpes pēc CTCAEc | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Neitropēnijaa |  |  |
| 4. pakāpes pēc CTCAEc  (< 500 šūnu/mm3) | Bieži | Retāk |
| 3. pakāpes pēc CTCAEc  (< 1 000–500 šūnu/mm3) | Bieži | Retāk |
| Jebkuras pakāpes pēc CTCAEc | Ļoti bieži | Bieži |
| Pancitopēnijaa, b | Bieži | Bieži |
| Asiņošana (jebkāda asiņošana, tai skaitā intrakraniāla un kuņģa-zarnu trakta asiņošana, zilumu rašanās un cita veida asiņošana) | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Zilumu rašanās | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Kuņģa-zarnu trakta asiņošana | Ļoti bieži | Bieži |
| Intrakraniāla asiņošana | Bieži | Retāk |
| Cita veida asiņošana (arī asiņošana no deguna vai asiņošana pēc procedūras, hematūrija) | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| **Vielmaiņas un uztures traucējumi** | | |
| Hiperholesterinēmijaa  (jebkura pakāpe pēc CTCAEc) | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Hipertrigliceridēmijaa  (jebkura pakāpe pēc CTCAEc) | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Ķermeņa masas palielināšanās | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| **Nervu sistēmas traucējumi** |  |  |
| Reibonis | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Galvassāpes | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| **Kuņģa un zarnu trakta traucējumi** | | |
| Paaugstināts lipāzes līmenis (jebkura pakāpe pēc CTCAEc) | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Aizcietējums | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Meteorisms | Bieži | - |
| **Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi** | | |
| Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenisa |  |  |
| 3. pakāpes pēc CTCAEc  (> 5–20 x NAR) | Bieži | Bieži |
| Jebkuras pakāpes pēc CTCAEc | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenisa |  |  |
| Jebkuras pakāpes pēc CTCAEc | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| **Asinsvadu sistēmas traucējumi** | | |
| Hipertensija | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| a Sastopamības biežums pamatots ar jauniem vai pasliktinātiem laboratoriskajiem rādītājiem, salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli. | | |
| b Pancitopēnija definēta kā hemoglobīna līmenis <100 g/l, trombocītu skaits <100x109/l un neitrofilo leikocītu skaits <1,5x109/l (vai zems 2. pakāpes balto asins šūnu skaits, ja nav zināms neitrofilo leikocītu skaits) vienlaikus vienā laboratorijas novērtējumā. | | |
| c Vispārējie nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritēriji jeb *CTCAE,* 3.0 redakcija; 1. pakāpe = viegla, 2. pakāpe = vidēji smaga, 3. pakāpe = smaga, 4. pakāpe = dzīvībai bīstama. | | |
| d Šīs nevēlamās blakusparādības ir iztirzātas tekstā. | | |
| e Nevēlamās blakusparādības pēcreģistrācijas periodā. | | |

Pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas MF pacientiem var atjaunoties MF simptomi, piemēram, nogurums, kaulu sāpes, drudzis, nieze, svīšana naktīs, simptomātiska splenomegālija un ķermeņa masas samazināšanās. MF klīniskajos pētījumos septiņu dienu laikā pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas kopējais MF simptomu vērtējuma rezultāts pakāpeniski atjaunojās sākotnējā stāvoklī (skatīt 4.4. apakšpunktu).

**7. tabula GvHD klīniskajos pētījumos ziņoto zāļu nevēlamo blakusparādību sastopamības biežuma kategorijas**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Akūta GvHD (REACH2)** | **Akūta GvHD (pediatrisko pacientu grupa)** | **Hroniska GvHD (REACH3)** | **Hroniska GvHD (pediatrisko pacientu grupa)** |
| **Nevēlamās blakusparādības** | **Sastopamības biežuma grupa** | **Sastopamības biežuma grupa** | **Sastopamības biežuma grupa** | **Sastopamības biežuma grupa** |
| **Infekcijas un infestācijas** | | | | |
| CMV infekcijas | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Bieži | Bieži |
| ≥3. pakāpes pēc CTCAE3 | Ļoti bieži | Bieži | Bieži | N/A5 |
| Sepse | Ļoti bieži | Bieži | -6 | -6 |
| ≥3. pakāpes pēc CTCAE | Ļoti bieži | Bieži | -6 | -6 |
| Urīnceļu infekcijas | Ļoti bieži | Bieži | Bieži | Bieži |
| ≥3. pakāpes pēc CTCAE | Bieži | Bieži | Bieži | Bieži |
| BK vīrusa infekcijas | -6 | -6 | Bieži | Bieži |
| ≥3. pakāpes pēc CTCAE | -6 | -6 | Retāk | N/A5 |
| **Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi** | | | | |
| Trombocitopēnija1 | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| 3. pakāpes pēc CTCAE | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Bieži | Bieži |
| 4. pakāpes pēc CTCAE | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Anēmija1 | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| 3. pakāpes pēc CTCAE | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Neitropēnija1 | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| 3. pakāpes pēc CTCAE | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Bieži | Ļoti bieži |
| 4. pakāpes pēc CTCAE | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Bieži | Ļoti bieži |
| Pancitopēnija1,2 | Ļoti bieži | Ļoti bieži | -6 | -6 |
| **Vielmaiņas un uztures traucējumi** | | | | |
| Hiperholesterinēmija1 | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| 3. pakāpes pēc CTCAE | Bieži | N/A5 | Bieži | Bieži |
| 4. pakāpes pēc CTCAE | Bieži | N/A5 | Retāk | Bieži |
| Ķermeņa masas palielināšanās | -6 | -6 | Bieži | Bieži |
| ≥3. pakāpes pēc CTCAE | -6 | -6 | N/A5 | Bieži |
| **Nervu sistēmas traucējumi** | | | | |
| Galvassāpes | Bieži | Bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| ≥3. pakāpes pēc CTCAE | Retāk | N/A5 | Bieži | Bieži |
| **Asinsvadu sistēmas traucējumi** | | | | |
| Hipertensija | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| ≥3. pakāpes pēc CTCAE | Bieži | Ļoti bieži | Bieži | Bieži |
| **Kuņģa un zarnu trakta traucējumi** | | | | |
| Paaugstināts lipāzes līmenis1 | -6 | -6 | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| 3. pakāpes pēc CTCAE | -6 | -6 | Bieži | Bieži |
| 4. pakāpes pēc CTCAE | -6 | -6 | Retāk | Bieži |
| Paaugstināts amilāzes līmenis 1 | -6 | -6 | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| 3. pakāpes pēc CTCAE | -6 | -6 | Bieži | Bieži |
| 4. pakāpes pēc CTCAE | -6 | -6 | Bieži | N/A5 |
| Slikta dūša | Ļoti bieži | Bieži | -6 | -6 |
| ≥3. pakāpes pēc CTCAE | Retāk | N/A5 | -6 | -6 |
| Aizcietējums | -6 | -6 | Bieži | Bieži |
| ≥3. pakāpes pēc CTCAE | -6 | -6 | N/A5 | N/A5 |
| **Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi** | | | | |
| Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis1 | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| 3. pakāpes pēc CTCAE | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Bieži | Ļoti bieži |
| 4. pakāpes pēc CTCAE | Bieži | N/A5 | Retāk | Bieži |
| Paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis1 | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| 3. pakāpes pēc CTCAE | Bieži | Bieži | Bieži | Ļoti bieži |
| 4. pakāpes pēc CTCAE | N/A5 | N/A5 | Retāk | N/A5 |
| **Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi** | | | | |
| Paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs1 | -6 | -6 | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| 3. pakāpes pēc CTCAE | -6 | -6 | Bieži | N/A5 |
| 4. pakāpes pēc CTCAE | -6 | -6 | Bieži | N/A5 |
| **Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi** | | | | |
| Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs1 | -6 | -6 | Ļoti bieži | Bieži |
| 3. pakāpes pēc CTCAE | -6 | -6 | Bieži | N/A5 |
| 4. pakāpes pēc CTCAE | -6 | -6 | N/A5 | N/A5 |
| 1 Sastopamības biežums pamatots ar jauniem vai pasliktinātiem laboratoriskajiem rādītājiem, salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli.  2 Pancitopēnija definēta kā hemoglobīna līmenis <100 g/l, trombocītu skaits <100 x 109/l un neitrofilo leikocītu skaits <1,5 x 109/l (vai zems 2. pakāpes balto asins šūnu skaits, ja nav zināms neitrofilo leikocītu skaits) vienlaikus vienā laboratorijas novērtējumā.  3 CTCAE 4.03 versija.  4 ≥3. pakāpes sepse ietver 20 (10%) 5. pakāpes notikumus REACH2. 5. pakāpes notikumi pediatriskajā grupā netika novēroti.  5 Nav piemērojams: gadījumi nav ziņoti.  6 “-”: blakusparādība šai indikācijai nav novērota. | | | | |

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

*Anēmija*

MF 3. fāzes klīniskajos pētījumos vidējais laiks līdz pirmajai 2. pakāpes (pēc *CTCAE* klasifikācijas) vai smagākas anēmijas izpausmei bija 1,5 mēneši. Viena pacienta (0,3%) ārstēšana anēmijas dēļ tika pārtraukta.

Pacientiem, kuri saņēma ruksolitinibu, hemoglobīna vidējā pazemināšanās sasniedza zemāko līmeni aptuveni 10 g/l zem sākotnējā rādītāja pēc 8‑12 ārstēšanās nedēļām, un pēc tam pakāpeniski atjaunojās, sasniedzot jaunu līdzsvara koncentrāciju, kas bija par aptuveni 5 g/l zemāka par sākotnējo. Šādas svārstības pacientiem tika novērotas neatkarīgi no tā, vai ārstēšanas laikā tika veikta asins pārliešana.

Randomizētā placebo kontrolētā pētījumā *COMFORT-I* 60,6% ar Jakavi ārstēto MF pacientu un 37,7% ar placebo ārstēto MF pacientu randomizētās ārstēšanas laikā tika pārlieta eritrocītu masa. *COMFORT-II* pētījumā eritrocītu masa tika pārlieta 53,4% Jakavi grupas pacientu un 41,1% pacientu grupā, kas saņēma vislabāko pieejamo terapiju.

Pivotālo pētījumu randomizētajos periodos pacientiem ar ĪP anēmija bija retāk nekā pacientiem ar MF (40,8%, salīdzinot ar 82,4% pacientu). ĪP pacientu populācijā par 3. un 4. smaguma pakāpes gadījumiem (pēc CTCAE) ziņots 2,7% pacientu, bet MF pacientu populācijā to biežums bija 42,56%.

Akūtas (REACH2) un hroniskas (REACH3) GvHD 3. fāzes pētījumos par anēmiju (jebkuras pakāpes) tika ziņots 75,0% un 68,6% pacientu, un par CTCAE 3. pakāpes anēmiju tika ziņots attiecīgi 47,7% un 14,8% pacientu. Pediatriskiem pacientiem ar akūtu un hronisku GvHD par anēmiju (jebkuras pakāpes) tika ziņots 70,8% un 49,1% pacientu, par CTCAE 3. pakāpi tika ziņots attiecīgi 45,8% un 17,0% pacientu.

*Trombocitopēnija*

MF 3. fāzes klīniskajos pētījumos pacientiem, kuriem attīstījās 3. vai 4. pakāpes trombocitopēnija, vidējais laiks līdz tās sākumam bija aptuveni astoņas nedēļas. Pēc devas samazināšanas vai zāļu lietošanas pārtraukšanas trombocitopēnija parasti bija atgriezeniska. Vidējais laiks, kurā trombocītu skaits atjaunojās līmenī virs 50 000/mm3, bija 14 dienas. Randomizētajā periodā trombocītu masas pārliešana tika ordinēta 4,7% pacientu, kuri saņēma ruksolitinibu, un 4,0% pacientu, kuri saņēma kontroles shēmas. Trombocitopēnijas dēļ terapija tika pārtraukta 0,7% pacientu, kuri saņēma ruksolitinibu, un 0,9% pacientu, kuri saņēma kontroles shēmas. Pacientiem, kuriem pirms ruksolitiniba lietošanas sākuma trombocītu skaits bija 100 000‑200 000/mm3, 3. vai 4. pakāpes trombocitopēnija tika novērota biežāk nekā pacientiem, kuriem trombocītu skaits bija >200 000/mm3 (64,2%, salīdzinot ar 38,5%).

Pivotālo pētījumu randomizētajos periodos pacientiem ar ĪP trombocitopēnija bija retāk (16,8% pacientu) nekā pacientiem ar MF (69,8% pacientu). Pacientiem ar ĪP smaga trombocitopēnija (t. i., 3. un 4. pakāpes pēc CTCAE) bija retāk (2,7%) nekā pacientiem ar MF (11,6%).

Akūtas GvHD 3. fāzes pētījumā (REACH2) 3. un 4. pakāpes trombocitopēnija tika novērota attiecīgi 31,3% un 47,7% pacientu. Hroniskas GvHD 3. fāzes pētījumā (REACH3) 3. un 4. pakāpes trombocitopēnija bija retāk (5,9% un 10,7%) nekā akūtas GvHD gadījumā. 3. pakāpes (14,6 %) un 4. pakāpes (22,4 %) trombocitopēnijas biežums pediatriskiem pacientiem ar akūtu GvHD bija mazāks nekā REACH2. Pediatriskiem pacientiem ar hronisku GvHD 3. un 4. pakāpes trombocitopēnijas biežums bija zemāks (7,7% un 11,1%) nekā pediatriskiem pacientiem ar akūtu GvHD.

*Neitropēnija*

MF 3. fāzes pētījumos pacientiem, kuriem attīstījās 3. vai 4. pakāpes neitropēnija, vidējais laiks līdz tās sākumam bija 12 nedēļas. Randomizētajā periodā par devas lietošanas atlikšanu vai samazināšanu neitropēnijas dēļ ziņots 1,0% pacientu, un 0,3% pacientu neitropēnijas dēļ zāļu lietošana tika pārtraukta.

ĪP pacientu 3. fāzes pētījumos randomizētajā periodā par neitropēniju ziņoja 1,6% pacientu, kuri lietoja ruksolitinibu salīdzinājumā ar 7%, kuri saņēma atsauces zāles. Ruksolitiniba grupā vienam pacientam attīstījās 4. pakāpes neitropēnija pēc CTCAE. Pacientu, kuri ārstēti ar ruksolitinibu, pagarinātās novērošanas laikā 2 pacienti ziņoja par 4. pakāpes neitropēniju pēc CTCAE.

Akūtas GvHD 3. fāzes pētījumā (REACH2) 3. un 4. pakāpes neitropēnija tika novērota attiecīgi 17,9% un 20,6% pacientu. Hroniskas GvHD 3. fāzes pētījumā (REACH3) 3. un 4. pakāpes neitropēnija bija retāk (9,5% un 6,7%) nekā akūta GvHD gadījumā. Pediatriskiem pacientiem 3. un 4. pakāpes neitropēnijas biežums bija attiecīgi 32,0% un 22,0% akūtas GvHD gadījumā un attiecīgi 17,3% un 11,1% hroniskas GvHD gadījumā.

*Asiņošana*

MF pivotālajos 3. fāzes pētījumos par asiņošanas gadījumiem (tai skaitā intrakraniālā asiņošana un kuņģa-zarnu trakta asiņošana, zilumu rašanās un cita asiņošana) ziņots 32,6% pacientu, kuri saņēma ruksolitinibu, un 23,2% pacientu, kuri saņēma atsauces zāles (placebo vai labāko pieejamo terapiju). Pacientiem, kuri tika ārstēti ar ruksolitinibu vai atsauces zālēm, 3. līdz 4. smaguma pakāpes gadījumu biežums bija līdzīgs (4,7%, salīdzinot ar 3,1%). Terapijas laikā vairums pacientu ar asiņošanas gadījumiem ziņoja par zilumu rašanos (65,3%). Par asiņošanas gadījumiem biežāk ziņoja pacientiem, kuri saņēma ruksolitinibu, nekā pacientiem, kuri saņēma atsauces zāles (21,3%, salīdzinot ar 11,6%). Par intrakraniālo asiņošanu tika ziņots 1% pacientu, kas ārstēti ar ruksolitinibu, un 0,9%, kas ārstēti ar atsauces zālēm. Par kuņģa-zarnu trakta asiņošanu tika ziņots 5,0% pacientu, kas ārstēti ar ruksolitinibu, salīdzinot ar 3,1%, kas ārstēti ar atsauces zālēm. Par citiem asiņošanas gadījumiem (tai skaitā par tādiem gadījumiem kā deguna asiņošana, asiņošana pēc manipulācijām un hematūrija) tika ziņots 13,3% pacientu, kas ārstēti ar ruksolitinibu, un 10,3%, kas ārstēti ar atsauces zālēm.

MF 3. fāzes klīnisko pētījumu ilgtermiņa uzraudzības laikā asiņošanas notikumu kumulatīvais biežums palielinājās proporcionāli novērošanas laika palielinājumam. Zilumi bija visbiežāk ziņotie asiņošanas gadījumi (33,3%). Par intrakraniālu un kuņģa-zarnu trakta asiņošanu ziņots attiecīgi 1,3% un 10,1% pacientu.

ĪP pacientu 3. fāzes pētījumu salīdzināšanas periodā par asiņošanas gadījumiem (tai skaitā intrakraniālu un kuņģa-zarnu trakta asiņošanu, zilumu rašanos un cita veida asiņošanu) ziņoja 16,8% ar ruksolitinibu ārstēto pacientu, 15,3% vislabāko pieejamo terapiju saņēmušo pacientu RESPONSE pētījumā un 12,0% vislabāko pieejamo terapiju saņēmušo pacientu RESPONSE 2 pētījumā. Par zilumu rašanos ziņoja 10,3% ar ruksolitinibu ārstēto pacientu, 8,1% vislabāko pieejamo terapiju saņēmušo pacientu RESPONSE pētījumā un 2,7% vislabāko pieejamo terapiju saņēmušo pacientu RESPONSE 2 pētījumā. Ruksolitinibu saņēmušajiem pacientiem nenovēroja intrakraniālas vai kuņģa-zarnu trakta asiņošanas gadījumus. Vienam ar ruksolitinibu ārstētam pacientam ziņots par 3. pakāpes asiņošanas gadījumu (asiņošana pēc procedūras). Par 4. pakāpes asiņošanas gadījumiem ziņojumu nebija. Par cita veida asiņošanu (tai skaitā asiņošanu no deguna, asiņošanu pēc procedūrām vai smaganu asiņošanu) ziņoja 8,7% ar ruksolitinibu ārstēto pacientu, 6,3% vislabāko pieejamo terapiju saņēmušo pacientu RESPONSE pētījumā un 6,7% vislabāko pieejamo terapiju saņēmušo pacientu RESPONSE 2 pētījumā.

ĪP 3. fāzes klīnisko pētījumu ilgtermiņa uzraudzības laikā asiņošanas notikumu kumulatīvais biežums palielinājās proporcionāli novērošanas laika palielinājumam. Zilumi bija visbiežāk ziņotie asiņošanas gadījumi (17,4%). Par intrakraniālu un kuņģa-zarnu trakta asiņošanu ziņots attiecīgi 0,3% un 3,5% pacientu.

3. fāzes akūta GvHD pētījuma (REACH2) salīdzinošajā periodā asiņošanas gadījumi tika ziņoti attiecīgi 25,0% un 22,0% pacientu ruksolitiniba un BAT grupā. Asiņošanas gadījumu apakšgrupas ārstēšanas grupās kopumā bija līdzīgas: zilumi (5,9% ruksolitiniba salīdzinājumā ar 6,7% BAT grupā), kuņģa-zarnu trakta traucējumi (9,2% salīdzinājumā ar 6,7%) un citi asiņošanas gadījumi (13,2% salīdzinājumā ar 10,7%). Intrakraniālas asiņošanas gadījumi tika ziņoti 0,7% pacientu BAT grupā un nevienam pacientam ruksolitiniba grupā. Pediatriskiem pacientiem asiņošanas biežums bija 23,5%. Notikumi, par kuriem ziņots ≥5% pacientu, bija hemorāģisks cistīts un deguna asiņošana (katrs 5,9%). Pediatriskiem pacientiem netika ziņots par intrakraniālas asiņošanas gadījumiem.

3. fāzes hroniskas GvHD pētījuma (REACH3) salīdzinošajā periodā asiņošanas gadījumi tika ziņoti attiecīgi 11,5% un 14,6% pacientu ruksolitiniba un BAT grupā. Asiņošanas gadījumu apakšgrupas ārstēšanas grupās kopumā bija līdzīgas: zilumi (4,2% ruksolitiniba salīdzinājumā ar 2,5% BAT grupā), kuņģa-zarnu trakta traucējumi (1,2% salīdzinājumā ar 3,2%) un citi asiņošanas gadījumi (6,7% salīdzinājumā ar 10,1%). Pediatriskiem pacientiem asiņošanas biežums bija 9,1%. Ziņotie notikumi bija deguna asiņošana, hematohēzija, hematoma, pēcprocedūras asiņošana un ādas asiņošana (katra 1,8%). Pacientiem ar hronisku GvHD netika ziņots par intrakraniālas asiņošanas gadījumiem.

*Infekcijas*

Pivotālajos MF 3. fāzes pētījumos par 3. vai 4. smaguma pakāpes urīnceļu infekciju ziņots 1,0% pacientu*,* *herpes zoster* - 4,3% pacientu un par tuberkulozi ziņots 1,0% pacientu. 3. fāzes klīniskajos pētījumos par sepsi ziņots 3,0% pacientu. Pacientu, kuri ārstēti ar ruksolitinibu, pagarinātās novērošanas laikā neuzrādīja noslieci uz sepses biežuma palielināšanos.

ĪP pacientu 3. fāzes pētījumu randomizētajā periodā ir ziņots par vienu (0,5%) 3. pakāpes (pēc CTCAE) urīnceļu infekciju un nevienu 4. pakāpes urīnceļu infekciju. *Herpes zoster* rādītājs ĪP pacientiem bija līdzīgs (4,3%) kā MF pacientiem (4,0%). Ir ziņots par vienu 3. pakāpes neiralģijas pēc herpes infekcijas (pēc CTCAE) gadījumu ĪP pacientam. Par pneimoniju ziņots 0,5% pacientu, kurus ārstēja ar ruksolitinibu, salīdzinot ar 1,6% pacientu, kas saņēma atsauces zāles. Neviens ruksolitiniba grupas pacients neziņoja par sepsi vai tuberkulozi.

ĪP 3. fāzes klīnisko pētījumu ilgtermiņa uzraudzības laikā bieži ziņotās infekcijas bija urīnceļu infekcijas (11,8%), *herpes zoster* (14,7%) un pneimonija (7,1%). Sepsi novēroja 0,6% pacientu. Neviens pacients neziņoja par tuberkulozi ilgtermiņa uzraudzības laikā.

3. fāzes akūtas GvHD pētījuma (REACH2) *salīdzinošajā periodā* par urīnceļu infekcijām tika ziņots 9,9% (≥3. pakāpe, 3,3%) pacientu ruksolitiniba grupā, salīdzinot ar 10,7% (≥3. pakāpe, 6,0%) BAT grupā. Par CMV infekcijām ziņots 28,3% (≥3. pakāpe, 9,3%) pacientu ruksolitiniba grupā, salīdzinot ar 24,0% (≥3. pakāpe, 10,0%) BAT grupā. Par sepses gadījumiem ziņots 12,5% (≥3. pakāpe, 11,1%) pacientu ruksolitiniba grupā, salīdzinot ar 8,7% (≥3. pakāpe, 6,0%) BAT grupā. Par BK vīrusa infekciju tika ziņots tikai ruksolitiniba grupā 3 pacientiem ar vienu 3. pakāpes notikumu. *Pagarinātā novērošanas periodā* ar ruksolitinibu ārstētiem pacientiem par urīnceļu infekcijām ziņots 17,9% (≥3. pakāpe, 6,5%) pacientu un par CMV infekcijām tika ziņots 32,3% (≥3. pakāpe, 11,4%) pacientu. CMV infekcija ar orgānu iesaistīšanos tika novērota ļoti retiem pacientiem; par CMV kolītu, CMV enterītu un jebkuras pakāpes CMV kuņģa-zarnu trakta infekciju tika ziņots attiecīgi četriem, diviem un vienam pacientam. Par sepses gadījumiem, tostarp jebkuras pakāpes septisko šoku, ziņots 25,4% (≥3. pakāpe, 21,9%) pacientu. Par urīnceļu infekcijām un sepses gadījumiem tika ziņots retāk pediatriskiem pacientiem ar akūtu GvHD (katram 9,8%), salīdzinot ar pieaugušajiem un pusaudžiem. Par CMV infekcijām ziņots 31,4% pediatrisko pacientu (3. pakāpe, 5,9%).

3. fāzes hroniskas GvHD pētījuma (REACH3) *salīdzinošajā periodā* par urīnceļu infekcijām ziņots 8,5% (≥3. pakāpe, 1,2%) pacientu ruksolitiniba grupā, salīdzinot ar 6,3% (≥3. pakāpe, 1,3%) BAT grupā. Par BK vīrusa infekciju tika ziņots 5,5% (≥3. pakāpe, 0,6%) pacientu ruksolitiniba grupā, salīdzinot ar 1,3% BAT grupā. Par CMV infekcijām ziņots 9,1% (≥3. pakāpe, 1,8%) pacientu ruksolitiniba grupā, salīdzinot ar 10,8% (≥3. pakāpe, 1,9%) BAT grupā. Par sepses gadījumiem ziņots 2,4% (≥3. pakāpe, 2,4%) pacientu ruksolitiniba grupā, salīdzinot ar 6,3% (≥3. grupā, 5,7%) BAT grupā. *Pagarinātā novērošanas periodā* ar ruksolitinibu ārstētiem pacientiem par urīnceļu infekcijām un BK vīrusa infekcijām ziņots attiecīgi 9,3% (≥3. pakāpe, 1,3%) un 4,9% (≥3. pakāpe, 0,4%) pacientu. Par CMV infekcijām un sepses gadījumiem ziņots attiecīgi 8,8% (≥3. pakāpe, 1,3%) un 3,5% (≥3. pakāpe, 3,5%) pacientu. Pediatriskiem pacientiem ar hronisku GvHD par urīnceļu infekcijām ziņots 5,5% (3. pakāpe, 1,8%) pacientu, un par BK vīrusa infekciju ziņots 1,8% (ne ≥3. pakāpi) pacientu. CMV infekcijas (ne ≥3. pakāpes) radās 7,3% pacientu.

*Paaugstināts lipāzes līmenis*

RESPONSE pētījuma randomizācijas periodā lipāzes līmeņa paaugstināšanās bija biežāka ruksolitinibu grupā, salīdzinot ar kontroles grupu, galvenokārt atšķirību dēļ starp 1. pakāpes paaugstināšanos (18,2% salīdzinājumā ar 8,1%). ≥2 pakāpes paaugstināšanās bija līdzīga starp ārstēšanas grupām. RESPONSE 2 biežumi bija salīdzināmi starp ruksolitinibu un kontroles grupu (10,8% salīdzinājumā ar 8%). ĪP 3. fāzes klīnisko pētījumu ilgtermiņa uzraudzības laikā 7,4% un 0,9% pacientu ziņoja par 3. un 4. pakāpes lipāzes līmeņa paaugstināšanos. Šiem pacientiem netika ziņots par vienlaicīgiem pankreatīta simptomiem ar paaugstinātu lipāzes līmeni.

MF 3. fāzes pētījumos par augstām lipāzes vērtībām ziņots 18,7% un 19,3% pacientu ruksolitiniba grupās, salīdzinot ar 16,6% un 14,0% kontroles grupās attiecīgi COMFORT I un COMFORT II pētījumos. Pacientiem ar paaugstinātu lipāzes līmeni netika ziņots par vienlaicīgiem pankreatīta simptomiem.

3. fāzes akūtas GvHD pētījuma (REACH2) *salīdzinošajā periodā* par jaunām vai pasliktinātām lipāzes vērtībām tika ziņots 19,7% pacientu ruksolitiniba grupā, salīdzinot ar 12,5% BAT grupā; atbilstošie 3. pakāpes (3,1% pret 5,1%) un 4. pakāpes (0% pret 0,8%) palielinājumi bija līdzīgi. Ar ruksolitinibu ārstēto pacientu pagarinātā novērošanas laikā ziņots par lipāzes līmeņa paaugstināšanos 32,2% pacientu; par 3. un 4. pakāpi tika ziņots attiecīgi 8,7% un 2,2% pacientu. Par paaugstinātu lipāzes līmeni ziņots 20,4% pediatrisko pacientu (3. un 4. pakāpe: attiecīgi 8,5% un 4,1%).

3. fāzes hroniskas GvHD pētījuma (REACH3) *salīdzinošajā periodā* par jaunām vai pasliktinātām lipāzes vērtībām tika ziņots 32,1% pacientu ruksolitiniba grupā, salīdzinot ar 23,5% BAT grupā; attiecīgie 3. pakāpes (10,6% pret 6,2%) un 4. pakāpes (0,6% pret 0%) palielinājumi bija līdzīgi. Ar ruksolitinibu ārstēto pacientu pagarinātā novērošanas laikā ziņots par paaugstinātu lipāzes līmeni 35,9% pacientu; 3. un 4. pakāpe tika novērota attiecīgi 9,5% un 0,4% pacientu. Pediatriskiem pacientiem par lipāzes līmeņa paaugstināšanos ziņots retāk (20,4%, 3. un 4. pakāpe: attiecīgi 3,8% un 1,9%).

*Paaugstināts sistoliskais asinsspiediens*

3. fāzes pivotālā klīniskajā MF pētījumā 31,5% pacientu vismaz vienā vizītē tika novērotas sistoliskā asinsspiediena paaugstināšanās par 20 mmHg vai vairāk salīdzinājumā ar sākumstāvokli, salīdzinot ar 19,5% pacientu kontroles grupā. *COMFORT-I* (MF pacienti) pētījumā vidējā sistoliskā asinsspiediena paaugstināšanās bija no 0 līdz 2 mmHg ar ruksolitinibu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar no 2 līdz 5 mmHg pazemināšanos placebo grupā. *COMFORT-II* pētījumā vidējās vērtības bija nedaudz atšķirīgas ar ruksolitinibu ārstētiem MF pacientiem un pacientiem kontroles grupā.

Pivotālā pētījuma randomizētajā perioda laikā ĪP pacientiem vidējais sistoliskais asinsspiediens ruksolitiniba grupā paaugstinājās par 0,65 mm/Hg, salīdzinot ar pazemināšanos par 2 mm/Hg BAT saņēmušo pacientu grupā.

Īpašas populācijas

*Pediatriskie pacienti*

Drošumu kopumā analizēja 106 pacientiem vecumā no 2 līdz <18 gadiem ar GvHD: 51 pacientam (45 pacienti REACH4 un 6 pacienti REACH2) akūtas GvHD pētījumos un 55 pacientiem (45 pacienti REACH5 un 10 pacienti REACH3) hroniskas GvHD pētījumos. Drošuma profils, kas novērots pediatriskiem pacientiem, kuri saņēma ārstēšanu ar ruksolitinibu, bija līdzīgs tam, kāds novērots pieaugušiem pacientiem.

*Vecāka gadagājuma cilvēki*

Drošumu kopumā analizēja 29 pacientiem pētījumā REACH2 un 25 pacientiem pētījumā REACH3, kuri bija >65 gadus veci un kurus ārstēja ar ruksolitinibu. Kopumā netika konstatēti jauni drošuma apsvērumi, un drošuma profils pacientiem, kuri vecāki par 65 gadiem, kopumā atbilst no 18 līdz 65 gadus vecu pacientu drošuma profilam.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](file://EU.NOVARTIS.NET/CHBS-DFS/DATA/PH/BusUnits/PH-DEV/DRA/LangServ/CP/Jakavi/Pending/Jakavi-II-068/5-PostPO/HA%20Feedback/LV/httpswww.ema.europa.eudocumentstemplate-formqrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

**4.9. Pārdozēšana**

Antidots Jakavi pārdozēšanas gadījumos nav zināms. Pieņemama akūtā panesamība novērota lietojot vienreizējas līdz 200 mg lielas devas. Atkārtotu devu, kas lielākas par ieteicamajām, lietošana ir saistīta ar pastiprinātu kaulu smadzeņu nomākumu, tai skaitā leikopēniju, anēmiju un trombocitopēniju. Jāordinē piemērota uzturoša terapija.

Nav paredzams, ka hemodialīze paātrinās ruksolitiniba elimināciju.

**5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, ATĶ kods: L01EJ01

Darbības mehānisms

Ruksolitinibs ir selektīvs *JAK* (*Janus Associated Kinases*) **-** *JAK1* un *JAK2 -* inhibitors (*JAK1* un *JAK2* enzīmu IK50 vērtības ir attiecīgi 3,3 un 2,8 nM).Šie enzīmi ir daudzu hemopoēzei un imūnai funkcijai nozīmīgu citokīnu un augšanas faktoru signālu mediatori.

MF un ĪP ir mieloproliferatīvi jaunveidojumi, par kuriem zināms, ka tie ir saistīti ar *JAK1* un *JAK2* signālsistēmas regulācijas traucējumiem.Tiek uzskatīts, ka šo regulācijas traucējumu pamatā ir augsts cirkulējošo citokīnu līmenis, kas aktivē *JAK-STAT* ķēdi, izraisa mutējošā gēna ekspresijas produkta, piemēram, *JAK2V617F,* funkciju izmaiņas un nomāc negatīvās regulācijas mehānismus.Pacientiem ar MF *JAK* signālsistēmas regulācijas traucējumi izpaužas neatkarīgi no *JAK2V617F* mutācijas statusa. Vairāk nekā 95% ĪP pacientu ir atklātas aktivējošas JAK2 mutācijas (V617F vai 12. eksona).

Ruksolitinibs inhibē *JAK-STAT* signālsistēmu un šūnu proliferāciju citokīnatkarīgos ļaundabīgu hematoloģisku patoloģiju šūnu modeļos, kā arī *Ba/F3* šūnu, kas mutējoša *JAK2V617F* proteīna ekspresijas dēļ kļuvušas citokīnneatkarīgas, proliferāciju (IK50 = 80 līdz 320 nmol).

*JAK-STAT* signālceļiem ir nozīme vairāku GvHD patoģenēzei svarīgu imūnšūnu tipu attīstības, proliferācijas un aktivizēšanas regulēšanā.

Farmakodinamiskā iedarbība

Ruksolitinibs inhibē citokīnu inducētu *STAT3* fosforilēšanos veselu indivīdu, kā arī MF un ĪP pacientu asinīs.Divas stundas pēc devas lietošanas ruksolitinibs maksimāli inhibēja *STAT3* fosforilēšanos, kas pēc astoņām stundām gan veseliem indivīdiem, gan MF pacientiem atjaunojās gandrīz sākotnējā stāvoklī. Tas norāda, ka organismā neuzkrājas ne ruksolitinibs, ne tā aktīvie metabolīti.

Indivīdiem ar MF pēc ārstēšanas ar ruksolitinibu pazeminājās sākotnēji paaugstinātais iekaisuma marķieru, piemēram, *TNFα*. *IL-6* un *CRP* līmenis, kas saistīts ar sistēmiskajiem simptomiem.MF pacienti laika gaitā nekļuva rezistenti pret ruksolitiniba terapijas farmakodinamisko iedarbību. Līdzīgi arī pacientiem ar ĪP sākumā bija paaugstināts iekaisuma marķieru līmenis, kas pazeminājās pēc ārstēšanas ar ruksolitinibu.

Visā *QT* intervāla pētījuma laikā, iesaistot veselus indivīdus, netika novērots, ka vienreizēju ruksolitiniba devu, kas līdz 200 mg pārsniedza terapeitiskās devas, iedarbība pagarinātu *QT*/*QTc* intervālu. Tas norāda, ka ruksolitinibs neietekmē sirds repolarizāciju.

Klīniskā efektivitāte un drošums

*Mielofibroze*

Tika veikti divi randomizēti 3. fāzes pētījumi (*COMFORT-I* un *COMFORT-II*), iesaistot MF pacientus (ar primāru MF, MF pēc ĪP vai MF pēc esenciālas trombocitēmijas).Abos pētījumos pacientiem bija palpējama splenomegālija vismaz 5 cm zem ribu loka un vidēji augsts risks vai augsts risks atbilstoši Starptautiskās darba grupas (*IWG*) saskaņotajiem kritērijiem.Jakavi sākumdeva tika noteikta, pamatojoties uz trombocītu skaitu. Pacienti ar trombocītu skaitu ≤100 000/mm3 nebija piemēroti dalībai COMFORT pētījumos, bet 69 pacienti tika iekļauti EXPAND pētījumā, Ib fāzes atklātā, devas noteikšanas pētījumā pacientiem ar MF (ar primāru MF, MF pēc ĪP vai MF pēc esenciālas trombocitēmijas) un sākotnējo trombocītu skaitu ≥50 000 un <100 000/mm3.

*COMFORT-I* bija dubultmaskēts, randomizēts, placebo kontrolēts pētījums, piedaloties 309 pacientiem, kuri bija rezistenti pret pieejamo terapiju vai nebija tai piemēroti. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija indivīdu daļa, kuriem pēc 24 nedēļām liesas apjoms salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli bija samazinājies par ≥35%, nosakot ar magnētiskās rezonanses izmeklēšanu (MRI) vai datortomogrāfiju (DT).

Sekundārie mērķa kritēriji bija laiks, cik ilgi saglabājās liesas apjoma samazinājums par ≥35% salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, pacientu daļa, kuriem pēc 24 nedēļām salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli par ≥50% bija samazinājies kopējais simptomu vērtējumpunktu skaits, kopējā vērtējumpunktu skaita pārmaiņas pēc 24 nedēļām salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli (nosakot pēc modificētās MF simptomu vērtēšanas veidlapas (*MFSAF*) dienasgrāmatas 2.0 redakcijas) un kopējā dzīvildze.

*COMFORT-II* bija atklāts, randomizēts pētījums, kurā iesaistīti 219 pacienti.Pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1 iedalīti ruksolitiniba un vislabākās pieejamās terapijas grupās.Labākās pieejamās terapijas grupā 47% pacientu saņēma hidroksiurīnvielas atvasinājumus, bet 16% pacientu saņēma glikokortikoīdus.Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija pacientu daļa, kuriem pēc 48 nedēļām liesas apjoms salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli bija samazinājies par ≥35% (nosakot ar MRA vai DT).

Sekundārie mērķa kritēriji bija pacientu daļa, kuriem līdz 24. nedēļai tika sasniegta liesas sākotnējā apjoma samazināšanās par ≥35% un par ≥35% samazinātā sākotnējā apjoma saglabāšanās.

*COMFORT-I* un *COMFORT-II* pētījumos pacientu sākotnējie demogrāfiskie rādītāji un slimības raksturojums terapijas grupās bija līdzīgs.

**8. tabula. Pacientu, kuriem liesas apjoms salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli samazinājās par ≥35%, procentuālais daudzums (pēc 24 nedēļām pētījumā *COMFORT-I* un pēc 48 nedēļām pētījumā *COMFORT-II*) (*ITT; intention to treat* – ar nolūku ārstēt)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | *COMFORT-I* | | *COMFORT-II* | |
|  | Jakavi  (n = 155) | Placebo  (n = 153) | Jakavi  (n = 144) | Labākā pieejamā terapija  (n = 72) |
| Laika punkts | Pēc 24 nedēļām | | Pēc 48 nedēļām | |
| Indivīdu, kuriem liesas apjoms samazinājās par ≥35%, skaits (%) | 65 (41,9) | 1 (0,7) | 41 (28,5) | 0 |
| 95% ticamības intervāls | 34,1; 50,1 | 0; 3,6 | 21,3; 36,6 | 0,0; 5,0 |
| p vērtība | <0,0001 | | <0,0001 | |

Jakavi grupā ievērojami lielākai pacientu daļai liesas apjoms salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli samazinājās par ≥35% (8. tabula). Šī samazināšanās nebija atkarīga ne no esošas vai neesošas *JAK2V617F* mutācijas (9. tabula), ne slimības apakštipa (primāra MF, primāra MF pēc ĪP vai MF pēc esenciālas trombocitēmijas).

**9. tabula.** **Pacientu, kuriem liesas apjoms salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli samazinājās par ≥35%, procentuālais daudzums atkarībā no *JAK* mutācijas statusa (drošuma grupa)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | *COMFORT-I* | | | | *COMFORT-II* | | | |
|  | Jakavi | | Placebo | | Jakavi | | Labākā pieejamā terapija | |
| *JAK* mutācijas statuss | Pozitīvs  (N = 113)  n (%) | Negatīvs  (N = 40)  n (%) | Pozitīvs  (N = 121)  n (%) | Negatīvs  (N = 27)  n (%) | Pozitīvs  (N = 110)  n (%) | Negatīvs  (N = 35)  n (%) | Pozitīvs  (N = 49)  n (%) | Negatīvs  (N = 20)  n (%) |
| Indivīdu, kuriem liesas apjoms samazinājās par ≥35%, skaits (%) | 54 (47,8) | 11 (27,5) | 1 (0,8) | 0 | 36 (32,7) | 5 (14,3) | 0 | 0 |
| Laika punkts | Pēc 24 nedēļām | | | | Pēc 48 nedēļām | | | |

Liesas atbildes reakcijas (apjoma samazināšanās par ≥35%) saglabāšanās vismaz 24 nedēļas varbūtība, lietojot Jakavi, pētījumā COMFORT-I un COMFORT-II bija attiecīgi 89% un 87%. Pētījumā COMFORT-II liesas atbildes reakcija vismaz 48 nedēļas saglabājās 52% pacientu.

Pētījumā COMFORT-I Jakavi grupā 45,9% pacientu līdz 24. nedēļai bija sasnieguši sākotnējā kopējā vērtējumpunktu skaita uzlabošanos par ≥50% (nosakot pēc modificētās Mielofibrozes simptomu vērtēšanas veidlapas jeb *MFSAF* dienasgrāmatas 2.0 redakcijas) salīdzinājumā ar 5,3% placebo grupā (p<0,0001, izmantojot hī kvadrāta testu). 24. nedēļā vispārējā veselības stāvokļa vidējās izmaiņas, nosakot pēc EORTC QLQ C30 skalas, Jakavi un placebo grupā bija attiecīgi +12,3 un –3,4 (p<0,0001).

Pētījumā COMFORT-I pēc mediāni 34,3 mēnešus ilgas novērošanas mirstības rādītājs pacientiem, kuri bija randomizēti ruksolitiniba grupā, bija 27,1%, salīdzinot ar 35,1% pacientu, kuri bija randomizēti placebo grupā (RA=0,687, 95% TI 0,459; 1,029, p=0,0668).

Pētījumā COMFORT-I pēc mediāni 61,7 mēnešus ilgas novērošanas mirstības rādītājs pacientiem, kuri bija randomizēti ruksolitiniba grupā, bija 44,5% (69 no 155 pacientiem), salīdzinot ar 53,2% (82 no 154) pacientu, kuri bija randomizēti placebo grupā. Nāves risks samazinājās par 31% ruksolitiniba grupā, salīdzinot ar placebo grupu (RA=0,69, 95% TI 0,50;0,96, p=0,025).

Pētījumā COMFORT-II pēc mediāni 34,7 mēnešus ilgas novērošanas mirstības rādītājs pacientiem, kuri bija randomizēti ruksolitiniba grupā, bija 19,9%, salīdzinot ar 30,1% pacientu, kuri bija randomizēti labākās pieejamās terapijas jeb BAT grupā (RA=0,48, 95% TI 0,28; 0,85, p=0,009). Abos pētījumos ruksolitiniba grupā novēroto mazāko mirstības rādītāju galvenokārt pamatoja rezultāti, kas bija iegūti apakšgrupās pēc īstās policitēmijas vai esenciālas trombocitēmijas.

Pētījumā COMFORT-II pēc mediāni 55,9 mēnešus ilgas novērošanas mirstības rādītājs pacientiem, kuri bija randomizēti ruksolitiniba grupā, bija 40,4% (59 no 146 pacientiem), salīdzinot ar 47,9% (35 no 73 pacientiem) pacientu, kuri bija randomizēti labākās pieejamās terapijas jeb BAT grupā. Nāves risks samazinājās par 33% ruksolitiniba grupā, salīdzinot ar BAT grupu (RA=0,67, 95% TI 0,44; 1,02, p=0,062).

*Īstā policitēmija*

Randomizēts, atklāts, aktīvi kontrolēts 3. fāzes pētījums (RESPONSE) tika veikts, iesaistot 222 pacientus ar ĪP, kuri bija rezistenti pret hidroksiurīnvielas atvasinājumiem vai to nepanesa (saskaņā ar Eiropas LeukemiaNet (ELN) starptautiskās darba grupas publicētajiem kritērijiem). 110 pacienti tika randomizēti ruksolitiniba grupā, un 112 pacienti tika randomizēti BAT grupā. Jakavi sākumdeva bija 10 mg divas reizes dienā. Vēlāk devas katram pacientam tika pielāgotas, ņemot vērā panesamību un efektivitāti. Maksimālā deva bija 25 mg divas reizes dienā. BAT katram pacientam atsevišķi izvēlējās pētnieks, un tā ietvēra hidroksiurīnvielas atvasinājumus (59,5% pacientu), interferonu/pegilēto interferonu (11,7% pacientu), anagrelīdu (7,2% pacientu), pipobromānu (1,8% pacientu) un novērošanu (15,3% pacientu).

Sākotnējie demogrāfiskie rādītāji un slimības raksturojums abās terapijas grupās bija līdzīgi. Pacientu vecuma mediāna bija 60 gadi (diapazons 33–90 gadi). Ruksolitiniba grupas pacientiem ĪP diagnozes noteikšanas laika mediāna bija 8,2 gadi, un viņi vidēji aptuveni trīs gadus jau bija saņēmuši hidroksiurīnvielas atvasinājumus. Vairumam pacientu (>80%) pēdējās 24 nedēļās pirms skrīninga bija veiktas vismaz divas flebotomijas. Salīdzinoši dati par ilgtermiņa dzīvildzi un slimības komplikāciju sastopamību nav pieejami.

Primārais apvienotais mērķa kritērijs bija pacientu daļa, kas līdz 32. nedēļai bija sasniegusi gan stāvokli, kad viņi nebija piemēroti flebotomijai (HCT kontrolei), gan sākotnējā liesas apjoma samazināšanos par ≥35%. Piemērotība flebotomijai bija definēta kā apstiprināts HCT>45%, t.i., par vismaz trīs procentpunktiem lielāks par sākotnēji noteikto, vai apstiprināts HCT>48%, atkarībā no tā, kura parametra vērtība ir mazāka. Galvenie sekundārie mērķa kritēriji bija pacientu daļa, kas sasniedza primāro mērķa kritēriju un kuriem līdz 48. nedēļai nebija slimības progresēšanas, kā arī pacientu daļa, kas līdz 32. nedēļai bija sasniegusi pilnīgu hematoloģisku remisiju.

Šajā pētījumā tika sasniegts primārais mērķa kritērijs, un Jakavi grupā lielāka pacientu daļa sasniedza primāro apvienoto mērķa kritēriju, kā arī visus tā atsevišķos komponentus. Primāru atbildes reakciju sasniedza ievērojami lielāka ar Jakavi ārstēto pacientu daļa (23%) nekā BAT saņēmušo pacientu daļa (0,9%; p<0,0001). Hematokrīta kontroli Jakavi grupā sasniedza 60% pacientu salīdzinājumā ar 18,8% BAT grupā, un liesas apjoma samazināšanos par ≥35% Jakavi grupā sasniedza 40% pacientu salīdzinājumā ar 0,9% BAT grupā (skatīt 1. attēlu).

Tika sasniegti arī abi galvenie sekundārie mērķa kritēriji. Pacientu daļa, kas sasniedza pilnīgu hematoloģisku remisiju, Jakavi grupā bija 23,6% salīdzinājumā ar 8,0% BAT grupā (p=0,0013), un pacientu daļa, kas līdz 48. nedēļai bija sasniegusi noturīgu primāru atbildes reakciju, Jakavi un BAT grupā bija attiecīgi 20 un 0,9% (p<0,0001).

**1. attēls. Pacienti, kuri līdz 32. nedēļai bija sasnieguši primāro mērķa kritēriju un tā komponentus**

Simptomu intensitāte tika novērtēta, izmantojot MPN-SAF kopējo simptomu novērtējuma elektronisko pacienta dienasgrāmatu, kas sastāv no 14 jautājumiem. 32. nedēļā 49% un 64% ar ruksolitinibu ārstēto pacientu sasniedza attiecīgi TSS-14 un TSS-5 vērtējumpunktu skaita samazināšanos par ≥50% salīdzinājumā ar tikai 5% un 11% pacientu BAT grupā.

Ārstēšanas ieguvuma uztveri noteica, izmantojot Izmaiņu vispārējās uztveres pacientu anketu (*PGIC- Patient Global Impression of Change*). 66% ar ruksolitinibu ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 19% BAT saņēmušo pacientu ziņoja par stāvokļa uzlabošanos jau četras nedēļas pēc ārstēšanas sākuma. Ārstēšanas ieguvuma uztveres novērtējums 32. nedēļā arī bija augstāks ar ruksolitinibu ārstētiem pacientiem (78%, salīdzinot ar 33%).

Papildus analīzes RESPONSE pētījumā, lai izvērtētu atbildes reakcijas noturīgumu, veica 80. nedēļā un 256. nedēļā pēc randomizācijas. No 25 pacientiem, kuri bija sasnieguši primāro atbildes reakciju 32. nedēļā, 3 pacientiem bija uzlabojums līdz 80. nedēļai un 6 pacientiem - līdz 256. nedēļai. Varbūtība, ka atbildes reakcija būs saglabājusies no 32. nedēļas līdz 80. nedēļai un 256. nedēļai, bija attiecīgi 92% un 74% (skatīt 10. tabulu).

**10. tabula. Primārās atbildes reakcijas noturība RESPONSE pētījumā**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | 32. nedēļa | 80. nedēļa | 256. nedēļa |
| Primārā atbildes reakcija, kas sasniegta 32. nedēļā\*  n/N (%) | 25/110 (23%) | n/p | n/p |
| Pacienti, kuriem saglabājās primārā atbildes reakcija | n/p | 22/25 | 19/25 |
| Primārās atbildes reakcijas saglabāšanās varbūtība | n/p | 92% | 74% |
| \* Saskaņā ar primāro atbildes reakcijas salikto parametru kritērijiem: flebotomijas neesamība (HCT kontrole) un liesas tilpuma samazinājums par ≥35% no sākotnējā stāvokļa.  n/a: nav piemērojams. | | | |

Otrs randomizēts, atklāts, aktīvi kontrolēts 3.b fāzes pētījums (RESPONSE 2) tika veikts, iesaistot 149 pacientus ar ĪP, kuri bija rezistenti pret hidroksiurīnvielas atvasinājumiem vai to nepanesa, bet bez palpējamas splenomegālijas. Primārais mērķa kritērijs, ko definēja kā pacientu daļa, kas līdz 28. nedēļai sasniedza HCT kontroli (nav piemēroti flebotomijai), bija sasniegts (62,2% Jakavi grupā, salīdzinot ar 18,7% BAT grupā). Sekundārais mērķa kritērijs, ko definēja kā pacientu daļa, kas līdz 28. nedēļai sasniedza pilnīgu hematoloģisku remisiju, arī bija sasniegts (23,0% Jakavi grupā, salīdzinot ar 5,3% BAT grupā).

*“Transplantāts pret saimnieku” slimība*

Divos randomizētos 3. fāzes atklātos daudzcentru pētījumos Jakavi pētīja 12 gadus veciem un vecākiem pacientiem ar akūtu GvHD (REACH2) un hronisku GvHD (REACH3) pēc alogēnas hematopoētisko cilmes šūnu transplantācijas (alloSCT) un nepietiekamas atbildes reakcijas uz kortikosteroīdiem un/vai citu sistēmisku terapiju. Jakavi sākuma deva bija 10 mg divas reizes dienā.

*Akūta “transplantāts pret saimnieku” slimība*

REACH2 ietvaros 309 pacienti ar II līdz IV pakāpes pret kortikosteroīdiem rezistentu akūtu GvHD tika randomizēti 1:1, lai saņemtu Jakavi vai BAT. Randomizācijas laikā pacienti tika stratificēti pēc akūtas GvHD smaguma pakāpes. Kortikosteroīdu rezistence tika noteikta, ja pacientu stāvoklis progresēja vismaz pēc 3 dienām, nespēja panākt atbildes reakciju pēc 7 dienām vai neizdevās samazināt kortikosteroīdu devu.

BAT izvēlējās pētnieks katram pacientam atsevišķi, un tā ietvēra anti-timocītu globulīnu (ATG), ekstrakorporālo fotoferēzi (ECP - *extracorporeal photopheresis*), mezenhimālās stromas šūnas (MSC - *mesenchymal stromal cells*), zemas devas metotreksātu (MTX), mikofenolāta mofetilu (MMF), mTOR inhibitorus (everolīms vai sirolīms), etanerceptu vai infliksimabu.

Papildus Jakavi vai BAT pacienti varēja saņemt standarta alogēnu cilmes šūnu transplantācijas atbalsta aprūpi, tostarp pretinfekcijas zāles un transfūzijas. Saskaņā ar institucionālajām vadlīnijām ruksolitinibu pievienoja ilgstošai kortikosteroīdu un/vai kalcineirīna inhibitoru (CNIs), piemēram, ciklosporīna vai takrolima, lietošanai un/vai lokālai vai inhalējamai kortikosteroīdu terapijai.

Pētījumā varēja iekļaut pacientus, kuri akūtas GvHD ārstēšanai iepriekš bija saņēmuši vienu sistēmisku ārstēšanu, izņemot kortikosteroīdus un CNIs. Papildus kortikosteroīdiem un CNIs iepriekš lietotās sistēmiskās zāles akūtas GvHD ārstēšanai bija atļauts turpināt tikai tad, ja tās saskaņā ar vispārējo medicīnas praksi tika lietotas akūtas GvHD profilaksei (t.i., sāktas lietot pirms akūtas GvHD diagnozes).

Pacienti, kuri lietoja BAT, varēja pāriet uz ruksolitiniba lietošanu pēc 28. dienas, ja viņi atbilda šādiem kritērijiem:

* 28. dienā nesasniedza definēto primārā mērķa kritērija definīciju (pilnīga atbildes reakcija [CR - *complete response*] vai daļēja atbildes reakcija[PR - *partial response*]); VAI
* pēc tam zaudēja atbildes reakciju un atbilda progresēšanas, jauktas atbildes reakcijas vai atbildes reakcijas neesamības kritērijiem, tādēļ bija nepieciešama jauna papildu sistēmiska imūnsupresīva ārstēšana akūtas GvHD gadījumā, UN
* nebija hroniskas GvHD pazīmju/simptomu.

Jakavi devas samazināšana tika atļauta pēc 56. dienas apmeklējuma pacientiem ar atbildes reakciju uz ārstēšanu.

Sākotnējie demogrāfiskie un slimības raksturlielumi bija līdzsvaroti starp abām ārstēšanas grupām. Vecuma mediāna bija 54 gadi (diapazons no 12 līdz 73 gadiem). Pētījumā piedalījās 2,9% pusaudžu, 59,2% vīriešu un 68,9% baltās rases pacientu. Lielākajai daļai iekļauto pacientu bija ļaundabīga pamatslimība.

Akūtas GvHD smaguma pakāpe bija II pakāpe 34% un 34%, III pakāpe 46% un 47% un IV pakāpe 20% un 19% attiecīgi Jakavi un BAT grupās.

Pacientu nepietiekamas atbildes reakcijas uz kortikosteroīdiem iemesli Jakavi un BAT grupās bija i) atbildes reakcijas nesasniegšana pēc 7 dienu ilgas kortikosteroīdu terapijas (attiecīgi 46,8% un 40,6%), ii) neizdevusies kortikosteroīdu devas samazināšana (30,5% un 31,6%) vai iii) slimības progresēšana pēc 3 ārstēšanas dienām (attiecīgi 22,7% un 27,7%).

Starp visiem pacientiem visbiežāk sastopamie orgāni, kas iesaistīti akūtā GvHD, bija āda (54,0%) un kuņģa-zarnu trakta apakšējā daļa (68,3%). Jakavi grupā bija vairāk pacientu ar akūtu GvHD, kas skāra ādu (60,4%) un aknas (23,4%), salīdzinot ar BAT grupu (āda: 47,7% un aknas: 16,1%).

Visbiežāk lietotās iepriekšējās sistēmiskās akūtas GvHD terapijas bija kortikosteroīdi+CNIs (49,4% Jakavi grupā un 49,0% BAT grupā).

Primārais mērķa kritērijs bija kopējais atbildes reakcijas rādītājs (ORR - *overall response rate*) 28. dienā, kas definēts kā pacientu īpatsvars katrā grupā ar pilnīgu atbildes reakciju (CR) vai daļēju atbildes reakciju (PR) bez nepieciešamības pēc papildu sistēmiskas terapijas agrākas progresēšanas jauktas atbildes vai atbildes reakcijas trūkuma gadījumā, pamatojoties uz pētnieka vērtējumu pēc Harisa *et al* (2016) kritērijiem.

Galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija to pacientu īpatsvars, kuri sasniedza CR vai PR 28. dienā un saglabāja CR vai PR 56. dienā.

REACH2 pētījumā tika sasniegts primārais mērķa kritērijs. ORR 28. ārstēšanas dienā bija augstāks Jakavi grupā (62,3%), salīdzinot ar BAT grupu (39,4%). Starp ārstēšanas grupām bija statistiski nozīmīga atšķirība (stratificēts *Cochrane-Mantel-Haenszel* tests p<0,0001, divpusējs, OR: 2,64; 95% TI: 1,65; 4,22).

Jakavi grupā bija arī lielāks pacientu ar pilnīgu atbildes reakciju procentuālais daudzums (34,4%), salīdzinot ar BAT grupu (19,4%).

28. dienas ORR bija 76% II pakāpes GvHD, 56% III pakāpes GvHD un 53% IV pakāpes GvHD Jakavi grupā un 51% II pakāpes GvHD, 38% III pakāpes GvHD un 23% IV pakāpes GvHD BAT grupā.

28. dienā no pacientiem bez atbildes reakcijas Jakavi un BAT grupās slimība progresēja attiecīgi 2,6% un 8,4%.

Kopējie rezultāti ir parādīti 11. tabulā.

**11. tabula Kopējais atbildes reakcijas rādītājs 28. dienā REACH2 pētījumā**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Jakavi**  **N=154** | | **BAT**  **N=155** | |
|  | **n (%)** | **95% TI** | **n (%)** | **95% TI** |
| Kopējā atbildes reakcija | 96 (62,3) | 54,2; 70.0 | 61 (39,4) | 3,.6; 47,5 |
| OR (95% TI) | 2,64 (1,65; 4,22) | | | |
| p-vērtība (divpusēja) | p <0,0001 | | | |
| Pilnīga atbildes reakcija | 53 (34,4) | | 30 (19,4) | |
| Daļēja atbildes reakcija | 43 (27,9) | | 31 (20,0) | |

Pētījumā tika sasniegts galvenais sekundārais mērķa kritērijs, pamatojoties uz primāro datu analīzi. Noturīgs ORR 56. dienā bija 39,6% (95% TI: 31,8; 47,8) Jakavi grupā un 21,9% (95% TI: 15,7; 29,3) BAT grupā. Starp abām ārstēšanas grupām bija statistiski nozīmīga atšķirība (OR: 2,38; 95% TI: 1,43; 3,94; p=0,0007). Pacientu īpatsvars ar CR bija 26,6% Jakavi grupā salīdzinājumā ar 16,1% BAT grupā. Kopumā 49 pacienti (31,6%), kuri sākotnēji tika randomizēti BAT grupā, tika pārcelti uz Jakavi grupu.

*Hroniska “transplantāts pret saimnieku” slimība*

REACH3 pētījumā 329 pacienti ar vidēji smagu vai smagu pret kortikosteroīdiem rezistentu hronisku GvHD tika randomizēti 1:1 grupā, lai saņemtu Jakavi vai BAT. Randomizācijas laikā pacienti tika stratificēti pēc hroniskas GvHD smaguma pakāpes. Kortikosteroīdu rezistence tika noteikta, ja pacientiem pēc 7 dienām nebija atbildes reakcijas vai slimība progresēja, vai slimība bija noturīga 4 nedēļas vai kortikosteroīdu lietošanas pārtraukšana divas reizes neizdevās.

BAT izvēlējās pētnieks katram pacientam atsevišķi un ietvēra ekstrakorporālo fotoferēzi (ECP), zemas devas metotreksātu (MTX), mikofenolāta mofetilu (MMF), mTOR inhibitorus (everolimu vai sirolimu), infliksimabu, rituksimabu, pentostatīnu, imatinibu vai ibrutinibu.

Papildus Jakavi vai BAT pacienti varēja saņemt standarta alogēnu cilmes šūnu transplantācijas atbalsta aprūpi, tostarp pretinfekcijas zāles un transfūzijas. Saskaņā ar institucionālajām vadlīnijām bija atļauts turpināt lietot kortikosteroīdus un CNIs, piemēram, ciklosporīnu vai takrolimu, kā arī lokālu vai inhalējamu kortikosteroīdu terapiju.

Pētījumā varēja iekļaut pacientus, kuri hroniskas GvHD ārstēšanai iepriekš bija saņēmuši vienu sistēmisku ārstēšanu, izņemot kortikosteroīdus un/vai CNIs. Papildus kortikosteroīdiem un CNIs iepriekš lietotās sistēmiskās zāles hroniskas GvHD ārstēšanai bija atļauts turpināt tikai tad, ja tās saskaņā ar vispārējo medicīnas praksi tika lietotas hroniskas GvHD profilaksei (t.i., sāktas lietot pirms hroniskas GvHD diagnozes).

Pacienti, kuri lietoja BAT, varēja pāriet uz ruksolitiniba lietošanu 169. dienā un turpmāk, ja slimība progresēja, bija jauktas atbildes reakcija vai nemainīga atbildes reakcija BAT toksicitātes vai hroniskas GvHD paasinājuma dēļ.

Nav zināma efektivitāte pacientiem, kuriem aktīva akūta GvHD kļūst par hronisku GvHD, nesamazinot kortikosteroīdus un bez jebkādas sistēmiskas ārstēšanas. Nav zināma efektivitāte akūtas vai hroniskas GvHD gadījumā pēc donora limfocītu infūzijas (DLI) un pacientiem, kuri nepanesa steroīdu terapiju.

Jakavi devas samazināšana tika atļauta pēc 169. dienas apmeklējuma.

Sākotnējie demogrāfiskie un slimības raksturlielumi bija līdzsvaroti starp abām ārstēšanas grupām. Vecuma mediāna bija 49 gadi (diapazons no 12 līdz 76 gadiem). Pētījumā piedalījās 3,6% pusaudžu, 61,1% vīriešu un 75,4% baltās rases pacientu. Lielākajai daļai iekļauto pacientu bija ļaundabīga pamatslimība.

Kortikosteroīdu rezistentas hroniskas GvHD diagnozes smagums bija līdzsvarots starp abām ārstēšanas grupām, 41% un 45% vidēji smagas un 59% un 55% smagas, attiecīgi, Jakavi un BAT grupā.

Pacientu nepietiekamo atbildes reakciju uz kortikosteroīdiem Jakavi un BAT grupā raksturoja ar i) atbildes reakcijas trūkumu vai slimības progresēšanu pēc kortikosteroīdu terapijas vismaz 7 dienas ar prednizona ekvivalentu 1 mg/kg/dienā (attiecīgi 37,6% un 44,5%), ii) slimības esamību pēc 4 nedēļām, lietojot 0,5 mg/kg/dienā (35,2% un 25,6%), vai iii) atkarību no kortikosteroīdiem (attiecīgi 27,3% un 29,9%).

No visiem pacientiem Jakavi grupā 73% un 45% bija skarta āda un plaušas, salīdzinājumā ar 69% un 41% BAT grupā.

Visbiežāk lietotās iepriekšējās sistēmiskās hroniskās GvHD terapijas bija tikai kortikosteroīdi (43% Jakavi grupā un 49% BAT grupā) un kortikosteroīdi + CNIs (41% pacientu Jakavi grupā un 42% BAT grupā).

Primārais mērķa kritērijs bija ORR 169. dienā, kas definēts kā pacientu īpatsvars katrā grupā ar CR vai PR bez nepieciešamības pēc papildu sistēmiskas terapijas agrākas progresēšanas, jauktas atbildes reakcijas vai atbildes reakcijas trūkuma gadījumā, pamatojoties uz pētnieka novērtējumu. atbilstoši Nacionālā veselības institūta (NIH - *National Institutes of Health*) kritērijiem.

Galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija dzīvildze, kas nav saistīta ar ārstēšanas efektivitātes trūkumu (FFS - *failure free survival*), kombinētais laika posms līdz notikuma beigu punktam, ietvēra agrāko no šādiem notikumiem: i) pamatslimības recidīvs vai tās atkārtošanās vai nāve pamatslimības dēļ, ii) nāve bez recidīva vai iii) citas sistēmiskas terapijas pievienošana vai uzsākšana hroniskas GvHD ārstēšanai.

REACH3 pētījumā tika sasniegts primārais mērķa kritērijs. Primārās analīzes laikā (datu apkopošanas datums: 2020. gada 8. maijs) ORR 24. nedēļā bija augstāks Jakavi grupā (49,7%), salīdzinot ar BAT grupu (25,6%). Starp ārstēšanas grupām bija statistiski nozīmīga atšķirība (stratificēts *Cochrane-Mantel-Haenszel* tests p<0,0001, divpusējs, OR: 2,99; 95% TI: 1,86; 4,80). Rezultāti ir parādīti 12. tabulā.

No pacientiem bez atbildes reakcijas 169. dienā Jakavi un BAT grupās slimība progresēja attiecīgi 2,4% un 12,8%.

**12. tabula Kopējais atbildes reakcijas rādītājs REACH3 pētījuma 169. dienā**

|  | **Jakavi**  **N=165** | | **BAT**  **N=164** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **n (%)** | **95% TI** | **n (%)** | **95% TI** |
| Kopējā atbildes reakcija | 82 (49,7) | 41,8; 57,6 | 42 (25,6) | 19,1; 33,0 |
| OR (95% TI) | 2,99 (1,86; 4,80) | | | |
| p-vērtība (divpusēja) | p<0,0001 | | | |
| Pilnīga atbildes reakcija | 11 (6,7) | | 5 (3,0) | |
| Daļēja atbildes reakcija | 71 (43,0) | | 37 (22,6) | |

Galvenais sekundārais mērķa kritērijs FFS uzrādīja statistiski nozīmīgu riska samazinājumu par 63% Jakavi salīdzinājumā ar BAT (HR: 0,370; 95% TI: 0,268; 0,510; p<0,0001). Pēc 6 mēnešiem lielākā daļa FFS notikumu bija “citas sistēmiskas terapijas pievienošana vai uzsākšana hGvHD ārstēšanai” (šā notikuma iespējamība bija attiecīgi 13,4% salīdzinājumā ar 48,5% Jakavi un BAT grupām). Rezultāti “pamatslimības recidīvam” un mirstībai bez recidīva (*non-relapse mortality* - NRM) bija attiecīgi 2,46% salīdzinājumā ar 2,57% un 9,19% salīdzinājumā ar 4,46%, attiecīgi Jakavi un BAT grupās. Koncentrējoties tikai uz NRM, kumulatīvās sastopamības atšķirības starp ārstēšanas grupām nenovēroja.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Jakavi visās pediatriskās populācijas apakšgrupās MF un ĪP ārstēšanai. Pediatriskiem pacientiem, vecākiem par 2 gadiem, ar GvHD Jakavi drošumu un efektivitāti apstiprina pierādījumi no randomizētiem 3. fāzes pētījumiem REACH2 un REACH3 un atklātiem vienas grupas 2. fāzes pētījumiem REACH4 un REACH5 (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā). Vienas grupas dizains neizdala ruksolitiniba ieguldījumu kopējā efektivitātē.

*Akūta “transplantāts pret saimnieku” slimība*

Lai novērtētu Jakavi drošumu, efektivitāti un farmakokinētiku, REACH4 pētījuma ietvaros 45 pediatriski pacienti ar II līdz IV pakāpes akūtu GvHD tika ārstēti ar Jakavi un kortikosteroīdiem +/- CNI. Pacienti tika iekļauti 4 grupās atkarībā no vecuma (1. grupa [no ≥12 līdz <18 gadiem, N=18], 2. grupa [no ≥6 līdz <12 gadiem, N=12], 3. grupa [no ≥2 līdz <6 gadiem, N=15] un 4. grupa [no ≥28 dienām līdz <2 gadiem, N=0]). Lietotās devas bija 10 mg divas reizes dienā 1. grupai, 5 mg divas reizes dienā 2. grupai un 4 mg/m2 divas reizes dienā 3. grupai, un pacienti tika ārstēti 24 nedēļas vai līdz terapijas pārtraukšanai. Bērniem līdz 12 gadu vecumam Jakavi lietoja kā 5 mg tableti vai kapsulu/šķīdumu iekšķīgai lietošanai.

Pētījumā bija iekļauti pacienti ar pret kortikosteroīdiem rezistentu vai iepriekš neārstētu slimību. Pacienti tika uzskatīti par pret kortikosteroīdiem rezistentiem atbilstoši institucionālajiem kritērijiem vai ārsta lēmumam, ja institucionālie kritēriji nebija pieejami, un viņiem papildus kortikosteroīdiem bija atļauts saņemt ne vairāk kā vienas iepriekš lietotās sistēmiskās zāles akūtas GvHD ārstēšanai. Pacienti tika uzskatīti par iepriekš neārstētiem, ja viņi iepriekš nebija saņēmuši nekādu sistēmisku ārstēšanu akūtas GvHD gadījumā (izņemot ne ilgāk kā 72 stundas iepriekšēju sistēmisku kortikosteroīdu terapiju ar metilprednizolonu vai līdzvērtīgām zālēm pēc akūtas GvHD sākuma). Papildus Jakavi pacientus ārstēja ar sistēmiskiem kortikosteroīdiem un/vai CNI (ciklosporīnu vai takrolīmu), un saskaņā ar institucionālajām vadlīnijām bija atļauta arī lokāla kortikosteroīdu terapija. REACH4 ietvaros 40 pacienti (88,9%) vienlaicīgi saņēma CNI. Pacienti varēja saņemt arī standarta alogēnu cilmes šūnu transplantācijas atbalsta aprūpi, tostarp pretinfekcijas zāles un transfūzijas. Jakavi lietošana bija jāpārtrauc, ja 28. dienā nebija atbildes reakcijas uz akūtas GvHD ārstēšanu.

Jakavi devas samazināšana tika atļauta pēc 56. dienas apmeklējuma.

Vīriešu un sieviešu dzimuma pacienti veidoja attiecīgi 62,2% (n=28) un 37,8% (n=17) pacientu. Kopumā, 27 pacientiem (60.0%) bija ļaundabīga pamatslimība, visbiežāk leikēmija (26 pacienti, 57,8%). No 45 pediatriskiem pacientiem, kuri bija iekļauti REACH4 pētījumā, 13 (28,9%) bija iepriekš neārstēta akūta GvHD un 32 (71,1%) bija pret kortikosteroīdiem rezistenta akūta GvHD. Sākotnēji akūtas GvHD II smaguma pakāpe bija 64,4% pacientu, III smaguma pakāpe – 26,7% pacientu un IV smaguma pakāpe - 8,9% pacientu.

REACH4 pētījumā kopējais atbildes reakcijas rādītājs (ORR) 28. dienā (primārais efektivitātes mērķa kritērijs) visiem pacientiem bija 84,4% (90% TI: 72,8; 92,5), no kuriem ar pilnīgu atbildes reakciju (CR) bija 48,9% pacientu un ar daļēju atbildes reakciju (PR) 35,6% pacientu. Ņemot vērā stāvokli pirms ārstēšanas, ORR 28. dienā bija 90,6% pret kortikosteroīdiem rezistentiem (SR – *steroid refractory*) pacientiem.

Ilgstošas kopējas atbildes reakcijas rādītājs 56. dienā (galvenais sekundārais mērķa kritērijs, ko noteica pēc to pacientu īpatsvara, kuri sasniedza CR vai PR 28. dienā un saglabāja CR vai PR 56. dienā), bija 66,7% visiem REACH4 pacientiem un 68,8% SR pacientiem.

*Hroniska “transplantāts pret saimnieku” slimība*

Lai novērtētu Jakavi drošumu, efektivitāti un farmakokinētiku, REACH5 pētījuma ietvaros 45 pediatriski pacienti ar vidēji smagu vai smagu hronisku GvHD tika ārstēti ar Jakavi un kortikosteroīdiem +/- CNI. Pacienti tika iekļauti 4 grupās atkarībā no vecuma (1. grupa [no ≥12 līdz <18 gadiem, N=22], 2. grupa [no ≥6 līdz <12 gadiem, N=16], 3. grupa [no ≥2 līdz <6 gadiem, N=7] un 4. grupa [no ≥28 dienām līdz <2 gadiem, N=0]). Lietotās devas bija 10 mg divas reizes dienā 1. grupai, 5 mg divas reizes dienā 2. grupai un 4 mg/m2 divas reizes dienā 3. grupai, un pacienti tika ārstēti 39 ciklus/156 nedēļas vai līdz terapijas pārtraukšanai. Jakavi lietoja kā 5 mg tableti vai kā šķīdumu iekšķīgai lietošanai bērniem līdz 12 gadu vecumam.

Pētījumā bija iekļauti pacienti ar pret kortikosteroīdiem rezistentu vai iepriekš neārstētu slimību. Pacienti tika uzskatīti par pret kortikosteroīdiem rezistentiem atbilstoši institucionālajiem kritērijiem vai ārsta lēmumam, ja institucionālie kritēriji nebija pieejami, un viņiem papildus kortikosteroīdiem bija atļauts saņemt iepriekš lietotās sistēmiskās zāles hroniskas GvHD ārstēšanai. Pacienti tika uzskatīti par iepriekš neārstētiem, ja viņi iepriekš nebija saņēmuši nekādu sistēmisku hroniskas GvHD ārstēšanu (izņemot ne ilgāk kā 72 stundas iepriekšēju sistēmisku kortikosteroīdu terapiju ar metilprednizolonu vai līdzvērtīgām zālēm pēc hroniskas GvHD sākuma). Papildus Jakavi pacienti turpināja lietot sistēmiskos kortikosteroīdus un/vai CNI (ciklosporīnu vai takrolīmu), un saskaņā ar institucionālajām vadlīnijām bija atļauta arī lokāla kortikosteroīdu terapija. REACH5 ietvaros 23 pacienti (51,1%) vienlaicīgi saņēma CNI. Pacienti varēja saņemt arī standarta alogēnu cilmes šūnu transplantācijas atbalsta aprūpi, tostarp pretinfekcijas zāles un transfūzijas. Jakavi lietošana bija jāpārtrauc, ja 169. dienā nebija atbildes reakcijas uz hroniskas GvHD ārstēšanu.

Jakavi devas samazināšana tika atļauta pēc 169. dienas apmeklējuma.

Vīriešu un sieviešu dzimuma pacienti veidoja attiecīgi 64,4% (n=29) un 35,6% (n=16) pacientu; 30 pacientiem (66,7%) pirms transplantācijas anamnēzē bija ļaundabīga pamatslimība, visbiežāk leikēmija (27 pacienti, 60%).

No 45 pediatriskiem pacientiem, kuri bija iekļauti REACH5 pētījumā, 17 (37,8%) bija iepriekš neārstēti hroniskas GvHD pacienti un 28 (62,2%) bija SR hroniskas GvHD pacienti. Slimība bija smaga 62,2% pacientu un vidēji smaga 37,8% pacientu. Trīsdesmit vienam (68,9%) pacientam bija ādas, astoņpadsmit (40%) mutes un četrpadsmit (31,1%) plaušu iesaistīšanās.

REACH5 visiem pediatriskiem pacientiem ORR 169. dienā (primārais efektivitātes mērķa kritērijs) bija 40% (90% TI: 27,7; 53,3) un 39,3% SR pacientiem.

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Uzsūkšanās

Saskaņā ar biofarmaceitisko līdzekļu klasifikācijas sistēmu (*BCS*) ruksolitinibs ir 1. grupas viela, kam raksturīga spēja viegli šķērsot šūnu membrānas, ļoti laba šķīdība un strauja šķīšana. Klīnisko pētījumu laikā ruksolitinibs pēc perorālas lietošanas ātri uzsūcās, un maksimālā koncentrācija plazmā (Cmax) tika sasniegta aptuveni vienu stundu pēc devas lietošanas. Pamatojoties uz rezultātiem, kas iegūti cilvēku masas līdzsvara pētījumos, kā arī pētījumos par ruksolitiniba uzsūkšanos pēc perorālas lietošanas, ≥95% ruksolitiniba metabolītu veidojas pēc pirmās kārtas biotransformācijas. Ja vienreizējās devas bija no 5 līdz 200 mg robežās, ruksolitiniba vidējā Cmax un kopējā iedarbības intensitāte (AUC) palielinājās proporcionāli devai. Nav novērotas klīniski nozīmīgas ruksolitiniba farmakokinētikas pārmaiņas pēc tā lietošanas kopā ar uzturu, kurā ir daudz taukvielu. Lietojot zāles kopā ar uzturu, kurā ir daudz taukvielu, nedaudz (par 24%) samazinājās vidējā Cmax, bet AUC praktiski nemainījās (tas palielinājās par 4%).

Izkliede

Vidējais izkliedes tilpums līdzsvara koncentrācijā MF un ĪP pacientiem ir aptuveni 75 litri, 67,5 litri pusaudžiem un pieaugušiem pacientiem ar akūtu GvHD un 60,9 litri pusaudžiem un pieaugušiem pacientiem ar hronisku GvHD. Vidējais izkliedes tilpums līdzsvara koncentrācijā ir aptuveni 30 litri pediatriskiem pacientiem ar akūtu vai hronisku GvHD un ķermeņa virsmas laukumu (KSA) mazāku par 1 m2. Klīniski nozīmīgas ruksolitiniba koncentrācijas gadījumā saistīšanās ar plazmas proteīniem *in vitro* ir aptuveni 97%, pārsvarā ar albumīniem. Visa ķermeņa autoradiogrāfijas pētījumā ar žurkām ir novērots, ka ruksolitinibs nešķērso hematoencefālisko barjeru.

Biotransformācija

Ruksolitinibu galvenokārt metabolizē CYP3A4 (>50%), metabolismā papildus piedalās arī CYP2C9. Cilvēka plazmā pārsvarā ir zāļu pamatviela, kas veido aptuveni 60% asinsritē esošā, ar zālēm saistītā materiāla. Plazmā atrodami divi galvenie un aktīvie metabolīti, kas nodrošina 25% un 11% no pamatvielas AUC. Šo metabolītu farmakoloģiskā aktivitāte atbilst pusei līdz piektajai daļai no pamatvielas aktivitātes, kas saistīta ar *JAK*. Aktīvo metabolītu kopējais daudzums nodrošina līdz 18% no ruksolitiniba kopējās farmakodinamikas. Pamatojoties uz *in vitro* pētījumurezultātiem, klīniski nozīmīgā koncentrācijā ruksolitinibs neinhibē CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 vai CYP3A4, un tas nav spēcīgs CYP1A2, CYP2B6 vai CYP3A4 induktors. *In vitro* dati norāda, ka ruksolitinibs var inhibēt *P‑gp* un *BCRP.*

Eliminācija

Ruksolinitiba eliminācija galvenokārt notiek ar metabolisma starpniecību. Ruksolinitiba vidējais eliminācijas pusperiods ir aptuveni trīs stundas. Pēc vienreizējas perorālas, ar 14C iezīmēta ruksolinitiba devas veseliem pieaugušiem indivīdiem eliminācija galvenokārt notika ar metabolisma starpniecību, un attiecīgi 74% un 22% radioaktivitātes tika izvadīta ar urīnu un izkārnījumiem. Uz neizmainītu aktīvo vielu attiecās mazāk kā 1% kopējās izvadītās radioaktivitātes daudzuma.

Linearitāte/nelinearitāte

Vienreizēju un atkārtotu devu pētījumos ir novērota proporcionalitāte devai.

Īpašas pacientu grupas

*Vecuma, dzimuma vai rases piederības ietekme*

Pamatojoties uz pētījumu rezultātiem, kas iegūti par veseliem indivīdiem, būtiskas ar dzimumu vai rases piederību saistītas ruksolitiniba farmakokinētikas atšķirības nav novērotas.

*Populācijas farmakokinētika*

Vērtējot farmakokinētiku MF pacientu populācijā, saistība starp perorāli lietotu zāļu klīrensu un pacienta vecumu vai rases piederību netika novērota. MF pacientiem paredzamais perorāli lietoto zāļu klīrenss sievietēm bija 17,7 l/min, bet vīriešiem – 22,1 l/h, un starpindivīdu mainība bija 39%. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas novērtējumu ĪP pacientiem, klīrenss šiem pacientiem bija 12,7 l/h, un tā starpindivīdu mainība bija 42%. Turklāt nav novērota perorāli lietotas aktīvās vielas klīrensa saistība ar pacienta dzimumu, vecumu vai rases piederību. Pusaudžiem un pieaugušiem pacientiem ar akūtu GvHD klīrenss bija 10,4 l/h un pusaudžiem un pieaugušiem pacientiem ar hronisku GvHD - 7,8 l/h, ar 49% atšķirību starp subjektiem. Pediatriskiem pacientiem ar akūtu vai hronisku GvHD un ar ķermeņa virsmas laukumu (ĶVL) zem 1 m2 klīrenss bija no 6,5 līdz 7 l/h. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas novērtējumu GvHD pacientiem, nebija redzama saistība starp perorālo klīrensu un dzimumu, pacienta vecumu vai rasi. Lietojot 10 mg devu divas reizes dienā, palielināta iedarbība bija GvHD pacientiem ar mazu ĶVL. Subjektiem ar ĶVL 1 m2, 1,25 m2 un 1,5 m2 prognozētā vidējā iedarbība (AUC) bija attiecīgi par 31%, 22% un 12% augstāka nekā tipiskam pieaugušajam (1,79 m2).

*Pediatriskā populācija*

Jakavi farmakokinētika pediatriskiem pacientiem (vecums <18 gadi) ar MF un ĪP nav noteikta.

Tāpat kā pieaugušiem pacientiem ar GvHD, arī pediatriskiem pacientiem ar GvHD ruksolitinibs ātri uzsūcās pēc iekšķīgas lietošanas. Lietojot bērniem vecumā no 6 līdz 11 gadiem devu 5 mg divas reizes dienā, tika sasniegta salīdzināma iedarbība kā pusaudžiem un pieaugušajiem ar hronisku GvHD, lietojot devu 10 mg divas reizes dienā, apstiprinot iedarbības atbilstības pieeju, kas ievesta kā daļa no ekstrapolācijas pieņēmuma. Bērniem vecumā no 2 līdz 5 gadiem ar akūtu un hronisku GvHD iedarbības atbilstības pieeja paredzēja 8 mg/m2 devu divas reizes dienā.

Ruksolitinibs nav vērtēts bērniem ar akūtu vai hronisku GvHD, kas jaunāki par 2 gadiem, tādēļ modelēšana, kas ņem vērā ar vecumu saistītus aspektus jaunākiem pacientiem, tika izmantota, lai prognozētu iedarbību šiem pacientiem, pamatojoties uz pieaugušo pacientu datiem.

Pamatojoties uz apkopotu populācijas farmakokinētikas analīzi pediatriskiem pacientiem ar akūtu vai hronisku GvHD, ruksolitiniba klīrenss samazinājās, samazinoties ĶVL. Pēc ĶVL efekta korekcijas citiem demogrāfiskiem faktoriem, piemēram, vecumam, ķermeņa masai un ķermeņa masas indeksam, nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz ruksolitiniba iedarbību.

*Nieru darbības traucējumi*

Nieru funkcija tika noteikta, izmantojot MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) formulu un urīna kreatinīna rādītāju. Pēc vienreizējas 25 mg ruksolitiniba devas lietošanas ruksolitiniba iedarbība indivīdiem ar dažādas smaguma pakāpes nieru darbības traucējumiem un indivīdiem ar normālu nieru darbību bija līdzīga. Tomēr, pastiprinoties nieru darbības traucējumiem, ir tendence palielināties ruksolitiniba metabolītu AUC vērtībām plazmā. Šī tendence visvairāk raksturīga indivīdiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem. Nav zināms, vai palielināta metabolītu iedarbība ir saistīta ar drošuma risku. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem un ar nieru slimību terminālā stadijā ir ieteicams pielāgot devu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Devu lietošana dialīzes dienā samazina metabolītu iedarbību, kā arī farmakodinamisko iedarbību, it īpaši dienās starp dialīzes seansiem.

*Aknu darbības traucējumi*

Pēc vienreizējas 25 mg ruksolitiniba devas indivīdiem ar dažādas smaguma pakāpes aknu darbības traucējumiem – viegliem, vidēji smagiem un smagiem – ruksolitiniba AUC salīdzinājumā ar indivīdiem, kuriem ir normāla aknu darbība, palielinājās par attiecīgi 87%, 28% un 65%. Nepārprotama saistība starp AUC un aknu darbības traucējumu smaguma pakāpi, vērtējot pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, nav novērota. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem terminālais eliminācijas pusperiods ir ilgāks nekā veseliem kontroles indivīdiem (no 4,1 līdz 5,0 stundām, salīdzinot ar 2,8 stundām). MF un ĪP pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ieteicams samazināt devu par aptuveni 50% (skatīt 4.2. apakšpunktu).

GvHD pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, kas nav saistīti ar GvHD, ruksolitiniba sākuma deva jāsamazina par 50%.

**5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Ruksolitinibs ir vērtēts farmakoloģiskā drošuma, atkārtotu devu toksicitātes, genotoksicitātes un reproduktivitātes pētījumos, kā arī kancerogenitātes pētījumos. Atkārtotu devu pētījumos ruksolitiniba farmakoloģiskās iedarbības mērķorgāni bija kaulu smadzenes, perifērās asinis un limfātiskie audi. Suņiem tika novērotas infekcijas, kas parasti bija saistītas ar imūnās sistēmas nomākumu. Telemetrijas pētījumā suņiem tika novērota nevēlama asinsspiediena pazemināšanās kopā ar sirdsdarbības ātruma palielināšanos, bet elpošanas funkcijas pētījumā žurkām tika novērota nevēlama plaušu minūtes tilpuma samazināšanās. Ar suņiem un žurkām veiktajos pētījumos ruksolitiniba robežlīmenis (pamatojoties uz nesaistītās vielas Cmax), virs kura sāk rasties nevēlamas blakusparādības, bija attiecīgi 15,7 un 10,4 reizes augstāks par maksimālās cilvēkam ieteicamās devas 25 mg divas reizes dienā lietošanas. Vērtējot ruksolitiniba neirofarmakoloģisko iedarbību, nekādas parādības netika novērotas.

Pētījumos ar juvenilām žurkām ruksolitiniba lietošana ietekmēja augšanu un kaulu mērījumu rezultātus. Palēninātu kaulu augšanu novēroja, lietojot devu ≥5 mg/kg/dienā, ja ārstēšanu uzsāka 7. dienā pēc dzimšanas (salīdzināms ar jaundzimušo cilvēkiem), un lietojot devu ≥15 mg/kg/dienā, ja ārstēšanu uzsāka 14. vai 21. dienā pēc dzimšanas (salīdzināms ar zīdaini un 1-3 gadus vecu bērnu cilvēkiem). Žurkām novēroja lūzumus un agrīnu nāvi, ja ārstēšanu uzsāka 7. dienā pēc dzimšanas, lietojot devas ≥30 mg/kg/dienā. Pamatojoties uz nesaistīto AUC, juvenilām žurkām, kas ārstētas jau 7. dienā pēc dzimšanas, iedarbība, kuras gadījumā nenovēroja nevēlamās blakusparādības (*no observed adverse effect levels,* NOAEL), bija 0,3-reizes lielāka nekā pieaugušiem pacientiem, lietojot 25 mg divas reizes dienā; kamēr palēnināta kaulu augšana un lūzumi radās attiecīgi 1,5 un 13-kārtīgas iedarbības gadījumā pieaugušiem pacientiem, lietojot 25 mg divas reizes dienā. Kopumā iedarbība bija daudz smagāka, lietošanu uzsākot agrīnākā postnatālā periodā. Ruksolitiniba ietekme juvenilām žurkām, izņemot iedarbību uz kaulu attīstību, bija līdzīga iedarbībai uz pieaugušām žurkām. Juvenilās žurkas ir daudz jutīgākas pret ruksolitiniba toksicitāti nekā pieaugušās žurkas.

Pētījumos ar dzīvniekiem ruksolitinibs samazināja augļa ķermeņa masu un palielināja pēcimplantācijas bojāejas sastopamību. Nebija pierādījumu par teratogēnu ietekmi uz žurkām un trušiem. Tomēr, iedarbības robežas, salīdzinot ar augstāko klīnisko devu, bija zemas, un līdz ar to rezultātu nozīmīgums cilvēkiem ir ierobežots. Ietekme uz fertilitāti netika novērota. Pre- un postnatālās attīstības pētījumā tika novērota neliela grūsnības perioda pagarināšanās, mazāks implantācijas vietu skaits un metiena lieluma samazināšanās. Dzīvnieku mazuļiem tika novērota samazināta vidējā sākotnējā ķermeņa masa un īss periods, kad pieauga samazināta ķermeņa vidējā masa. Žurku laktācijas periodā ruksolitinibs un/vai tā metabolīti izdalījās pienā, kur to koncentrācija bija 13 reizes lielāka par koncentrāciju mātes plazmā. Ruksolitinibs nebija ne mutagēns, ne klastogēns. Ruksolitinibs nebija kancerogēns *Tg.rasH2* transgēnisko peļu modelī.

**6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

**6.1. Palīgvielu saraksts**

Celuloze, mikrokristāliska

Magnija stearāts

Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds

Nātrija cietes glikolāts (A tipa)

Povidons K30

Hidroksipropilceluloze 300 līdz 600 cP

Laktozes monohidrāts

**6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30ºC.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

PVH/PE/PVDH/alumīnija blisteri, kas satur 14 vai 56 tabletes, vai vairāku kastīšu iepakojumi, kas satur 168 (3 iepakojumi pa 56) tabletes.

Visi iepakojuma lielumi vai veidi tirgū var nebūt pieejami.

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Īrija

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

Jakavi 5 mg tabletes

EU/1/12/773/004-006

Jakavi 10 mg tabletes

EU/1/12/773/014-016

Jakavi 15 mg tabletes

EU/1/12/773/007-009

Jakavi 20 mg tabletes

EU/1/12/773/010-012

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2012. gada 23. augusts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2017. gada 24. aprīlis

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Jakavi 5 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai

**2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

1 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai satur 5 mg ruksolitiniba (*ruxolitinibum*) (fosfāta formā).

60 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai satur 300 mg ruksolitiniba (*ruxolitinibum*) (fosfāta formā).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katrs ml šķīduma iekšķīgai lietošanai satur 150 mg propilēnglikola, 1,2 mg metilparahidroksibenzoāta un 0,4 mg propilparahidroksibenzoāta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3. ZĀĻU FORMA**

Šķīdums iekšķīgai lietošanai.

Dzidrs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens šķīdums, kurā var būt nelielas bezkrāsainas daļiņas vai neliels daudzums nogulšņu.

**4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

”Transplantāts pret saimnieku” slimība (GvHD – *graft versus host disease*)

*Akūta GvHD*

Jakavi paredzēts pieaugušiem un pediatriskiem pacientiem no 28 dienu vecuma un vecākiem ar akūtu ”transplantāts pret saimnieku” slimību, kuriem ir nepietiekama atbildes reakcija uz kortikosteroīdiem vai citām sistēmiskām terapijām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

*Hroniska GvHD*

Jakavi paredzēts pieaugušiem un pediatriskiem pacientiem no 6 mēnešu vecuma un vecākiem ar hronisku ”transplantāts pret saimnieku” slimību, kuriem ir nepietiekama atbildes reakcija uz kortikosteroīdiem vai citām sistēmiskām terapijām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

**4.2. Devas un lietošanas veids**

Ārstēšanu ar Jakavi drīkst uzsākt tikai ārsts, kuram ir pieredze pretvēža zāļu lietošanā.

Pirms tiek uzsākta ārstēšana ar Jakavi, jānosaka pilna asinsaina, tai skaitā leikocītu formula.

Kamēr Jakavi deva nav nostabilizēta, pilna asinsaina, tai skaitā leikocītu formula jākontrolē ik pēc 2 līdz 4 nedēļām, bet vēlāk – atbilstoši klīniskajām indikācijām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas

*Sākumdeva*

Ieteicamā Jakavi sākumdeva akūtas un hroniskas ”transplantāts pret saimnieku” slimības (GvHD) gadījumā ir atkarīga no vecuma (skatīt 1. un 2. tabulu):

**1. tabula** **Sākumdevas akūtas ”transplantāts pret saimnieku” slimības gadījumā**

|  |  |
| --- | --- |
| **Vecuma grupa** | **Sākumdeva** |
| 12 gadus veci un vecāki | 10 mg /2 ml divas reizes dienā |
| No 6 gadiem līdz jaunāki par 12 gadiem | 5 mg / 1 ml divas reizes dienā |
| No 28 dienām līdz jaunāki par 6 gadiem | 8 mg/m2 divas reizes dienā (skatīt 3. tabulu) |

**2. tabula** **Sākumdevas hroniskas ”transplantāts pret saimnieku” slimības gadījumā**

|  |  |
| --- | --- |
| **Vecuma grupa** | **Sākumdeva** |
| 12 gadus veci un vecāki | 10 mg / 2 ml divas reizes dienā |
| No 6 gadiem līdz jaunāki par 12 gadiem | 5 mg / 1 ml divas reizes dienā |
| No 6 mēnešiem līdz jaunāki par 6 gadiem | 8 mg/m2 divas reizes dienā (skatīt 3. tabulu) |

Šīs GvHD sākumdevas var ievadīt, izmantojot tableti pacientiem, kuri var norīt veselas tabletes, vai šķīdumu iekšķīgai lietošanai.

Jakavi tilpums, kas jāievada divas reizes dienā, lietojot sākumdevu 8 mg/m2 pacientiem, kuri jaunāki par 6 gadiem, ir parādīts 3. tabulā.

**3. tabula** **Jakavi šķīduma iekšķīgai lietošanai (5 mg/ml) daudzums, kas jāievada pacientiem, jaunākiem par 6 gadiem, divas reizes dienā, lietojot sākumdevu 8 mg/m2**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Ķermeņa virsmas laukums (ĶVL) (m2) | | Tilpums (ml) |
| Min | Max |  |
| 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 var pievienot kortikosteroīdiem un/vai kalcineirīna inhibitoriem (KNI).

*Devas pielāgošana*

Devas var titrēt, pamatojoties uz efektivitāti un drošumu.

GvHD pacientiem ar trombocitopēniju, neitropēniju vai paaugstinātu kopējo bilirubīna līmeni pēc standarta atbalsta terapijas, ieskaitot augšanas faktorus, pretinfekcijas terapijas un transfūzijas, var būt nepieciešama devas samazināšana un īslaicīga terapijas pārtraukšana. Ieteicamā sākuma deva pacientiem ar GvHD jāsamazina par aptuveni 50%, lai to ievadītu divas reizes dienā. Pacientiem, kuri nepanes Jakavi samazināto devu, ārstēšana jāpārtrauc. Sīkāki ieteikumi par devām ir sniegti 4. tabulā.

**4. tabula Devu ieteikumi GvHD pacientiem ar trombocitopēniju, neitropēniju vai paaugstinātu kopējā bilirubīna līmeni ruksolitiniba terapijas laikā**

|  |  |
| --- | --- |
| **Laboratorijas rādītājs** | **Ieteicamā deva** |
| Trombocītu skaits <20 000/mm3 | Samazināt Jakavi devu par vienu līmeni. Ja trombocītu skaits ≥20 000/mm3 septiņu dienu laikā, devu var palielināt līdz sākotnējam devas līmenim; pretējā gadījumā turpināt lietot samazināto devu. |
| Trombocītu skaits <15 000/mm3 | Pārtraukt Jakavi līdz trombocītu skaits ≥20 000/mm3, tad atsākt ar vienu līmeni zemāku devu. |
| Absolūtais neitrofilu skaits (ANC – *absolute neutrophil count*) ≥500/mm3 līdz <750/mm3 | Samazināt Jakavi devu par vienu līmeni. Atsākt lietot sākotnējā devas līmenī, ja ANC >1 000/mm3. |
| Absolūtais neitrofilu skaits <500/mm3 | Pārtraukt Jakavi līdz brīdim, kad ANC ir >500/mm3, tad atsākt lietošanu ar vienu līmeni zemāku devu. Ja ANC >1 000/mm3, var atsākt lietošanu sākotnējā devas līmenī. |
| Paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis, ko nav izraisījusi GvHD (nav aknu GvHD) | >3,0 līdz 5,0 x no normas augšējās robežas (NAR): turpināt Jakavi lietošanu ar vienu līmeni zemāku devu līdz ≤3,0 x NAR. |
| >5,0 līdz 10,0 x NAR: pārtraukt Jakavi lietošanu līdz 14 dienām, līdz kopējā bilirubīna līmenis ir ≤3,0 x NAR. Ja kopējā bilirubīna līmenis ≤3,0 x NAR, var atsākt ar esošo devu. Ja pēc 14 dienām nav ≤3,0 x NAR, atsākt lietošanu ar vienu līmeni zemāku devu. |
| >10,0 x NAR: pārtraukt Jakavi lietošanu, līdz kopējais bilirubīna līmenis ir ≤3,0 x NAR, tad atsākt lietošanu ar vienu līmeni zemāku devu. |
| Paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis, ko izraisījusi GvHD (ir aknu GvHD) | >3.0 x NAR: turpināt Jakavi lietošanu ar vienu līmeni zemāku devu, līdz kopējā bilirubīna līmenis ir ≤3,0 x NAR. |

*Devas pielāgošana, vienlaicīgi lietojot spēcīgus CYP3A4 inhibitorus vai duālus CYP2C9/3A4 inhibitorus*

Ja ruksolitinibu lieto vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem vai duāliem CYP2C9 un CYP3A4 enzīmu inhibitoriem (piemēram, flukonazolu), ruksolitiniba standarta deva jāsamazina par aptuveni 50% un jālieto divas reizes dienā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Jāizvairās no vienlaicīgas ruksolitiniba un flukonazola, kura devas pārsniedz 200 mg dienā, lietošanas.

*Īpašas pacientu grupas*

*Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem īpaša devas pielāgošana nav nepieciešama.

GvHD pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss <30 ml/min) ieteicamā sākumdeva jāsamazina par aptuveni 50% un jālieto divas reizes dienā. Ruksolitiniba lietošanas laikā pacienti rūpīgi jākontrolē attiecībā uz zāļu lietošanas drošumu un efektivitāti (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Par GvHD pacientiem ar nieru slimību terminālajā stadijā (NSTS) datu nav.

*Aknu darbības traucējumi*

Lai mazinātu citopēnijas risku, ruksolitiniba devu var titrēt**.**

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem, kas nav saistīti ar GvHD, ruksolitiniba sākuma deva jāsamazina par 50% (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar GvHD, kuriem ir skartas aknas un kuriem kopējā bilirubīna līmenis ir paaugstinājies līdz >3 x NAR, biežāk jākontrolē asins aina toksicitātes noteikšanai, un ir ieteicama devas samazināšana par vienu devas līmeni (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Gados vecāki pacienti (no 65 gadu vecuma)*

Gados vecākiem pacientiem devas papildu pielāgošana nav ieteicama.

*Ārstēšanas pārtraukšana*

Var apsvērt Jakavi devas samazināšanu pacientiem ar atbildes reakciju un pēc kortikosteroīdu lietošanas pārtraukšanas. Ik pēc diviem mēnešiem ieteicams samazināt Jakavi devu par 50%. Ja GvHD pazīmes vai simptomi atkārtojas Jakavi devas samazināšanas laikā vai pēc tās, jāapsver atkārtota zāļu devas palielināšana.

Lietošanas veids

Jakavi jālieto perorāli, neatkarīgi no ēdienreizes.

Pirms pirmās devas ievadīšanas veselības aprūpes speciālistam ir ieteicams ar aprūpētāju pārrunāt, kā ievadīt paredzēto šķīduma iekšķīgai lietošanai dienas devu.

Jakavi devu ieteicams lietot katru dienu vienā laikā, izmantojot komplektā iekļauto atkārtoti lietojamo perorālo šļirci.

Ja izlaista deva, pacients nedrīkst lietot papilddevu, jālieto nākamā parastā ordinētā deva.

Pacients var dzert ūdeni pēc šķīduma iekšķīgai lietošanai uzņemšanas, lai pārliecinātos, ka zāles ir pilnībā norītas. Ja pacients nespēj norīt un viņam *in situ* ir nazogastrālā vai kuņģa zonde, Jakavi šķīdumu iekšķīgai lietošanai var ievadīt caur nazogastrālo vai kuņģa barošanas zondi, kuras izmērs ir *French 4* (vai lielāks) un kuras garums nepārsniedz 125 cm. Tūlīt pēc šķīduma iekšķīgai lietošanai ievadīšanas zonde ir jāizskalo ar ūdeni.

Norādījumi par sagatavošanu ir sniegti norādījumos par lietošanu lietošanas instrukcijas beigās.

**4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Grūtniecība un bērna barošana ar krūti.

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Kaulu smadzeņu nomākums

Ārstēšana ar Jakavi var izraisīt hematoloģiskas blakusparādības, tai skaitā trombocitopēniju, anēmiju un neitropēniju. Pirms tiek uzsākta ārstēšana ar Jakavi, jānosaka pilna asinsaina, tai skaitā leikocītu formula.

Trombocitopēnija parasti ir pārejoša, turklāt lielākoties to iespējams kontrolēt, samazinot devu vai uz laiku pārtraucot Jakavi lietošanu (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu). Tomēr tad, kad tas klīniski nepieciešams, var būt jāpārlej trombocītu masa.

Pacientiem, kuriem attīstās anēmija, var būt nepieciešama asins pārliešana. Attiecībā uz pacientiem, kuriem attīstās anēmija, var būt nepieciešams apsvērt arī devas pielāgošanu vai zāļu lietošanas pārtraukšanu.

Pacientiem, kuriem ārstēšanas sākumā hemoglobīna līmenis ir zemāks par 10,0 g/dl, ir lielāks risks, ka hemoglobīna līmenis ārstēšanas laikā būs zemāks par 8,0 g/dl salīdzinājumā ar pacientiem ar augstāko hemoglobīna līmeni ārstēšanas sākumā (79,3%, salīdzinot ar 30,1%). Pacientiem ar sākotnējo hemoglobīna līmeni zemāku par 10,0 g/dl, ir ieteicama biežāka hematoloģisku rādītāju un ar Jakavi saistīto blakusparādību klīnisku pazīmju un simptomu kontrole.

Neitropēnija (absolūtais neitrofilo leikocītu skaits <500) parasti ir pārejoša, turklāt lielākoties to iespējams kontrolēt, uz laiku pārtraucot Jakavi lietošanu (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Atbilstoši klīniskajām indikācijām jākontrolē pilna asinsaina un jāpielāgo deva (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Infekcijas

Pacientiem, kurus ārstēja ar Jakavi, radās nopietnas bakteriālas, mikobakteriālas, sēnīšu, vīrusu un oportūnistiskas infekcijas. Pacientiem jāizvērtē nopietnu infekciju rašanās risks. Ārstiem rūpīgi jānovēro pacienti, kuri saņem Jakavi, lai konstatētu infekciju pazīmes un simptomus un nekavējoties uzsāktu atbilstošu ārstēšanu. Ārstēšanu ar Jakavi nedrīkst sākt, kamēr nav izārstētas nopietnas aktīvas infekcijas.

Pacientiem, kuri lieto Jakavi, ziņots par tuberkulozi. Pirms ārstēšanas uzsākšanas, saskaņā ar vietējiem ieteikumiem, jānovērtē, vai pacientiem nav aktīva vai neaktīva („latenta”) tuberkuloze. Ja piemērojams, izvērtēšana var ietvert anamnēzi, iespējamu iepriekšēju kontaktu ar tuberkulozi un/vai atbilstošus izmeklējumus, piemēram, plaušu rentgenogrammu, tuberkulīna testu un/vai gamma interferona atbrīvošanas testu. Zāļu parakstītājiem jāatgādina par viltus negatīva tuberkulīna ādas testa rezultātu iespējamību, it īpaši smagi slimiem pacientiem vai pacientiem ar nomāktu imunitāti.

Pacientiem ar hronisku HBV infekciju, kuri lieto Jakavi, ir ziņots par B hepatīta vīrusa slodzes (HBV DNS titrs) palielināšanos kopā ar alanīnaminotransferāzes un aspartātaminotransferāzes līmeņa paaugstināšanos vai bez tās. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Jakavi ieteicams veikt HBV skrīningu. Pacienti ar hronisku HBV infekciju jāārstē un jākontrolē saskaņā ar klīniskajām vadlīnijām.

Herpes zoster

Ārstiem jāinformē pacienti par agrīnajām *herpes zoster* pazīmēm, kā arī jāiesaka pēc iespējas agrāk sākt ārstēšanu.

Progresīva multifokāla leikoencefalopātija

Ārstēšanas laikā ar Jakavi ziņots par progresīvas multifokālas leikoencefalopātijas (PML) gadījumiem. Ārstiem īpaši jākontrolē, vai neattīstās simptomi, kas liecinātu par PML, un ko pacienti varētu nepamanīt (piemēram, kognitīvi, neiroloģiski vai psihiatriski simptomi vai pazīmes). Pacienti jākontrolē, vai kāds no šiem simptomiem attīstās no jauna vai pasliktinās, un, ja rodas šādi simptomi/pazīmes, jāapsver iespēja pacientu nosūtīt pie neirologa un veikt atbilstošus PML diagnostikas pasākumus. Ja pastāv aizdomas par PML, lietošana jāpārtrauc līdz brīdim, kad PML ir izslēgts.

Lipīdu sastāva izmaiņas/rādītāju paaugstināšanās

Ārstēšana ar Jakavi saistīta ar lipīdu koncentrācijas paaugstināšanos, ieskaitot kopējo holesterīnu, augsta blīvuma lipoproteīnus (ABLP), zema blīvuma lipoproteīnus (ZBLP) un triglicerīdus. Ieteicama lipīdu līmeņa kontrole un dislipidēmijas ārstēšana atbilstoši klīniskām vadlīnijām.

Nozīmīgas nevēlamas kardiālas blakusparādības (MACE – *major adverse cardiac events*)

Plašā randomizētā, aktīvi kontrolētā tofacitiniba (cits JAK inhibitors) pētījumā reimatoīdā artrīta pacientiem vecumā no 50 gadiem ar vismaz vienu papildu kardiovaskulāro riska faktoru augstāks MACE līmenis, kas definēts kā kardiovaskulāra nāve, neletāls miokarda infarkts (MI) un neletāls insults, novērots, lietojot tofacitinibu, salīdzinājumā ar audzēja nekrozes faktora (TNF) inhibitoriem.

Par MACE ziņots pacientiem, kuri saņēma Jakavi. Pirms Jakavi terapijas uzsākšanas vai turpināšanas jāapsver ieguvumi un riski katram pacientam, īpaši pacientiem, kuri ir 65 gadus veci un vecāki, pacientiem, kuri pašlaik ir vai ilgstoši ir bijuši smēķētāji, un pacientiem, kuriem anamnēzē ir aterosklerotiskas sirds un asinsvadu slimības vai citi kardiovaskulāri riska faktori.

Tromboze

Plašā randomizētā, aktīvi kontrolētā tofacitiniba (cits JAK inhibitors) pētījumā reimatoīdā artrīta pacientiem vecumā no 50 gadiem ar vismaz vienu papildu kardiovaskulāro riska faktoru novērots lielāks no devas atkarīgs venozo trombembolisko notikumu (VTE), tajā skaitā dziļo vēnu trombozes, (DVT) un plaušu embolijas (PE) biežums, lietojot tofacitinibu, salīdzinājumā ar TNF inhibitoriem.

Ir ziņots par dziļo vēnu trombozes (DVT) un plaušu embolijas (PE) gadījumiem pacientiem, kuri saņēma Jakavi. Klīniskajos pētījumos ar Jakavi ārstētiem pacientiem ar MF un PV trombembolijas gadījumu biežums Jakavi un kontroles grupas pacientiem bija līdzīgs.

Pirms Jakavi terapijas uzsākšanas vai turpināšanas jāapsver ieguvumi un riski katram pacientam, īpaši pacientiem ar kardiovaskulāriem riska faktoriem (skatīt arī 4.4. apakšpunktu “Nozīmīgas nevēlamas kardialas blakusparādības (MACE)”).

Pacienti ar trombozes simptomiem nekavējoties jānovērtē un atbilstoši jāārstē.

Otrs primārs ļaundabīgs audzējs

Plašā randomizētā, aktīvi kontrolētā tofacitiniba (cits JAK inhibitors) pētījumā reimatoīdā artrīta pacientiem vecumā no 50 gadiem ar vismaz vienu papildu kardiovaskulāro riska faktoru novērots lielāks ļaundabīgo audzēju, īpaši plaušu vēža, limfomas un nemelanomas ādas vēža (NMSC – *non-melanoma skin cancer*) biežums, lietojot tofacitinibu, salīdzinājumā ar TNF inhibitoriem.

Pacientiem, kuri saņēma JAK inhibitorus, tajā skaitā Jakavi, ziņots par limfomu un citiem ļaundabīgiem audzējiem.

Pacientiem, kuri ārstēti ar ruksolitinibu, ziņots par nemelanomas ādas vēzi (NMSC), tajā skaitā bazālo šūnu, plakanšūnu un Merkela šūnu karcinomu. Pacientiem, kuriem ir paaugstināts ādas vēža risks, ieteicams periodiski veikt ādas izmeklējumus.

Īpašas pacientu grupas

*Nieru darbības traucējumi*

GvHD pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem Jakavi sākuma deva jāsamazina par aptuveni 50% (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

*Aknu darbības traucējumi*

GvHD pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, kas nav saistīti ar GvHD, Jakavi sākuma deva jāsamazina par aptuveni 50% (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem ruksolitiniba lietošanas laikā diagnosticēti aknu darbības traucējumi, pirmajās 6 nedēļās pēc terapijas ar ruksolitinibu uzsākšanas vismaz ik pēc vienas vai divām nedēļām jākontrolē pilna asinsaina (tai skaitā leikocītu formula), bet vēlāk, kad aknu funkcijas un asins aina ir nostabilizējusies, pēc klīniskām indikācijām.

Mijiedarbība

Ja Jakavi jālieto kopā ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem vai duāliem CYP2C9 un CYP3A4 enzīmu inhibitoriem (piemēram, flukonazolu), Jakavi standarta deva jāsamazina par aptuveni 50% un jālieto divas reizes dienā (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktā).

Lietojot spēcīgus CYP3A4 inhibitorus vai duālus CYP2C9 un CYP3A4 enzīmu inhibitorus, ieteicams biežāk (piemēram, divas reizes nedēļā) kontrolēt hematoloģiskos rādītājus, kā arī klīniskās pazīmes un simptomus, kas liecina par nevēlamajām blakusparādībām, kas saistītas ar ruksolitiniba lietošanu.

Citoreduktīvo (samazina audzēja šūnu skaitu) terapiju vienlaicīga lietošana ar Jakavi bija saistīta ar kontrolējamām citopēnijām (devu pielāgošanu kontrolējamu citopēniju laikā skatīt 4.2. apakšpunktā).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

*Propilēnglikols*

Šīs zāles satur 150 mg propilēnglikola katrā ml šķīduma iekšķīgai lietošanai.

Vienlaicīga lietošana ar jebkuru etilspirta dehidrogenāzes substrātu, piemēram, etilspirtu, var izraisīt nopietnas blakusparādības bērniem jaunākiem par 5 gadiem.

*Parahidroksibenzoāts*

Šīs zāles satur metil- un propil- parahidroksibenzoātu, kas var izraisīt alerģiskas reakcijas (iespējams, vēlīnas).

**4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Ruksolitinibs tiek izvadīts ar CYP3A4 un CYP2C9 katalizētā metabolisma palīdzību. Tādēļ zāles, kas inhibē šos enzīmus, var izraisīt ruksolitiniba iedarbības palielināšanos.

Mijiedarbība, kuras dēļ jāsamazina ruksolitiniba deva

*CYP3A4 inhibitori*

*Spēcīgi CYP3A4 inhibitori (piemēram, bet ne tikai, boceprevīrs, klaritromicīns, indinavīrs, itrakonazols, ketokonazols, lopinavīrs/ritonavīrs, ritonavīrs, mibefradils, nefazodons, nelfinavīrs, posakonazols, sahinavīrs, telaprevīrs, telitromicīns un vorikonazols)*

Veseliem indivīdiem pēc ruksolitiniba (10 mg vienreizēja deva) un spēcīga CYP3A4 inhibitora ketokonazola vienlaicīgas lietošanas ruksolitiniba Cmax un AUC salīdzinājumā ar ruksolitiniba monoterapiju palielinājās attiecīgi par 33% un 91%. Pēc vienlaicīgas ketokonazola lietošanas ruksolitiniba eliminācijas pusperiods pagarinājās no 3,7 stundām līdz 6,0 stundām.

Ja ruksolitinibu lieto vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, ruksolitiniba standarta devas jāsamazina par 50% un jālieto divas reizes dienā.

Pacienti rūpīgi jānovēro (piemēram, divas reizes nedēļā) attiecībā uz citopēnijām, un deva jātitrē, pamatojoties uz zāļu lietošanas drošumu un efektivitāti (skatīt 4.2. apakšpunktu).

*Duāli CYP3A4 un CYP2C9 inhibitori*

Veseliem indivīdiem pēc ruksolitiniba (10 mg vienreizēja deva) un duālas darbības CYP2C9 un CYP3A4 inhibitora flukonozola vienlaicīgas lietošanas ruksolitiniba Cmax un AUC salīdzinājumā ar ruksolitiniba monoterapiju palielinājās attiecīgi par 47% un 232%.

Lietojot zāles, kuras ir duāli CYP3A4 un CYP2C9 inhibitori (piemēram, flukonazols), jāapsver 50% devas samazināšana. Izvairieties no vienlaicīgas ruksolitiniba un flukonazola devu, kas pārsniedz 200 mg dienā, lietošanas.

Enzīmu induktori

*CYP3A4 induktori (piemēram, bet ne tikai, avasimibs, karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns, rifabutīns, rifampīns (rifampicīns) un asinszāles* (Hypericum perforatum) *preparāti)*

Pacienti rūpīgi jānovēro, un deva jātitrē, pamatojoties uz zāļu lietošanas drošumu un efektivitāti (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Veseliem indivīdiem, kuri saņēma ruksolitinibu (viena 50 mg deva) pēc spēcīga CYP3A4 induktora rifampicīna lietošanas (10 dienas 600 mg deva dienā), ruksolitiniba AUC bija par 70% mazāks nekā pēc ruksolitiniba monoterapijas. Aktīvo ruksolitiniba metabolītu iedarbība bija nemainīga. Kopumā ruksolitiniba farmakodinamiskā aktivitāte bija līdzīga, kas liecina, ka CYP3A4 indukcija minimāli ietekmēja farmakodinamiku. Taču tas var būt saistīts ar lielu ruksolitiniba devu kā rezultātā farmakodinamiskā iedarbība ir tuva Emax. Iespējams, ka individuāliem pacientiem ir nepieciešama ruksolitiniba devas palielināšana, ja tiek uzsākta ārstēšana ar spēcīgiem enzīmu induktoriem.

Cita mijiedarbība, kas jāņem vērā un kas ietekmē ruksolitinibu

*Vāji vai vidēji spēcīgi CYP3A4 inhibitori (piemēram, bet ne tikai, ciprofloksacīns, eritromicīns, amprenavīrs, atazanavīrs, diltiazēms un cimetidīns)*

Veseliem indivīdiem, lietojot ruksolitinibu (10 mg vienreizējas devas veidā) vienlaicīgi ar eritromicīnu 500 mg divas reizes dienā četras dienas, ruksolitiniba Cmax un AUC salīdzinājumā ar ruksolitiniba monoterapiju palielinājās par attiecīgi 8% un 27%.

Ja ruksolitinibu lieto vienlaicīgi ar vājiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, eritromicīnu), devas pielāgošana nav ieteicama. Tomēr, uzsākot ārstēšanu ar vidēji spēcīgu CYP3A4 inhibitoru, pacienti rūpīgi jānovēro attiecībā uz citopēnijām.

Ruksolitiniba ietekme uz citām zālēm

*Ar P-glikoproteīnu vai citām transporta sistēmām transportētās vielas*

Ruksolitinibs var inhibēt P-glikoproteīnu un krūts vēža rezistences proteīnu (*BCRP*) zarnās. Rezultātā var palielināties šo transportieru, piemēram, dabigatrāna eteksilāta, ciklosporīna, rosuvastatīna un iespējami digoksīna, substrātu sistēmiska iedarbība. Ir ieteicama šādai darbībai pakļauto vielu zāļu terapeitiskās iedarbības kontrole (*TDM*) vai klīniska kontrole.

Potenciālo *P‑gp* un *BCRP* inhibīciju zarnās iespējams var samazināt, ja laika intervāls starp lietošanām ir pēc iespējas ilgāks.

Pētījuma rezultāti veseliem indivīdiem liecināja, ka ruksolitinibs neinhibē iekšķīgi lietota CYP3A4 substrāta midazolāma metabolismu. Tādējādi nav sagaidāma palielināta CYP3A4 substrātu ietekme, tos kombinējot ar ruksolitinibu. Cita pētījuma rezultāti ar veseliem indivīdiem liecināja, ka ruksolitinibs neietekmē etinilestradiolu un levonorgestrelu saturošu perorālo kontracepcijas līdzekļu farmakokinētiku. Tādējādi nav sagaidāms, ka vienlaicīga ruksolitiniba lietošana negatīvi ietekmēs šīs kombinācijas kontraceptīvo efektivitāti.

**4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Grūtniecība

Dati par Jakavi lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Pētījumos ar dzīvniekiem ir novērots, ka ruksolitinibs ir embriotoksisks un fetotoksisks. Teratogenitāte žurkām un trušiem netika novērota. Tomēr, iedarbības robežas, salīdzinot ar augstāko klīnisko devu, bija zemas, un rezultāti līdz ar to maz svarīgi cilvēkiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. Piesardzības dēļ Jakavi lietošana grūtniecības laikā ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā ar Jakavi jāizmanto efektīva kontracepcijas metode. Ja Jakavi lietošanas laikā iestājas grūtniecība, individuāli jāvērtē riska‑ieguvuma attiecība un rūpīgi jākonsultē par iespējamo risku auglim (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Jakavi nedrīkst lietot barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu) un līdz ar to, uzsākot ārstēšanu, bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc. Nav zināms, vai ruksolitinibs un/vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku zīdainim. Pieejamie farmakodinamiskie/toksikoloģiskie dati dzīvniekiem liecina par ruksolitiniba un tā metabolītu izdalīšanos pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Datu par ruksolitiniba ietekmi uz fertilitāti nav. Pētījumos ar dzīvniekiem ietekme uz fertilitāti nav novērota.

**4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Jakavi izraisa vieglu sedāciju vai to vispār neizraisa. Tomēr pacientiem, kuriem pēc Jakavi lietošanas ir reibonis, jāatturas no transportlīdzekļa vadīšanas un mehānismu apkalpošanas.

**4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Drošuma profila kopsavilkums

*Akūta GvHD*

Visbiežāk ziņotās zāļu nevēlamās blakusparādības REACH2 (pieaugušiem un pusaudžu vecuma pacientiem) bija trombocitopēnija, anēmija, neitropēnija, paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis un paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis. Visbiežāk ziņotās nevēlamās zāļu blakusparādības pediatrisko pacientu grupā (pusaudžiem no REACH2 un pediatriskiem pacientiem no REACH4) bija anēmija, neitropēnija, paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, hiperholesterinēmija un trombocitopēnija.

Hematoloģiskās laboratoriskās novirzes, kas identificētas kā zāļu nevēlamās blakusparādības REACH2 (pieaugušiem un pusaudžu vecuma pacientiem) un pediatrisko pacientu grupā (REACH2 un REACH4), bija attiecīgi trombocitopēnija (85,2% un 55,1%), anēmija (75,0% un 70,8%) un neitropēnija (65,1% un 70,0%). Par 3. pakāpes anēmiju ziņots 47,7% pacientu REACH2 un 45,8% pacientu pediatriskajā grupā. Par 3. un 4. pakāpes trombocitopēniju ziņots attiecīgi 31,3% un 47,7% pacientu REACH2 un attiecīgi 14,6% un 22,4% pacientu pediatriskajā grupā. Par 3. un 4. pakāpes neitropēniju tika ziņots 17,9% un 20,6% pacientu REACH2 un attiecīgi 32,0% un 22,0% pacientu pediatriskajā grupā.

Visbiežākās nehematoloģiskās zāļu nevēlamās blakusparādības REACH2 (pieaugušiem un pusaudžu vecuma pacientiem) un pediatrisko pacientu grupā (REACH2 un REACH4) bija attiecīgi citomegalovīrusa (CMV) infekcija (32,3% un 31,4%), sepse (25,4% un 9,8%), urīnceļu infekcijas (17,9% un 9,8%), hipertensija (13,4% un 17,6%) un slikta dūša (16,4% un 3,9%).

Visbiežākās nehematoloģiskās laboratoriskās novirzes REACH2 (pieaugušiem un pusaudžu vecuma pacientiem) un pediatrisko pacientu grupā (REACH2 un REACH4), kas tika identificētas kā zāļu nevēlamās blakusparādības, bija attiecīgi paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis (54,9% un 63,3%), paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis (52,3% un 50,0%) un hiperholesterinēmija (49,2% un 61,2%). Lielākā daļa bija 1. un 2. pakāpes, tomēr 3. pakāpes paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis tika ziņots 17,6% pacientu REACH2 un 27,3% pacientu pediatrisajā grupā.

Terapijas pārtraukšana nevēlamu blakusparādību dēļ neatkarīgi no cēloņsakarības tika novērota 29,4% pacientu REACH2 un 21,6% pacientu pediatriskajā grupā.

*Hroniska GvHD*

Visbiežāk ziņotās zāļu nevēlamās blakusparādības REACH3 (pieaugušiem un pusaudžu vecuma pacientiem) bija anēmija, hiperholesterinēmija un paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis. Visbiežāk ziņotās nevēlamās zāļu blakusparādības pediatrisko pacientu grupā (pusaudžiem no REACH3 un pediatriskiem pacientiem no REACH5) bija neitropēnija, hiperholesterinēmija un paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis.

Hematoloģiskās laboratoriskās novirzes REACH3 (pieaugušiem un pusaudžu vecuma pacientiem) un pediatrisko pacientu grupā (REACH3 un REACH5), kas identificētas kā zāļu nevēlamās blakusparādības, bija attiecīgi anēmija (68,6% un 49,1%), neitropēnija (36,2% un 59,3%) un trombocitopēnija (34,4% un 35,2%). Par 3. pakāpes anēmiju ziņots 14,8% pacientu REACH3 un 17,0% pacientu pediatriskā grupā. Par 3. un 4. pakāpes neitropēniju ziņots attiecīgi 9,5% un 6,7% pacientu REACH3 un 17,3% un 11,1% pacientu pediatriskajā grupā. Par 3. un 4. pakāpes trombocitopēniju ziņots attiecīgi 5,9% un 10,7% pieaugušo un pusaudžu vecuma pacientu REACH3 un 7,7% un 11,1% pacientu pediatriskajā grupā.

Visbiežākās nehematoloģiskās zāļu blakusparādības REACH3 (pieaugušiem un pusaudžu vecuma pacientiem) un pediatrisko pacientu grupā (REACH3 un REACH5) bija attiecīgi hipertensija (15,0% un 14,5%) un galvassāpes (10,2% un 18,2%).

Visbiežākās nehematoloģiskās laboratoriskās novirzes REACH3 (pieaugušiem un pusaudžu vecuma pacientiem) un pediatrisko pacientu grupā (REACH3 un REACH5), kas identificētas kā zāļu nevēlamās blakusparādības, bija hiperholesterinēmija (52,3% un 54,9%), paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis (52,2% un 45,5%) un paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis (43,1% un 50,9%). Lielākā daļa bija 1. un 2. pakāpes, tomēr 3. pakāpes laboratoriskās novirzes, par kurām ziņots pediatrisko pacientu grupā, ietvēra paaugstinātu alanīnaminotransferāzes (14,9%) un aspartātaminotransferāzes (11,5%) līmeni.

Terapijas pārtraukšana nevēlamu blakusparādību dēļ neatkarīgi no cēloņsakarības tika novērota 18,1% pacientu REACH3 un 14,5% pacientu pediatriskajā grupā.

Blakusparādību saraksts tabulas veidā

Jakavi drošumu akūtas GvHD pacientiem novērtēja 3. fāzes pētījumā REACH2 un 2. fāzes pētījumā REACH4. REACH2 iekļāva datus par 201 pacientu ≥12 gadu vecumā, kurus sākotnēji randomizēja, lai saņemtu Jakavi (n=152), un pacientiem, kuri lietoja Jakavi pēc terapijas maiņas no labākās pieejamās terapijas (*best available therapy* – BAT) grupas (n=49). Iedarbības mediāna, uz kuru balstītas zāļu nevēlamo blakusparādību biežuma kategorijas, bija 8,9 nedēļas (diapazons no 0,3 līdz 66,1 nedēļai). ≥2 gadus vecu pediatrisko pacientu grupā (6 pacienti REACH2 un 45 pacienti REACH4) iedarbības mediāna bija 16,7 nedēļas (diapazons no 1,1 līdz 48,9 nedēļām).

Jakavi drošums hroniskas GvHD pacientiem tika novērtēts 3. fāzes pētījumā REACH3 un 2. fāzes pētījumā REACH5. REACH3 iekļāva datus par 226 pacientiem ≥12 gadu vecumā, kurus sākotnēji randomizēja, lai saņemtu Jakavi (n=165), un pacientiem, kuri lietoja Jakavi pēc terapijas maiņas no BAT (n=61). Iedarbības mediāna, uz kuru balstītas zāļu nevēlamo blakusparādību biežuma kategorijas, bija 41,4 nedēļas (diapazons no 0,7 līdz 127,3 nedēļām). ≥2 gadus vecu pediatrisko pacientu grupā (10 pacienti REACH3 un 45 pacienti REACH5) iedarbības mediāna bija 57,1 nedēļa (diapazons no 2,1 līdz 155,4 nedēļām).

Klīnisko pētījumu programmā nevēlamo blakusparādību smaguma pakāpe tika vērtēta, izmantojot *CTCAE* klasifikāciju, smaguma pakāpi definējot šādi: 1. pakāpe = viegla, 2. pakāpe = vidēji smaga, 3. pakāpe = smaga, 4. pakāpe = dzīvībai bīstama vai invaliditāti izraisoša, 5. pakāpe = nāve.

Klīnisko pētījumu laikā novērotās nevēlamās blakusparādības akūtai un hroniskai GvHD (5. tabula) uzskaitītas, izmantojot *MedDRA* orgānu sistēmu klasifikāciju. Katrā orgānu sistēmā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas pēc biežuma, vispirms norādot visbiežākās. Turklāt attiecīgā katras nevēlamo blakusparādību biežuma grupa ir definētas, izmantojot šādus apzīmējumus: ļoti bieži (≥1/10), bieži (≥1/100 līdz <1/10), retāk (≥1/1 000 līdz <1/100), reti (≥1/10 000 līdz <1/1 000) un ļoti reti (<1/10 000), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

**5. tabula GvHD klīniskajos pētījumos ziņoto zāļu nevēlamo blakusparādību sastopamības biežuma kategorijas**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Akūta GvHD (REACH2)** | **Akūta GvHD (pediatrisko pacientu grupa)** | **Hroniska GvHD (REACH3)** | **Hroniska GvHD (pediatrisko pacientu grupa)** |
| **Nevēlamās blakusparādības** | **Sastopamības biežuma grupa** | **Sastopamības biežuma grupa** | **Sastopamības biežuma grupa** | **Sastopamības biežuma grupa** |
| **Infekcijas un infestācijas** | | | | |
| CMV infekcijas | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Bieži | Bieži |
| ≥3. pakāpes pēc CTCAE3 | Ļoti bieži | Bieži | Bieži | N/A5 |
| Sepse | Ļoti bieži | Bieži | - | -6 |
| ≥3. pakāpes pēc CTCAE | Ļoti bieži | Bieži | - | -6 |
| Urīnceļu infekcijas | Ļoti bieži | Bieži | Bieži | Bieži |
| ≥3. pakāpes pēc CTCAE | Bieži | Bieži | Bieži | Bieži |
| BK vīrusa infekcijas | -6 | -6 | Bieži | Bieži |
| ≥3. pakāpes pēc CTCAE | -6 | -6 | Retāk | N/A5 |
| **Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi** | | | | |
| Trombocitopēnija1 | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| 3. pakāpes pēc CTCAE | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Bieži | Bieži |
| 4. pakāpes pēc CTCAE | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Anēmija1 | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| 3. pakāpes pēc CTCAE | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Neitropēnija1 | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| 3. pakāpes pēc CTCAE | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Bieži | Ļoti bieži |
| 4. pakāpes pēc CTCAE | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Bieži | Ļoti bieži |
| Pancitopēnija1,2 | Ļoti bieži | Ļoti bieži | -6 | -6 |
| **Vielmaiņas un uztures traucējumi** | | | | |
| Hiperholesterinēmija1 | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| 3. pakāpes pēc CTCAE | Bieži | N/A5 | Bieži | Bieži |
| 4. pakāpes pēc CTCAE | Bieži | N/A5 | Retāk | Bieži |
| Ķermeņa masas palielināšanās | -6 | -6 | Bieži | Bieži |
| ≥3. pakāpes pēc CTCAE | -6 | -6 | N/A5 | Bieži |
| **Nervu sistēmas traucējumi** | | | | |
| Galvassāpes | Bieži | Bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| ≥3. pakāpes pēc CTCAE | Retāk | N/A5 | Bieži | Bieži |
| **Asinsvadu sistēmas traucējumi** | | | | |
| Hipertensija | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| ≥3. pakāpes pēc CTCAE | Bieži | Ļoti bieži | Bieži | Bieži |
| **Kuņģa un zarnu trakta traucējumi** | | | | |
| Paaugstināts lipāzes līmenis1 | -6 | -6 | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| 3. pakāpes pēc CTCAE | -6 | -6 | Bieži | Bieži |
| 4. pakāpes pēc CTCAE | -6 | -6 | Retāk | Bieži |
| Paaugstināts amilāzes līmenis 1 | -6 | -6 | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| 3. pakāpes pēc CTCAE | -6 | -6 | Bieži | Bieži |
| 4. pakāpes pēc CTCAE | -6 | -6 | Bieži | N/A5 |
| Slikta dūša | Ļoti bieži | Bieži | -6 | -6 |
| ≥3. pakāpes pēc CTCAE | Retāk | N/A5 | -6 | -6 |
| Aizcietējums | -6 | -6 | Bieži | Bieži |
| ≥3. pakāpes pēc CTCAE | -6 | -6 | N/A5 | N/A5 |
| **Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi** | | | | |
| Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis1 | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| 3. pakāpes pēc CTCAE | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Bieži | Ļoti bieži |
| 4. pakāpes pēc CTCAE | Bieži | N/A5 | Retāk | Bieži |
| Paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis1 | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| 3. pakāpes pēc CTCAE | Bieži | Bieži | Bieži | Ļoti bieži |
| 4. pakāpes pēc CTCAE | N/A5 | N/A5 | Retāk | N/A5 |
| **Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi** | | | | |
| Paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs1 | -6 | -6 | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| 3. pakāpes pēc CTCAE | -6 | -6 | Bieži | N/A5 |
| 4. pakāpes pēc CTCAE | -6 | -6 | Bieži | N/A5 |
| **Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi** | | | | |
| Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs1 | -6 | -6 | Ļoti bieži | Bieži |
| 3. pakāpes pēc CTCAE | -6 | -6 | Bieži | N/A5 |
| 4. pakāpes pēc CTCAE | -6 | -6 | N/A5 | N/A5 |
| 1 Sastopamības biežums pamatots ar jauniem vai pasliktinātiem laboratoriskajiem rādītājiem, salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli.  2 Pancitopēnija definēta kā hemoglobīna līmenis <100 g/l, trombocītu skaits <100 x 109/l un neitrofilo leikocītu skaits <1,5 x 109/l (vai zems 2. pakāpes balto asins šūnu skaits, ja nav zināms neitrofilo leikocītu skaits) vienlaikus vienā laboratorijas novērtējumā.  3 CTCAE 4.03 versija.  4 ≥3. pakāpes sepse ietver 20 (10%) 5. pakāpes notikumus. REACH2. 5. pakāpes notikumi pediatriskajā grupā netika novēroti.  5 Nav piemērojams: gadījumi nav ziņoti.  6 “-”: blakusparādība šai indikācijai nav novērota. | | | | |

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

*Anēmija*

Akūtas (REACH2) un hroniskas (REACH3) GvHD 3. fāzes pētījumos par anēmiju (jebkuras pākāpes) tika ziņots 75,0% un 68,6% pacientu, un par CTCAE 3. pakāpes anēmiju tika ziņots attiecīgi 47,7% un 14,8% pacientu. Pediatriskiem pacientiem ar akūtu un hronisku GvHD par anēmiju (jebkuras pakāpes) tika ziņots 70,8% un 49,1% pacientu, par CTCAE 3. pakāpi tika ziņots attiecīgi 45,8% un 17,0% pacientu.

*Trombocitopēnija*

Akūtas GvHD 3. fāzes pētījumā (REACH2) 3. un 4. pakāpes trombocitopēnija tika novērota attiecīgi 31,3% un 47,7% pacientu. Hroniskas GvHD 3. fāzes pētījumā (REACH3) 3. un 4. pakāpes trombocitopēnija bija retāk (5,9% un 10,7%) nekā akūtas GvHD gadījumā. 3. pakāpes (14,6 %) un 4. pakāpes (22,4 %) trombocitopēnijas biežums pediatriskiem pacientiem ar akūtu GvHD bija mazāks nekā REACH2. Pediatriskiem pacientiem ar hronisku GvHD 3. un 4. pakāpes trombocitopēnijas biežums bija zemāks (7,7% un 11,1%) nekā pediatriskiem pacientiem ar akūtu GvHD.

*Neitropēnija*

Akūtas GvHD 3. fāzes pētījumā (REACH2) 3. un 4. pakāpes neitropēnija tika novērota attiecīgi 17,9% un 20,6% pacientu. Hroniskas GvHD 3. fāzes pētījumā (REACH3) 3. un 4. pakāpes neitropēnija bija retāk (9,5% un 6,7%) nekā akūta GvHD gadījumā. Pediatriskiem pacientiem 3. un 4. pakāpes neitropēnijas biežums bija attiecīgi 32,0% un 22,0% akūtas GvHD gadījumā un attiecīgi 17,3% un 11,1% hroniskas GvHD gadījumā.

*Asiņošana*

3. fāzes akūta GvHD pētījuma (REACH2) salīdzinošajā periodā asiņošanas gadījumi tika ziņoti attiecīgi 25,0% un 22,0% pacientu ruksolitiniba un BAT grupā. Asiņošanas gadījumu apakšgrupas ārstēšanas grupās kopumā bija līdzīgas: zilumi (5,9% ruksolitiniba salīdzinājumā ar 6,7% BAT grupā), kuņģa-zarnu trakta traucējumi (9,2% salīdzinājumā ar 6,7%) un citi asiņošanas gadījumi (13,2% salīdzinājumā ar 10,7%). Intrakraniālas asiņošanas gadījumi tika ziņoti 0,7% pacientu BAT grupā un nevienam pacientam ruksolitiniba grupā. Pediatriskiem pacientiem asiņošanas biežums bija 23,5%. Notikumi, par kuriem ziņots ≥5% pacientu, bija hemorāģisks cistīts un deguna asiņošana (katrs 5,9%). Pediatriskiem pacientiem netika ziņots par intrakraniālas asiņošanas gadījumiem.

3. fāzes hroniskas GvHD pētījuma (REACH3) salīdzinošajā periodā asiņošanas gadījumi tika ziņoti attiecīgi 11,5% un 14,6% pacientu ruksolitiniba un BAT grupā. Asiņošanas gadījumu apakšgrupas ārstēšanas grupās kopumā bija līdzīgas: zilumi (4,2% ruksolitiniba salīdzinājumā ar 2,5% BAT grupā), kuņģa-zarnu trakta traucējumi (1,2% salīdzinājumā ar 3,2%) un citi asiņošanas gadījumi (6,7% salīdzinājumā ar 10,1%). Pediatriskiem pacientiem asiņošanas biežums bija 9,1%. Ziņotie notikumi bija deguna asiņošana, hematohēzija, hematoma, pēcprocedūras asiņošana un ādas asiņošana (katra 1,8%). Pacientiem ar hronisku GvHD netika ziņots par intrakraniālas asiņošanas gadījumiem.

*Infekcijas*

3. fāzes akūtas GvHD pētījuma (REACH2) *salīdzinošajā periodā* par urīnceļu infekcijām tika ziņots 9,9% (≥3. pakāpe, 3,3%) pacientu ruksolitiniba grupā, salīdzinot ar 10,7% (≥3. pakāpe, 6,0%) BAT grupā. Par CMV infekcijām ziņots 28,3% (≥3. pakāpe, 9,3%) pacientu ruksolitiniba grupā, salīdzinot ar 24,0% (≥3. pakāpe, 10,0%) BAT grupā. Par sepses gadījumiem ziņots 12,5% (≥3. pakāpe, 11,1%) pacientu ruksolitiniba grupā, salīdzinot ar 8,7% (≥3. pakāpe, 6,0%) BAT grupā. Par BK vīrusa infekciju tika ziņots tikai ruksolitiniba grupā 3 pacientiem ar vienu 3. pakāpes notikumu. *Pagarinātā novērošanas periodā* ar ruksolitinibu ārstētiem pacientiem par urīnceļu infekcijām ziņots 17,9% (≥3. pakāpe, 6,5%) pacientu un par CMV infekcijām tika ziņots 32,3% (≥3. pakāpe, 11,4%) pacientu. CMV infekcija ar orgānu iesaistīšanos tika novērota ļoti retiem pacientiem; par CMV kolītu, CMV enterītu un jebkuras pakāpes CMV kuņģa-zarnu trakta infekciju tika ziņots attiecīgi četriem, diviem un vienam pacientam. Par sepses gadījumiem, tostarp jebkuras pakāpes septisko šoku, ziņots 25,4% (≥3. pakāpe, 21,9%) pacientu. Par urīnceļu infekcijām un sepses gadījumiem tika ziņots retāk pediatriskiem pacientiem ar akūtu GvHD (katram 9,8%), salīdzinot ar pieaugušajiem un pusaudžiem. Par CMV infekcijām ziņots 31,4% pediatrisko pacientu (3. pakāpe, 5,9%).

3. fāzes hroniskas GvHD pētījuma (REACH3) *salīdzinošajā periodā* par urīnceļu infekcijām ziņots 8,5% (≥3. pakāpe, 1,2%) pacientu ruksolitiniba grupā, salīdzinot ar 6,3% (≥3. pakāpe, 1,3%) BAT grupā. Par BK vīrusa infekciju tika ziņots 5,5% (≥3. pakāpe, 0,6%) pacientu ruksolitiniba grupā, salīdzinot ar 1,3% BAT grupā. Par CMV infekcijām ziņots 9,1% (≥3. pakāpe, 1,8%) pacientu ruksolitiniba grupā, salīdzinot ar 10,8% (≥3. pakāpe, 1,9%) BAT grupā. Par sepses gadījumiem ziņots 2,4% (≥3. pakāpe, 2,4%) pacientu ruksolitiniba grupā, salīdzinot ar 6,3% (≥3. grupā, 5,7%) BAT grupā. *Pagarinātā novērošanas periodā* ar ruksolitinibu ārstētiem pacientiem par urīnceļu infekcijām un BK vīrusa infekcijām ziņots attiecīgi 9,3% (≥3. pakāpe, 1,3%) un 4,9% (≥3. pakāpe, 0,4%) pacientu. Par CMV infekcijām un sepses gadījumiem ziņots attiecīgi 8,8% (≥3. pakāpe, 1,3%) un 3,5% (≥3. pakāpe, 3,5%) pacientu. Pediatriskiem pacientiem ar hronisku GvHD par urīnceļu infekcijām ziņots 5,5% (3. pakāpe, 1,8%) pacientu, un par BK vīrusa infekciju ziņots 1,8% (ne ≥3. pakāpi) pacientu. CMV infekcijas (ne ≥3 pakāpi) radās 7,3% pacientu.

*Paaugstināts lipāzes līmenis*

3. fāzes akūtas GvHD pētījuma (REACH2) *salīdzinošajā periodā* par jaunām vai pasliktinātām lipāzes vērtībām tika ziņots 19,7% pacientu ruksolitiniba grupā, salīdzinot ar 12,5% BAT grupā; atbilstošie 3. pakāpes (3,1% pret 5,1%) un 4. pakāpes (0% pret 0,8%) palielinājumi bija līdzīgi. Ar ruksolitinibu ārstēto pacientu pagarinātā novērošanas laikā ziņots par lipāzes līmeņa paaugstināšanos 32,2% pacientu; par 3. un 4. pakāpi tika ziņots attiecīgi 8,7% un 2,2% pacientu. Par paaugstinātu lipāzes līmeni ziņots 20,4% pediatrisko pacientu (3. un 4. pakāpe: attiecīgi 8,5% un 4,1%).

3. fāzes hroniskas GvHD pētījuma (REACH3) *salīdzinošajā periodā* par jaunām vai pasliktinātām lipāzes vērtībām tika ziņots 32,1% pacientu ruksolitiniba grupā, salīdzinot ar 23,5% BAT grupā; attiecīgie 3. pakāpes (10,6% pret 6,2%) un 4. pakāpes (0,6% pret 0%) palielinājumi bija līdzīgi. Ar ruksolitinibu ārstēto pacientu pagarinātā novērošanas laikā ziņots par paaugstinātu lipāzes līmeni 35,9% pacientu; 3. un 4. pakāpe tika novērota attiecīgi 9,5% un 0,4% pacientu. Pediatriskiem pacientiem par lipāzes līmeņa paaugstināšanos ziņots retāk (20,4%, 3. un 4. pakāpe: attiecīgi 3,8% un 1,9%).

Pediatriskie pacienti

Drošumu kopumā analizēja 106 pacientiem vecumā no 2 līdz <18 gadiem ar GvHD: 51 pacientam (45 pacienti REACH4 un 6 pacienti REACH2) akūtas GvHD pētījumos un 55 pacientiem (45 pacienti REACH5 un 10 pacienti REACH3) hroniskas GvHD pētījumos. Drošuma profils, kas novērots pediatriskiem pacientiem, kuri saņēma ārstēšanu ar ruksolitinibu, bija līdzīgs tam, kāds novērots pieaugušiem pacientiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](file://EU.NOVARTIS.NET/CHBS-DFS/DATA/PH/BusUnits/PH-DEV/DRA/LangServ/CP/Jakavi/Pending/Jakavi-II-068/5-PostPO/HA%20Feedback/LV/httpswww.ema.europa.eudocumentstemplate-formqrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

**4.9. Pārdozēšana**

Antidots Jakavi pārdozēšanas gadījumos nav zināms. Pieņemama akūtā panesamība novērota lietojot vienreizējas līdz 200 mg lielas devas. Atkārtotu devu, kas lielākas par ieteicamajām, lietošana ir saistīta ar pastiprinātu kaulu smadzeņu nomākumu, tai skaitā leikopēniju, anēmiju un trombocitopēniju. Jāordinē piemērota uzturoša terapija.

Nav paredzams, ka hemodialīze paātrinās ruksolitiniba elimināciju.

**5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, ATĶ kods: L01EJ01

Darbības mehānisms

Ruksolitinibs ir selektīvs *JAK* (*Janus Associated Kinases*) **-** *JAK1* un *JAK2 -* inhibitors (*JAK1* un *JAK2* enzīmu IK50 vērtības ir attiecīgi 3,3 un 2,8 nM).Šie enzīmi ir daudzu hemopoēzei un imūnai funkcijai nozīmīgu citokīnu un augšanas faktoru signālu mediatori.

Ruksolitinibs inhibē *JAK-STAT* signālsistēmu un šūnu proliferāciju citokīnatkarīgos ļaundabīgu hematoloģisku patoloģiju šūnu modeļos, kā arī *Ba/F3* šūnu, kas mutējoša *JAK2V617F* proteīna ekspresijas dēļ kļuvušas citokīnneatkarīgas, proliferāciju (IK50 = 80 līdz 320 nmol).

*JAK-STAT* signālceļiem ir nozīme vairāku GvHD patoģenēzei svarīgu imūnšūnu tipu attīstības, proliferācijas un aktivizēšanas regulēšanā.

Farmakodinamiskā iedarbība

Visā *QT* intervāla pētījuma laikā, iesaistot veselus indivīdus, netika novērots, ka vienreizēju ruksolitiniba devu, kas līdz 200 mg pārsniedza terapeitiskās devas, iedarbība pagarinātu *QT*/*QTc* intervālu. Tas norāda, ka ruksolitinibs neietekmē sirds repolarizāciju.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Divos randomizētos 3. fāzes atklātos daudzcentru pētījumos Jakavi pētīja 12 gadus veciem un vecākiem pacientiem ar akūtu GvHD (REACH2) un hronisku GvHD (REACH3) pēc alogēnas hematopoētisko cilmes šūnu transplantācijas (alloSCT) un nepietiekamas atbildes reakcijas uz kortikosteroīdiem un/vai citu sistēmisku terapiju. Jakavi sākuma deva bija 10 mg divas reizes dienā.

*Akūta “transplantāts pret saimnieku” slimība*

REACH2 ietvaros 309 pacienti ar II līdz IV pakāpes pret kortikosteroīdiem rezistentu akūtu GvHD tika randomizēti 1:1, lai saņemtu Jakavi vai BAT. Randomizācijas laikā pacienti tika stratificēti pēc akūtas GvHD smaguma pakāpes. Kortikosteroīdu rezistence tika noteikta, ja pacientu stāvoklis progresēja vismaz pēc 3 dienām, nespēja panākt atbildes reakciju pēc 7 dienām vai neizdevās samazināt kortikosteroīdu devu.

BAT izvēlējās pētnieks katram pacientam atsevišķi, un tā ietvēra anti-timocītu globulīnu (ATG), ekstrakorporālo fotoferēzi (ECP - *extracorporeal photopheresis*), mezenhimālās stromas šūnas (MSC - *mesenchymal stromal cells*), zemas devas metotreksātu (MTX), mikofenolāta mofetilu (MMF), mTOR inhibitorus (everolīms vai sirolīms), etanerceptu vai infliksimabu.

Papildus Jakavi vai BAT pacienti varēja saņemt standarta alogēnu cilmes šūnu transplantācijas atbalsta aprūpi, tostarp pretinfekcijas zāles un transfūzijas. Saskaņā ar institucionālajām vadlīnijām ruksolitinibu pievienoja ilgstošai kortikosteroīdu un/vai kalcineirīna inhibitoru (CNIs), piemēram, ciklosporīna vai takrolima, lietošanai un/vai lokālai vai inhalējamai kortikosteroīdu terapijai.

Pētījumā varēja iekļaut pacientus, kuri akūtas GvHD ārstēšanai iepriekš bija saņēmuši vienu sistēmisku ārstēšanu, izņemot kortikosteroīdus un CNIs. Papildus kortikosteroīdiem un CNIs iepriekš lietotās sistēmiskās zāles akūtas GvHD ārstēšanai bija atļauts turpināt tikai tad, ja tās saskaņā ar vispārējo medicīnas praksi tika lietotas akūtas GvHD profilaksei (t.i., sāktas lietot pirms akūtas GvHD diagnozes).

Pacienti, kuri lietoja BAT, varēja pāriet uz ruksolitiniba lietošanu pēc 28. dienas, ja viņi atbilda šādiem kritērijiem:

* 28. dienā nesasniedza definēto primārā mērķa kritērija definīciju (pilnīga atbildes reakcija [CR - *complete response*] vai daļēja atbildes reakcija[PR - *partial response*]); VAI
* pēc tam zaudēja atbildes reakciju un atbilda progresēšanas, jauktas atbildes reakcijas vai atbildes reakcijas neesamības kritērijiem, tādēļ bija nepieciešama jauna papildu sistēmiska imūnsupresīva ārstēšana akūtas GvHD gadījumā, UN
* nebija hroniskas GvHD pazīmju/simptomu.

Jakavi devas samazināšana tika atļauta pēc 56. dienas apmeklējuma pacientiem ar atbildes reakciju uz ārstēšanu.

Sākotnējie demogrāfiskie un slimības raksturlielumi bija līdzsvaroti starp abām ārstēšanas grupām. Vecuma mediāna bija 54 gadi (diapazons no 12 līdz 73 gadiem). Pētījumā piedalījās 2,9% pusaudžu, 59,2% vīriešu un 68,9% baltās rases pacientu. Lielākajai daļai iekļauto pacientu bija ļaundabīga pamatslimība.

Akūtas GvHD smaguma pakāpe bija II pakāpe 34% un 34%, III pakāpe 46% un 47% un IV pakāpe 20% un 19% attiecīgi Jakavi un BAT grupās.

Pacientu nepietiekamas atbildes reakcijas uz kortikosteroīdiem iemesli Jakavi un BAT grupās bija i) atbildes reakcijas nesasniegšana pēc 7 dienu ilgas kortikosteroīdu terapijas (attiecīgi 46,8% un 40,6%), ii) neizdevusies kortikosteroīdu devas samazināšana (30,5% un 31,6%) vai iii) slimības progresēšana pēc 3 ārstēšanas dienām (attiecīgi 22,7% un 27,7%).

Starp visiem pacientiem visbiežāk sastopamie orgāni, kas iesaistīti akūtā GvHD, bija āda (54,0%) un kuņģa-zarnu trakta apakšējā daļa (68,3%). Jakavi grupā bija vairāk pacientu ar akūtu GvHD, kas skāra ādu (60,4%) un aknas (23,4%), salīdzinot ar BAT grupu (āda: 47,7% un aknas: 16,1%).

Visbiežāk lietotās iepriekšējās sistēmiskās akūtas GvHD terapijas bija kortikosteroīdi+CNIs (49,4% Jakavi grupā un 49,0% BAT grupā).

Primārais mērķa kritērijs bija kopējais atbildes reakcijas rādītājs (ORR - *overall response rate*) 28. dienā, kas definēts kā pacientu īpatsvars katrā grupā ar pilnīgu atbildes reakciju (CR) vai daļēju atbildes reakciju (PR) bez nepieciešamības pēc papildu sistēmiskas terapijas agrākas progresēšanas jauktas atbildes vai atbildes reakcijas trūkuma gadījumā, pamatojoties uz pētnieka vērtējumu pēc Harisa *et al* (2016) kritērijiem.

Galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija to pacientu īpatsvars, kuri sasniedza CR vai PR 28. dienā un saglabāja CR vai PR 56. dienā.

REACH2 pētījumā tika sasniegts primārais mērķa kritērijs. ORR 28. ārstēšanas dienā bija augstāks Jakavi grupā (62,3%), salīdzinot ar BAT grupu (39,4%). Starp ārstēšanas grupām bija statistiski nozīmīga atšķirība (stratificēts *Cochrane-Mantel-Haenszel* tests p<0,0001, divpusējs, OR: 2,64; 95% TI: 1,65; 4,22).

Jakavi grupā bija arī lielāks pacientu ar pilnīgu atbildes reakciju procentuālais daudzums (34,4%), salīdzinot ar BAT grupu (19,4%).

28. dienas ORR bija 76% II pakāpes GvHD, 56% III pakāpes GvHD un 53% IV pakāpes GvHD Jakavi grupā un 51% II pakāpes GvHD, 38% III pakāpes GvHD un 23% IV pakāpes GvHD BAT grupā.

28. dienā no pacientiem bez atbildes reakcijas Jakavi un BAT grupās slimība progresēja attiecīgi 2,6% un 8,4%.

Kopējie rezultāti ir parādīti 6. tabulā.

**6. tabula Kopējais atbildes reakcijas rādītājs 28. dienā REACH2 pētījumā**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Jakavi**  **N=154** | | **BAT**  **N=155** | |
|  | **n (%)** | **95% TI** | **n (%)** | **95% TI** |
| Kopējā atbildes reakcija | 96 (62,3) | 54,2; 70.0 | 61 (39,4) | 3,.6; 47,5 |
| OR (95% TI) | 2,64 (1,65; 4,22) | | | |
| p-vērtība (divpusēja) | p <0,0001 | | | |
| Pilnīga atbildes reakcija | 53 (34,4) | | 30 (19,4) | |
| Daļēja atbildes reakcija | 43 (27,9) | | 31 (20,0) | |

Pētījumā tika sasniegts galvenais sekundārais mērķa kritērijs, pamatojoties uz primāro datu analīzi. Noturīgs ORR 56. dienā bija 39,6% (95% TI: 31,8; 47,8) Jakavi grupā un 21,9% (95% TI: 15,7; 29,3) BAT grupā. Starp abām ārstēšanas grupām bija statistiski nozīmīga atšķirība (OR: 2,38; 95% TI: 1,43; 3,94; p=0,0007). Pacientu īpatsvars ar CR bija 26,6% Jakavi grupā salīdzinājumā ar 16,1% BAT grupā. Kopumā 49 pacienti (31,6%), kuri sākotnēji tika randomizēti BAT grupā, tika pārcelti uz Jakavi grupu.

*Hroniska “transplantāts pret saimnieku” slimība*

REACH3 pētījumā 329 pacienti ar vidēji smagu vai smagu pret kortikosteroīdiem rezistentu hronisku GvHD tika randomizēti 1:1 grupā, lai saņemtu Jakavi vai BAT. Randomizācijas laikā pacienti tika stratificēti pēc hroniskas GvHD smaguma pakāpes. Kortikosteroīdu rezistence tika noteikta, ja pacientiem pēc 7 dienām nebija atbildes reakcijas vai slimība progresēja, vai slimība bija noturīga 4 nedēļas vai kortikosteroīdu lietošanas pārtraukšana divas reizes neizdevās.

BAT izvēlējās pētnieks katram pacientam atsevišķi un ietvēra ekstrakorporālo fotoferēzi (ECP), zemas devas metotreksātu (MTX), mikofenolāta mofetilu (MMF), mTOR inhibitorus (everolimu vai sirolimu), infliksimabu, rituksimabu, pentostatīnu, imatinibu vai ibrutinibu.

Papildus Jakavi vai BAT pacienti varēja saņemt standarta alogēnu cilmes šūnu transplantācijas atbalsta aprūpi, tostarp pretinfekcijas zāles un transfūzijas. Saskaņā ar institucionālajām vadlīnijām bija atļauts turpināt lietot kortikosteroīdus un CNIs, piemēram, ciklosporīnu vai takrolimu, kā arī lokālu vai inhalējamu kortikosteroīdu terapiju.

Pētījumā varēja iekļaut pacientus, kuri hroniskas GvHD ārstēšanai iepriekš bija saņēmuši vienu sistēmisku ārstēšanu, izņemot kortikosteroīdus un/vai CNIs. Papildus kortikosteroīdiem un CNIs iepriekš lietotās sistēmiskās zāles hroniskas GvHD ārstēšanai bija atļauts turpināt tikai tad, ja tās saskaņā ar vispārējo medicīnas praksi tika lietotas hroniskas GvHD profilaksei (t.i., sāktas lietot pirms hroniskas GvHD diagnozes).

Pacienti, kuri lietoja BAT, varēja pāriet uz ruksolitiniba lietošanu 169. dienā un turpmāk, ja slimība progresēja, bija jauktas atbildes reakcija vai nemainīga atbildes reakcija BAT toksicitātes vai hroniskas GvHD paasinājuma dēļ.

Nav zināma efektivitāte pacientiem, kuriem aktīva akūta GvHD kļūst par hronisku GvHD, nesamazinot kortikosteroīdus un bez jebkādas sistēmiskas ārstēšanas. Nav zināma efektivitāte akūtas vai hroniskas GvHD gadījumā pēc donora limfocītu infūzijas (DLI) un pacientiem, kuri nepanesa steroīdu terapiju.

Jakavi devas samazināšana tika atļauta pēc 169. dienas apmeklējuma.

Sākotnējie demogrāfiskie un slimības raksturlielumi bija līdzsvaroti starp abām ārstēšanas grupām. Vecuma mediāna bija 49 gadi (diapazons no 12 līdz 76 gadiem). Pētījumā piedalījās 3,6% pusaudžu, 61,1% vīriešu un 75,4% baltās rases pacientu. Lielākajai daļai iekļauto pacientu bija ļaundabīga pamatslimība.

Kortikosteroīdu rezistentas hroniskas GvHD diagnozes smagums bija līdzsvarots starp abām ārstēšanas grupām, 41% un 45% vidēji smagas un 59% un 55% smagas, attiecīgi, Jakavi un BAT grupā.

Pacientu nepietiekamo atbildes reakciju uz kortikosteroīdiem Jakavi un BAT grupā raksturoja ar i) atbildes reakcijas trūkumu vai slimības progresēšanu pēc kortikosteroīdu terapijas vismaz 7 dienas ar prednizona ekvivalentu 1 mg/kg/dienā (attiecīgi 37,6% un 44,5%), ii) slimības esamību pēc 4 nedēļām, lietojot 0,5 mg/kg/dienā (35,2% un 25,6%), vai iii) atkarību no kortikosteroīdiem (attiecīgi 27,3% un 29,9%).

No visiem pacientiem Jakavi grupā 73% un 45% bija skarta āda un plaušas, salīdzinājumā ar 69% un 41% BAT grupā.

Visbiežāk lietotās iepriekšējās sistēmiskās hroniskās GvHD terapijas bija tikai kortikosteroīdi (43% Jakavi grupā un 49% BAT grupā) un kortikosteroīdi + CNIs (41% pacientu Jakavi grupā un 42% BAT grupā).

Primārais mērķa kritērijs bija ORR 169. dienā, kas definēts kā pacientu īpatsvars katrā grupā ar CR vai PR bez nepieciešamības pēc papildu sistēmiskas terapijas agrākas progresēšanas, jauktas atbildes reakcijas vai atbildes reakcijas trūkuma gadījumā, pamatojoties uz pētnieka novērtējumu. atbilstoši Nacionālā veselības institūta (NIH - *National Institutes of Health*) kritērijiem.

Galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija dzīvildze, kas nav saistīta ar ārstēšanas efektivitātes trūkumu (FFS - *failure free survival*), kombinētais laika posms līdz notikuma beigu punktam, ietvēra agrāko no šādiem notikumiem: i) pamatslimības recidīvs vai tās atkārtošanās vai nāve pamatslimības dēļ, ii) nāve bez recidīva vai iii) citas sistēmiskas terapijas pievienošana vai uzsākšana hroniskas GvHD ārstēšanai.

REACH3 pētījumā tika sasniegts primārais mērķa kritērijs. Primārās analīzes laikā (datu apkopošanas datums: 2020. gada 8. maijs) ORR 24. nedēļā bija augstāks Jakavi grupā (49,7%), salīdzinot ar BAT grupu (25,6%). Starp ārstēšanas grupām bija statistiski nozīmīga atšķirība (stratificēts *Cochrane-Mantel-Haenszel* tests p<0,0001, divpusējs, OR: 2,99; 95% TI: 1,86; 4,80). Rezultāti ir parādīti 7. tabulā.

No pacientiem bez atbildes reakcijas 169. dienā Jakavi un BAT grupās slimība progresēja attiecīgi 2,4% un 12,8%.

**7. tabula Kopējais atbildes reakcijas rādītājs REACH3 pētījuma 169. dienā**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Jakavi**  **N=165** | | **BAT**  **N=164** | |
|  | **n (%)** | **95% TI** | **n (%)** | **95% TI** |
| Kopējā atbildes reakcija | 82 (49,7) | 41,8; 57,6 | 42 (25,6) | 19,1; 33,0 |
| OR (95% TI) | 2,99 (1,86; 4,80) | | | |
| p-vērtība (divpusēja) | p<0,0001 | | | |
| Pilnīga atbildes reakcija | 11 (6,7) | | 5 (3,0) | |
| Daļēja atbildes reakcija | 71 (43,0) | | 37 (22,6) | |

Galvenais sekundārais mērķa kritērijs FFS uzrādīja statistiski nozīmīgu riska samazinājumu par 63% Jakavi salīdzinājumā ar BAT (HR: 0,370; 95% TI: 0,268; 0,510; p<0,0001). Pēc 6 mēnešiem lielākā daļa FFS notikumu bija “citas sistēmiskas terapijas pievienošana vai uzsākšana hGvHD ārstēšanai” (šā notikuma iespējamība bija attiecīgi 13,4% salīdzinājumā ar 48,5% Jakavi un BAT grupām). Rezultāti “pamatslimības recidīvam” un mirstībai bez recidīva (*non-relapse mortality* - NRM) bija attiecīgi 2,46% salīdzinājumā ar 2,57% un 9,19% salīdzinājumā ar 4,46%, attiecīgi Jakavi un BAT grupās. Koncentrējoties tikai uz NRM, kumulatīvās sastopamības atšķirības starp ārstēšanas grupām nenovēroja.

Pediatriskā populācija

Pediatriskiem pacientiem, vecākiem par 2 gadiem, ar GvHD Jakavi drošumu un efektivitāti apstiprina pierādījumi no randomizētiem 3. fāzes pētījumiem REACH2 un REACH3 un atklātiem vienas grupas 2. fāzes pētījumiem REACH4 un REACH5 (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā). Vienas grupas dizains neizdala ruksolitiniba ieguldījumu kopējā efektivitātē.

*Akūta “transplantāts pret saimnieku” slimība*

Lai novērtētu Jakavi drošumu, efektivitāti un farmakokinētiku, REACH4 pētījuma ietvaros 45 pediatriski pacienti ar II līdz IV pakāpes akūtu GvHD tika ārstēti ar Jakavi un kortikosteroīdiem +/- CNI. Pacienti tika iekļauti 4 grupās atkarībā no vecuma (1. grupa [no ≥12 līdz <18 gadiem, N=18], 2. grupa [no ≥6 līdz <12 gadiem, N=12], 3. grupa [no ≥2 līdz <6 gadiem, N=15] un 4. grupa [no ≥28 dienām līdz <2 gadiem, N=0]). Lietotās devas bija 10 mg divas reizes dienā 1. grupai, 5 mg divas reizes dienā 2. grupai un 4 mg/m2 divas reizes dienā 3. grupai, un pacienti tika ārstēti 24 nedēļas vai līdz terapijas pārtraukšanai. Bērniem līdz 12 gadu vecumam Jakavi lietoja kā 5 mg tableti vai kapsulu/šķīdumu iekšķīgai lietošanai.

Pētījumā bija iekļauti pacienti ar pret kortikosteroīdiem rezistentu vai iepriekš neārstētu slimību. Pacienti tika uzskatīti par pret kortikosteroīdiem rezistentiem atbilstoši institucionālajiem kritērijiem vai ārsta lēmumam, ja institucionālie kritēriji nebija pieejami, un viņiem papildus kortikosteroīdiem bija atļauts saņemt ne vairāk kā vienas iepriekš lietotās sistēmiskās zāles akūtas GvHD ārstēšanai. Pacienti tika uzskatīti par iepriekš neārstētiem, ja viņi iepriekš nebija saņēmuši nekādu sistēmisku ārstēšanu akūtas GvHD gadījumā (izņemot ne ilgāk kā 72 stundas iepriekšēju sistēmisku kortikosteroīdu terapiju ar metilprednizolonu vai līdzvērtīgām zālēm pēc akūtas GvHD sākuma). Papildus Jakavi pacientus ārstēja ar sistēmiskiem kortikosteroīdiem un/vai CNI (ciklosporīnu vai takrolīmu), un saskaņā ar institucionālajām vadlīnijām bija atļauta arī lokāla kortikosteroīdu terapija. REACH4 ietvaros 40 pacienti (88,9%) vienlaicīgi saņēma CNI. Pacienti varēja saņemt arī standarta alogēnu cilmes šūnu transplantācijas atbalsta aprūpi, tostarp pretinfekcijas zāles un transfūzijas. Jakavi lietošana bija jāpārtrauc, ja 28. dienā nebija atbildes reakcijas uz akūtas GvHD ārstēšanu.

Jakavi devas samazināšana tika atļauta pēc 56. dienas apmeklējuma.

Vīriešu un sieviešu dzimuma pacienti veidoja attiecīgi 62,2% (n=28) un 37,8% (n=17) pacientu. Kopumā, 27 pacientiem (60.0%) bija ļaundabīga pamatslimība, visbiežāk leikēmija (26 pacienti, 57,8%). No 45 pediatriskiem pacientiem, kuri bija iekļauti REACH4 pētījumā, 13 (28,9%) bija iepriekš neārstēta akūta GvHD un 32 (71,1%) bija pret kortikosteroīdiem rezistenta akūta GvHD. Sākotnēji akūtas GvHD II smaguma pakāpe bija 64,4% pacientu, III smaguma pakāpe – 26,7% pacientu un IV smaguma pakāpe - 8,9% pacientu.

REACH4 pētījumā kopējais atbildes reakcijas rādītājs (ORR) 28. dienā (primārais efektivitātes mērķa kritērijs) visiem pacientiem bija 84,4% (90% TI: 72,8; 92,5), no kuriem ar pilnīgu atbildes reakciju (CR) bija 48,9% pacientu un ar daļēju atbildes reakciju (PR) 35,6% pacientu. Ņemot vērā stāvokli pirms ārstēšanas, ORR 28. dienā bija 90,6% pret kortikosteroīdiem rezistentiem (SR – *steroid refractory*) pacientiem.

Ilgstošas kopējas atbildes reakcijas rādītājs 56. dienā (galvenais sekundārais mērķa kritērijs, ko noteica pēc to pacientu īpatsvara, kuri sasniedza CR vai PR 28. dienā un saglabāja CR vai PR 56. dienā) bija 66,7% visiem REACH4 pacientiem un 68,8% SR pacientiem.

*Hroniska “transplantāts pret saimnieku” slimība*

Lai novērtētu Jakavi drošumu, efektivitāti un farmakokinētiku, REACH5 pētījuma ietvaros 45 pediatriski pacienti ar vidēji smagu vai smagu hronisku GvHD tika ārstēti ar Jakavi un kortikosteroīdiem +/- CNI. Pacienti tika iekļauti 4 grupās atkarībā no vecuma (1. grupa [no ≥12 līdz <18 gadiem, N=22], 2. grupa [no ≥6 līdz <12 gadiem, N=16], 3. grupa [no ≥2 līdz <6 gadiem, N=7] un 4. grupa [no ≥28 dienām līdz <2 gadiem, N=0]). Lietotās devas bija 10 mg divas reizes dienā 1. grupai, 5 mg divas reizes dienā 2. grupai un 4 mg/m2 divas reizes dienā 3. grupai, un pacienti tika ārstēti 39 ciklus/156 nedēļas vai līdz terapijas pārtraukšanai. Jakavi lietoja kā 5 mg tableti vai kā šķīdumu iekšķīgai lietošanai bērniem līdz 12 gadu vecumam.

Pētījumā bija iekļauti pacienti ar pret kortikosteroīdiem rezistentu vai iepriekš neārstētu slimību. Pacienti tika uzskatīti par pret kortikosteroīdiem rezistentiem atbilstoši institucionālajiem kritērijiem vai ārsta lēmumam, ja institucionālie kritēriji nebija pieejami, un viņiem papildus kortikosteroīdiem bija atļauts saņemt iepriekš lietotās sistēmiskās zāles hroniskas GvHD ārstēšanai. Pacienti tika uzskatīti par iepriekš neārstētiem, ja viņi iepriekš nebija saņēmuši nekādu sistēmisku hroniskas GvHD ārstēšanu (izņemot ne ilgāk kā 72 stundas iepriekšēju sistēmisku kortikosteroīdu terapiju ar metilprednizolonu vai līdzvērtīgām zālēm pēc hroniskas GvHD sākuma). Papildus Jakavi pacienti turpināja lietot sistēmiskos kortikosteroīdus un/vai CNI (ciklosporīnu vai takrolīmu), un saskaņā ar institucionālajām vadlīnijām bija atļauta arī lokāla kortikosteroīdu terapija. REACH5 ietvaros 23 pacienti (51,1%) vienlaicīgi saņēma CNI. Pacienti varēja saņemt arī standarta alogēnu cilmes šūnu transplantācijas atbalsta aprūpi, tostarp pretinfekcijas zāles un transfūzijas. Jakavi lietošana bija jāpārtrauc, ja 169. dienā nebija atbildes reakcijas uz hroniskas GvHD ārstēšanu.

Jakavi devas samazināšana tika atļauta pēc 169. dienas apmeklējuma.

Vīriešu un sieviešu dzimuma pacienti veidoja attiecīgi 64,4% (n=29) un 35,6% (n=16) pacientu; 30 pacientiem (66,7%) pirms transplantācijas anamnēzē bija ļaundabīga pamatslimība, visbiežāk leikēmija (27 pacienti, 60%).

No 45 pediatriskiem pacientiem, kuri bija iekļauti REACH5 pētījumā, 17 (37,8%) bija iepriekš neārstēti hroniskas GvHD pacienti un 28 (62,2%) bija SR hroniskas GvHD pacienti. Slimība bija smaga 62,2% pacientu un vidēji smaga 37,8% pacientu. Trīsdesmit vienam (68,9%) pacientam bija ādas, astoņpadsmit (40%) mutes un četrpadsmit (31,1%) plaušu iesaistīšanās.

REACH5 visiem pediatriskiem pacientiem ORR 169. dienā (primārais efektivitātes mērķa kritērijs) bija 40% (90% TI: 27,7; 53,3) un 39,3% SR pacientiem.

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Uzsūkšanās

Saskaņā ar biofarmaceitisko līdzekļu klasifikācijas sistēmu (*BCS*) ruksolitinibs ir 1. grupas viela, kam raksturīga spēja viegli šķērsot šūnu membrānas, ļoti laba šķīdība un strauja šķīšana. Klīnisko pētījumu laikā ruksolitinibs pēc perorālas lietošanas ātri uzsūcās, un maksimālā koncentrācija plazmā (Cmax) tika sasniegta aptuveni vienu stundu pēc devas lietošanas. Pamatojoties uz rezultātiem, kas iegūti cilvēku masas līdzsvara pētījumos, kā arī pētījumos par ruksolitiniba uzsūkšanos pēc perorālas lietošanas, ≥95% ruksolitiniba metabolītu veidojas pēc pirmās kārtas biotransformācijas. Ja vienreizējās devas bija no 5 līdz 200 mg robežās, ruksolitiniba vidējā Cmax un kopējā iedarbības intensitāte (AUC) palielinājās proporcionāli devai. Nav novērotas klīniski nozīmīgas ruksolitiniba farmakokinētikas pārmaiņas pēc tā lietošanas kopā ar uzturu, kurā ir daudz taukvielu. Lietojot zāles kopā ar uzturu, kurā ir daudz taukvielu, nedaudz (par 24%) samazinājās vidējā Cmax, bet AUC praktiski nemainījās (tas palielinājās par 4%).

Izkliede

Vidējais izkliedes tilpums līdzsvara koncentrācijā MF un ĪP pacientiem ir aptuveni 75 litri, 67,5 litri pusaudžiem un pieaugušiem pacientiem ar akūtu GvHD un 60,9 litri pusaudžiem un pieaugušiem pacientiem ar hronisku GvHD. Vidējais izkliedes tilpums līdzsvara koncentrācijā ir aptuveni 30 litri pediatriskiem pacientiem ar akūtu vai hronisku GvHD un ķermeņa virsmas laukumu (ĶVL) mazāku par 1 m2. Klīniski nozīmīgas ruksolitiniba koncentrācijas gadījumā saistīšanās ar plazmas proteīniem *in vitro* ir aptuveni 97%, pārsvarā ar albumīniem. Visa ķermeņa autoradiogrāfijas pētījumā ar žurkām ir novērots, ka ruksolitinibs nešķērso hematoencefālisko barjeru.

Biotransformācija

Ruksolitinibu galvenokārt metabolizē CYP3A4 (>50%), metabolismā papildus piedalās arī CYP2C9. Cilvēka plazmā pārsvarā ir zāļu pamatviela, kas veido aptuveni 60% asinsritē esošā, ar zālēm saistītā materiāla. Plazmā atrodami divi galvenie un aktīvie metabolīti, kas nodrošina 25% un 11% no pamatvielas AUC. Šo metabolītu farmakoloģiskā aktivitāte atbilst pusei līdz piektajai daļai no pamatvielas aktivitātes, kas saistīta ar *JAK*. Aktīvo metabolītu kopējais daudzums nodrošina līdz 18% no ruksolitiniba kopējās farmakodinamikas. Pamatojoties uz *in vitro* pētījumurezultātiem, klīniski nozīmīgā koncentrācijā ruksolitinibs neinhibē CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 vai CYP3A4, un tas nav spēcīgs CYP1A2, CYP2B6 vai CYP3A4 induktors. *In vitro* dati norāda, ka ruksolitinibs var inhibēt *P‑gp* un *BCRP.*

Eliminācija

Ruksolinitiba eliminācija galvenokārt notiek ar metabolisma starpniecību. Ruksolinitiba vidējais eliminācijas pusperiods ir aptuveni trīs stundas. Pēc vienreizējas perorālas, ar 14C iezīmēta ruksolinitiba devas veseliem pieaugušiem indivīdiem eliminācija galvenokārt notika ar metabolisma starpniecību, un attiecīgi 74% un 22% radioaktivitātes tika izvadīta ar urīnu un izkārnījumiem. Uz neizmainītu aktīvo vielu attiecās mazāk kā 1% kopējās izvadītās radioaktivitātes daudzuma.

Linearitāte/nelinearitāte

Vienreizēju un atkārtotu devu pētījumos ir novērota proporcionalitāte devai.

Īpašas pacientu grupas

*Vecuma, dzimuma vai rases piederības ietekme*

Pamatojoties uz pētījumu rezultātiem, kas iegūti par veseliem indivīdiem, būtiskas ar dzimumu vai rases piederību saistītas ruksolitiniba farmakokinētikas atšķirības nav novērotas.

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas novērtējumu GvHD pacientiem, nebija redzama saistība starp perorālo klīrensu un dzimumu, pacienta vecumu vai rasi.

*Pediatriskā populācija*

Tāpat kā pieaugušiem pacientiem ar GvHD, arī pediatriskiem pacientiem ar GvHD ruksolitinibs ātri uzsūcās pēc iekšķīgas lietošanas. Lietojot bērniem vecumā no 6 līdz 11 gadiem devu 5 mg divas reizes dienā, tika sasniegta salīdzināma iedarbība kā pusaudžiem un pieaugušajiem ar akūtu un hronisku GvHD, lietojot devu 10 mg divas reizes dienā, apstiprinot iedarbības atbilstības pieeju, kas ieviesta kā daļa no ekstrapolācijas pieņēmuma. Bērniem vecumā no 2 līdz 5 gadiem ar akūtu un hronisku GvHD iedarbības atbilstības pieeja paredzēja 8 mg/m2 devu divas reizes dienā.

Ruksolitinibs nav vērtēts bērniem ar akūtu vai hronisku GvHD, kas jaunāki par 2 gadiem, tādēļ modelēšana, kas ņem vērā ar vecumu saistītus aspektus jaunākiem pacientiem, tika izmantota, lai prognozētu iedarbību šiem pacientiem, pamatojoties uz pieaugušo pacientu datiem.

Pamatojoties uz apkopotu populācijas farmakokinētikas analīzi pediatriskiem pacientiem ar akūtu vai hronisku GvHD, ruksolitiniba klīrenss samazinājās, samazinoties ķermeņa virsmas laukumam (ĶVL). Pusaudžiem un pieaugušiem pacientiem ar akūtu GvHD klīrenss bija 10,4 l/h un pusaudžiem un pieaugušiem pacientiem ar hronisku GvHD - 7,8 l/h, ar 49% atšķirību starp subjektiem. Pediatriskiem pacientiem ar akūtu vai hronisku GvHD un ar ĶVL zem 1 m2 klīrenss bija no 6,5 līdz 7 l/h. Pēc ĶVL efekta korekcijas citiem demogrāfiskiem faktoriem, piemēram, vecumam, ķermeņa masai un ķermeņa masas indeksam, nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz ruksolitiniba iedarbību.

*Nieru darbības traucējumi*

Nieru funkcija tika noteikta, izmantojot MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) formulu un urīna kreatinīna rādītāju. Pēc vienreizējas 25 mg ruksolitiniba devas lietošanas ruksolitiniba iedarbība indivīdiem ar dažādas smaguma pakāpes nieru darbības traucējumiem un indivīdiem ar normālu nieru darbību bija līdzīga. Tomēr, pastiprinoties nieru darbības traucējumiem, ir tendence palielināties ruksolitiniba metabolītu AUC vērtībām plazmā. Šī tendence visvairāk raksturīga indivīdiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem. Nav zināms, vai palielināta metabolītu iedarbība ir saistīta ar drošuma risku. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir ieteicams pielāgot devu.

*Aknu darbības traucējumi*

Pēc vienreizējas 25 mg ruksolitiniba devas indivīdiem ar dažādas smaguma pakāpes aknu darbības traucējumiem – viegliem, vidēji smagiem un smagiem – ruksolitiniba AUC salīdzinājumā ar indivīdiem, kuriem ir normāla aknu darbība, palielinājās par attiecīgi 87%, 28% un 65%. Nepārprotama saistība starp AUC un aknu darbības traucējumu smaguma pakāpi, vērtējot pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, nav novērota. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem terminālais eliminācijas pusperiods ir ilgāks nekā veseliem kontroles indivīdiem (4,1 līdz 5,0 stundas, salīdzinot ar 2,8 stundām). MF un ĪP pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ieteicams samazināt devu par aptuveni 50% (skatīt 4.2. apakšpunktu).

GvHD pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, kas nav saistīti ar GvHD, ruksolitiniba sākuma deva jāsamazina par 50%.

**5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Ruksolitinibs ir vērtēts farmakoloģiskā drošuma, atkārtotu devu toksicitātes, genotoksicitātes un reproduktivitātes pētījumos, kā arī kancerogenitātes pētījumos. Atkārtotu devu pētījumos ruksolitiniba farmakoloģiskās iedarbības mērķorgāni bija kaulu smadzenes, perifērās asinis un limfātiskie audi. Suņiem tika novērotas infekcijas, kas parasti bija saistītas ar imūnās sistēmas nomākumu. Telemetrijas pētījumā suņiem tika novērota nevēlama asinsspiediena pazemināšanās kopā ar sirdsdarbības ātruma palielināšanos, bet elpošanas funkcijas pētījumā žurkām tika novērota nevēlama plaušu minūtes tilpuma samazināšanās. Ar suņiem un žurkām veiktajos pētījumos ruksolitiniba robežlīmenis (pamatojoties uz nesaistītās vielas Cmax), virs kura sāk rasties nevēlamas blakusparādības, bija attiecīgi 15,7 un 10,4 reizes augstāks par maksimālās cilvēkam ieteicamās devas 25 mg divas reizes dienā lietošanas. Vērtējot ruksolitiniba neirofarmakoloģisko iedarbību, nekādas parādības netika novērotas.

Pētījumos ar juvenilām žurkām ruksolitiniba lietošana ietekmēja augšanu un kaulu mērījumu rezultātus. Palēninātu kaulu augšanu novēroja, lietojot devu ≥5 mg/kg/dienā, ja ārstēšanu uzsāka 7. dienā pēc dzimšanas (salīdzināms ar jaundzimušo cilvēkiem), un lietojot devu ≥15 mg/kg/dienā, ja ārstēšanu uzsāka 14. vai 21. dienā pēc dzimšanas (salīdzināms ar zīdaini un 1-3 gadus vecu bērnu cilvēkiem). Žurkām novēroja lūzumus un agrīnu nāvi, ja ārstēšanu uzsāka 7. dienā pēc dzimšanas, lietojot devas ≥30 mg/kg/dienā. Pamatojoties uz nesaistīto AUC, juvenilām žurkām, kas ārstētas jau 7. dienā pēc dzimšanas, iedarbība, kuras gadījumā nenovēroja nevēlamās blakusparādības (*no observed adverse effect levels,* NOAEL), bija 0,3-reizes lielāka nekā pieaugušiem pacientiem, lietojot 25 mg divas reizes dienā; kamēr palēnināta kaulu augšana un lūzumi radās attiecīgi 1,5 un 13-kārtīgas iedarbības gadījumā pieaugušiem pacientiem, lietojot 25 mg divas reizes dienā. Kopumā iedarbība bija daudz smagāka, lietošanu uzsākot agrīnākā postnatālā periodā. Ruksolitiniba ietekme juvenilām žurkām, izņemot iedarbību uz kaulu attīstību, bija līdzīga iedarbībai uz pieaugušām žurkām. Juvenilās žurkas ir daudz jutīgākas pret ruksolitiniba toksicitāti nekā pieaugušās žurkas.

Pētījumos ar dzīvniekiem ruksolitinibs samazināja augļa ķermeņa masu un palielināja pēcimplantācijas bojāejas sastopamību. Nebija pierādījumu par teratogēnu ietekmi uz žurkām un trušiem. Tomēr, iedarbības robežas, salīdzinot ar augstāko klīnisko devu, bija zemas, un līdz ar to rezultātu nozīmīgums cilvēkiem ir ierobežots. Ietekme uz fertilitāti netika novērota. Pre- un postnatālās attīstības pētījumā tika novērota neliela grūsnības perioda pagarināšanās, mazāks implantācijas vietu skaits un metiena lieluma samazināšanās. Dzīvnieku mazuļiem tika novērota samazināta vidējā sākotnējā ķermeņa masa un īss periods, kad pieauga samazināta ķermeņa vidējā masa. Žurku laktācijas periodā ruksolitinibs un/vai tā metabolīti izdalījās pienā, kur to koncentrācija bija 13 reizes lielāka par koncentrāciju mātes plazmā. Ruksolitinibs nebija ne mutagēns, ne klastogēns. Ruksolitinibs nebija kancerogēns *Tg.rasH2* transgēnisko peļu modelī.

**6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

**6.1. Palīgvielu saraksts**

Propilēnglikols (E 1520)

Bezūdens citronskābe

Metilparahidroksibenzoāts (E 218)

Propilparahidroksibenzoāts (E 216)

Sukraloze (E 955)

Sausais zemeņu aromatizētājs

Attīrīts ūdens

**6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

2 gadi

Pēc atvēršanas izlietot 60 dienu laikā.

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30ºC.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Jakavi šķīdums iekšķīgai lietošanai ir pieejams 70 ml dzintara stikla pudelēs ar baltu polipropilēna bērniem neatveramu skrūvējamu vāciņu. Iepakojumi satur vienu pudeli ar 60 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai, divas 1 ml polipropilēna perorālās šļirces un vienu zema blīvuma polipropilēna iespiežamu pudeles adapteri. Perorālās šļirces ir aprīkotas ar virzuļa O-veida gredzeniem un apdrukātas ar 0,1 ml gradācijas atzīmēm.

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Īrija

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/12/773/017

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2012. gada 23. augusts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2017. gada 24. aprīlis

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

**II PIELIKUMS**

**A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

**B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

**C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

**D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

**A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Tablete

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Spānija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovškova ulica 57

1000 Ljubljana

Slovēnija

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

90429 Nuremberg

Vācija

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nürnberg

Vācija

Šķīdums iekšķīgai lietošanai

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Spānija

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

90429 Nuremberg

Vācija

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nürnberg

Vācija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

**B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

**C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

* **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

**D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

* **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

* pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
* ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vainozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā*.*

**III PIELIKUMS**

**MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

**A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Jakavi 5 mg tabletes

*ruxolitinibum*

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena tablete satur 5 mg ruksolitiniba (fosfāta formā).

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Tabletes

14 tabletes

56 tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)**

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30ºC.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Jakavi 5 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Jakavi 5 mg tabletes

*ruxolitinibum*

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena tablete satur 5 mg ruksolitiniba (fosfāta formā).

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Tabletes

Vairāku kastīšu iepakojums: 168 (3 iepakojumi pa 56) tabletes.

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)**

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30ºC.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

|  |  |
| --- | --- |
| EU/1/12/773/006 | 168 tabletes (3x56) |

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Jakavi 5 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Jakavi 5 mg tabletes

*ruxolitinibum*

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena tablete satur 5 mg ruksolitiniba (fosfāta formā).

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Tabletes

56 tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa. Nedrīkst pārdot atsevišķi.

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)**

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30ºC.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

|  |  |
| --- | --- |
| EU/1/12/773/006 | 168 tabletes (3x56) |

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Jakavi 5 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERI**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Jakavi 5 mg tabletes

*ruxolitinibum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Novartis Europharm Limited

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

Pirmdiena

Otrdiena

Trešdiena

Ceturtdiena

Piektdiena

Sestdiena

Svētdiena

C:\Users\RITCHCA1\AppData\Local\Temp\SNAGHTML74f38.PNG

C:\Users\RITCHCA1\AppData\Local\Temp\SNAGHTMLc7a9b.PNG

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Jakavi 10 mg tabletes

*ruxolitinibum*

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena tablete satur 10 mg ruksolitiniba (fosfāta formā).

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Tabletes

14 tabletes

56 tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)**

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30ºC.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Jakavi 10 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Jakavi 10 mg tabletes

*ruxolitinibum*

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena tablete satur 10 mg ruksolitiniba (fosfāta formā).

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Tabletes

Vairāku kastīšu iepakojums: 168 (3 iepakojumi pa 56) tabletes.

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)**

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30ºC.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

|  |  |
| --- | --- |
| EU/1/12/773/016 | 168 tabletes (3x56) |

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Jakavi 10 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Jakavi 10 mg tabletes

*ruxolitinibum*

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena tablete satur 10 mg ruksolitiniba (fosfāta formā).

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Tabletes

56 tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa. Nedrīkst pārdot atsevišķi.

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)**

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30ºC.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

|  |  |
| --- | --- |
| EU/1/12/773/016 | 168 tabletes (3x56) |

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Jakavi 10 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERI**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Jakavi 10 mg tabletes

*ruxolitinibum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Novartis Europharm Limited

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

Pirmdiena

Otrdiena

Trešdiena

Ceturtdiena

Piektdiena

Sestdiena

Svētdiena

C:\Users\RITCHCA1\AppData\Local\Temp\SNAGHTML74f38.PNG

C:\Users\RITCHCA1\AppData\Local\Temp\SNAGHTMLc7a9b.PNG

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Jakavi 15 mg tabletes

*ruxolitinibum*

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena tablete satur 15 mg ruksolitiniba (fosfāta formā).

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Tabletes

14 tabletes

56 tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)**

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30ºC.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Jakavi 15 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Jakavi 15 mg tabletes

*ruxolitinibum*

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena tablete satur 15 mg ruksolitiniba (fosfāta formā).

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Tabletes

Vairāku kastīšu iepakojums: 168 (3 iepakojumi pa 56) tabletes.

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)**

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30ºC.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

|  |  |
| --- | --- |
| EU/1/12/773/009 | 168 tabletes (3x56) |

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Jakavi 15 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Jakavi 15 mg tabletes

*ruxolitinibum*

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena tablete satur 15 mg ruksolitiniba (fosfāta formā).

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Tabletes

56 tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa. Nedrīkst pārdot atsevišķi.

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)**

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30ºC.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

|  |  |
| --- | --- |
| EU/1/12/773/009 | 168 tabletes (3x56) |

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Jakavi 15 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERI**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Jakavi 15 mg tabletes

*ruxolitinibum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Novartis Europharm Limited

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

Pirmdiena

Otrdiena

Trešdiena

Ceturtdiena

Piektdiena

Sestdiena

Svētdiena

C:\Users\RITCHCA1\AppData\Local\Temp\SNAGHTML74f38.PNG

C:\Users\RITCHCA1\AppData\Local\Temp\SNAGHTMLc7a9b.PNG

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Jakavi 20 mg tabletes

*ruxolitinibum*

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena tablete satur 20 mg ruksolitiniba (fosfāta formā).

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Tabletes

14 tabletes

56 tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)**

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30ºC.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Jakavi 20 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Jakavi 20 mg tabletes

*ruxolitinibum*

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena tablete satur 20 mg ruksolitiniba (fosfāta formā).

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Tabletes

Vairāku kastīšu iepakojums: 168 (3 iepakojumi pa 56) tabletes.

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)**

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30ºC.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

|  |  |
| --- | --- |
| EU/1/12/773/012 | 168 tabletes (3x56) |

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Jakavi 20 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Jakavi 20 mg tabletes

*ruxolitinibum*

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena tablete satur 20 mg ruksolitiniba (fosfāta formā).

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Tabletes

56 tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa. Nedrīkst pārdot atsevišķi.

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)**

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30ºC.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

|  |  |
| --- | --- |
| EU/1/12/773/012 | 168 tabletes (3x56) |

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Jakavi 20 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERI**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Jakavi 20 mg tabletes

*ruxolitinibum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Novartis Europharm Limited

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

Pirmdiena

Otrdiena

Trešdiena

Ceturtdiena

Piektdiena

Sestdiena

Svētdiena

C:\Users\RITCHCA1\AppData\Local\Temp\SNAGHTML74f38.PNG

C:\Users\RITCHCA1\AppData\Local\Temp\SNAGHTMLc7a9b.PNG

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Jakavi 5 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai

*ruksolitinibum*

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katrs ml šķīduma satur 5 mg ruksolitiniba (fosfāta formā).

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur propilēnglikolu, E 216 un E 218.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums iekšķīgai lietošanai

1 pudele pa 60 ml + 2 perorālās šļirces + iespiežams pudeles adapteris

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)**

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

Pēc atvēršanas izlietot 60 dienu laikā.

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30ºC.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

|  |  |
| --- | --- |
| EU/1/12/773/017 | 1 pudele + 2 perorālās šļirces + iespiežams pudeles adapteris |

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Jakavi 5 mg/ml

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**PUDELES ETIĶETE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Jakavi 5 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai

*ruksolitinibum*

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katrs ml šķīduma satur 5 mg ruksolitiniba (fosfāta formā).

**3.** **PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur propilēnglikolu, E 216 un E 218.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums iekšķīgai lietošanai

60 ml

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)**

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8.** **DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

Atvērts:

Pēc atvēršanas izlietot 60 dienu laikā.

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30ºC.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Novartis Europharm Limited

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

|  |  |
| --- | --- |
| EU/1/12/773/017 | 1 pudele + 2 perorālās šļirces + iespiežams pudeles adapteris |

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

**B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

**Lietošanas instrukcija: informācija pacientam**

**Jakavi 5 mg tabletes**

**Jakavi 10 mg tabletes**

**Jakavi 15 mg tabletes**

**Jakavi 20 mg tabletes**

*ruxolitinibum*

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

1. Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
2. Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
3. Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
4. Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.
5. Šajā instrukcijā sniegtā informācija ir paredzēta Jums vai Jūsu bērnam, taču instrukcijā būs rakstīts tikai "Jūs".

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Jakavi un kādam nolūkam to lieto

2. Kas Jums jāzina pirms Jakavi lietošanas

3. Kā lietot Jakavi

4. Iespējamās blakusparādības

5. Kā uzglabāt Jakavi

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

**1. Kas ir Jakavi un kādam nolūkam to lieto**

Jakavi satur aktīvo vielu ruksolitinibu.

Jakavi lieto, lai ārstētu pieaugušus pacientus ar palielinātu liesu vai simptomiem, kuri ir saistīti ar mielofibrozi – retu asins vēža formu.

Jakavi lieto arī, lai ārstētu pieaugušos pacientus ar īsto policitēmiju, kuri nereaģē uz hidroksiurīnvielas atvasinājumiem vai tos nepanes.

Jakavi lieto, lai ārstētu:

- bērnus no 28 dienu vecuma un pieaugušos ar akūtu ”transplantāts pret saimnieku” slimību (GvHD);

- bērnus no 6 mēnešu vecuma un pieaugušos ar hronisku GvHD.

Ir divas GvHD formas: agrīna forma, ko sauc par akūtu GvHD, kas parasti attīstās drīz pēc transplantācijas un var ietekmēt ādu, aknas un kuņģa-zarnu traktu, un forma, ko sauc par hronisku GvHD, kas attīstās vēlāk, parasti nedēļas līdz mēnešus pēc transplantācijas. Hroniska GvHD var ietekmēt gandrīz jebkuru orgānu.

**Kā darbojas Jakavi**

Viena no raksturīgajām mielofibrozes izpausmēm ir liesas palielināšanās. Mielofibroze ir kaulu smadzeņu patoloģija, kad kaulu smadzenes aizstāj rētaudi. Patoloģiskās kaulu smadzenes vairs nespēj saražot pietiekami daudz asins šūnu, un tādēļ ievērojami palielinās liesa. Nomācot noteiktu enzīmu (tā saukto JAK kināžu) iedarbību, Jakavi var samazināt liesas apjomu un atvieglot tādus mielofibrozes pacientu simptomus kā drudzis, svīšana naktīs, kaulu sāpes un ķermeņa masas samazināšanās. Jakavi var palīdzēt mazināt nopietnu, ar asinīm vai asinsvadiem saistītu komplikāciju risku.

Īstā policitēmija ir kaulu smadzeņu patoloģija, kuras gadījumā kaulu smadzenes ražo pārāk daudz eritrocītu. Palielinātais eritrocītu daudzums izraisa asiņu sabiezēšanu. Jakavi spēj atvieglot īstās policitēmijas pacientu simptomus, kā arī samazināt viņu liesas izmēru un saražoto eritrocītu tilpumu, selektīvi bloķējot enzīmus, kas tiek saukti par Janus kināzēm (JAK1 un JAK2, *Janus Associated Kinases*), tādējādi, iespējams, samazinot nopietnu, ar asinīm vai asinsvadiem saistītu komplikāciju risku.

“Transplantāts pret saimnieku” slimība ir komplikācija, kas rodas pēc transplantācijas, kad konkrētas šūnas (T šūnas) donora transplantātā (piemēram, kaulu smadzenēs) neatpazīst saimniekšūnas/orgānus un uzbrūk tām. Selektīvi bloķējot enzīmus, ko sauc par Janus asociētajām kināzēm (JAK1 un JAK2), Jakavi samazina akūtu un hronisku “transplantāts pret saimnieku” slimības formu pazīmes un simptomus, izraisot stāvokļa uzlabošanos un transplantēto šūnu izdzīvošanu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par Jakavi iedarbību vai to, kādēļ Jums nozīmētas šīs zāles, jautājiet savam ārstam.

**2. Kas Jums jāzina pirms Jakavi lietošanas**

Precīzi ievērojiet visus Jūsu ārsta norādījumus. Tie var atšķirties no vispārīgās informācijas, kas iekļauta šajā lietošanas instrukcijā.

**Nelietojiet Jakavi šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret ruksolitinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;

- ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti (skatīt 2. punktu “Grūtniecība, barošana ar krūti un kontracepcija”).

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Jakavi lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja:

* Jums ir jebkāda infekcija. Var būt ir nepieciešams izārstēt Jūsu infekciju, pirms uzsākt Jakavi;
* Jums kādreiz ir bijusi tuberkuloze, vai Jūs esat bijis ciešā kontaktā ar kādu, kuram ir vai ir bijusi tuberkuloze. Ārsts Jums var veikt pārbaudes, lai noteiktu, vai Jums ir tuberkuloze vai jebkādas citas infekcijas;
* Jums kādreiz ir bijis B hepatīts;
* Jums ir nieru darbības traucējumi vai Jums ir vai kādreiz ir bijuši aknu darbības traucējumi, jo ārstam var būt nepieciešams parakstīt Jums citu Jakavi devu;
* Jums kādreiz ir bijis vēzis, īpaši ādas vēzis;
* Jums ir vai kādreiz ir bijušas sirds slimības;
* Jums ir 65 gadi vai vairāk. 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem var būt paaugstināts sirdsdarbības traucējumu, tostarp sirdslēkmes, un dažu vēža veidu risks;
* Jūs smēķējat vai iepriekš esat smēķējis.

Kad tiekat ārstēts ar Jakavi, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja:

* Jums ir drudzis, drebuļi vai citi infekcijas simptomi;
* Jums ir hronisks klepus ar asins nokrāsas krēpām, drudzis, svīšana naktī un ķermeņa masas samazināšanās (šie simptomi var liecināt par tuberkulozi);
* Jums rodas kāds no minētajiem simptomiem vai kāds no Jūsu tuviniekiem novēro Jums kādu no šiem simptomiem: apjukums vai apgrūtināta domāšana, līdzsvara traucējumi vai apgrūtināta iešana, neveikla gaita, runas traucējumi, nespēks vai vājums vienā ķermeņa pusē, neskaidra redze un/vai redzes zudums. Šīs pazīmes var liecināt par nopietnu galvas smadzeņu infekciju, un Jūsu ārsts var ieteikt turpmākas pārbaudes un novērošanu;
* Jums attīstās sāpīgi ādas izsitumi ar pūslīšiem (tās ir jostas rozes pazīmes);
* Jums ir jebkādas ādas izmaiņas. To dēļ var būt nepieciešana turpmāka novērošana, jo ir ziņots par noteiktām nemelanomas tipa ādas vēža formām;
* Jums rodas pēkšņs elpas trūkums vai apgrūtināta elpošana, sāpes krūškurvī vai sāpes muguras augšdaļā, kājas vai rokas pietūkums, kāju sāpes vai jutīgums, vai kājas vai rokas apsārtums vai krāsas maiņa, jo tās var būt pazīmes, kas liecina par asins trombiem vēnās.

**Bērni un pusaudži**

Šīs zāles nav paredzētas lietošanai bērniem vai pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, kuriem ir mielofibroze vai īstā policitēmija, jo šajā vecuma grupā tās nav pētītas.

Lai ārstētu “transplantāts pret saimnieku” slimību, Jakavi var lietot pacienti no 28 dienu vecuma.

**Citas zāles un Jakavi**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Kamēr lietojat Jakavi, nekādā gadījumā nedrīkst sākt lietot jaunas zāles, vispirms nekonsultējoties ar ārstu, kas nozīmējis Jakavi. Tas attiecas uz recepšu un bezrecepšu zālēm, kā arī augu preparātiem un alternatīvās medicīnas līdzekļiem.

Ir īpaši svarīgi pastāstīt ārstam par visām turpmāk minētajām zālēm, kas satur kādu no turpmāk minētajām aktīvajām vielām, jo ārstam var būt jāpielāgo Jakavi deva:dažas zāles infekciju ārstēšanai:

* dažas zāles infekciju ārstēšanai:
* zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai (piemēram, ketokonazols, itrakonazols, posakonazols, flukonazols un vorikonazols),
* antibiotiskie līdzekļi bakteriālo infekciju ārstēšanai (piemēram, klaritromicīns, telitromicīns, ciprofloksacīns vai eritromicīns),
* zāles vīrusu infekciju, tai skaitā HIV infekcijas/AIDS ārstēšanai (piemēram, amprenavīrs, atazanavīrs, indinavīrs, lopinavīrs/ritonavīrs, nelfinavīrs, ritonavīrs un sahinavīrs),
* un zāles C hepatīta ārstēšanai (boceprevīrs un telaprevīrs);
* zāles depresijas ārstēšanai (nefazodons);
* zāles paaugstināta asinsspiediena (hipertensijas) un spiedošas sajūtas, smaguma sajūtas vai sāpju krūškurvī (hroniskas stenokardijas) ārstēšanai (mibefradils vai diltiazēms);
* zāles, ar kurām tiek ārstēta dedzināšana aiz krūškaula (cimetidīns);
* zāles sirds slimību ārstēšanai (avasimibs);
* zāles, ko lieto pret krampjiem vai krampju lēkmēm (fenitoīns, karbamazepīns vai fenobarbitāls un citi pretepilepsijas līdzekļi);
* zāles, ko lieto tuberkulozes jeb TB ārstēšanai (rifabutīns vai rifampicīns);
* ārstniecības augu līdzekļi depresijas ārstēšanai (asinszāle (*Hypericum perforatum*)).

Konsultējieties ar ārstu, ja neesat pārliecināts, vai iepriekš minētais attiecas uz Jums.

**Grūtniecība, barošana ar krūti un kontracepcija**

*Grūtniecība*

* Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.
* Nelietojiet Jakavi grūtniecības laikā (skatīt 2. punktu “Nelietojiet Jakavi”).

*Barošana ar krūti*

* Jakavi lietošanas laikā nebarojiet bērnu ar krūti (skatīt 2. punktu “Nelietojiet Jakavi”). Vaicājiet padomu ārstam.

*Kontracepcija*

* Nav ieteicams lietot Jakavi sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība un kuras nelieto kontracepciju. Konsultējieties ar ārstu, kā lietot piemērotu kontracepciju, lai izvairītos no grūtniecības iestāšanās ārstēšanās ar Jakavi laikā.
* Konsultējieties ar ārstu, ja Jakavi lietošanas laikā Jums iestājas grūtniecība.

**Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Ja pēc Jakavi lietošanas Jums ir reibonis, nevadiet transportlīdzekli un nestrādājiet ar iekārtām.

**Jakavi satur laktozi un nātriju**

Jakavi satur laktozi (piena cukuru). Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē,- būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

**3. Kā lietot Jakavi**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Pirms sākat ārstēšanu ar Jakavi un ārstēšanas laikā, ārsts veiks asins analīzes, lai noteiktu labāko devu, un redzētu, kā jūs reaģējat uz ārstēšanu un vai Jakavi nav nevēlama iedarbība. Ārstam var būt jāpielāgo deva vai jāpārtrauc ārstēšana. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Jakavi un tās laikā ārsts rūpīgi pārbaudīs, vai Jums nav infekcijas pazīmes vai simptomi.

**Mielofibroze**

* Pieaugušie: ārstējot mielofibrozi, ieteicamā sākumdeva ir 5 līdz 20 mg divas reizes dienā. Maksimālā deva ir 25 mg divas reizes dienā.

**Īstā policitēmija**

* Pieaugušie: ārstējot īsto policitēmiju, ieteicamā sākuma deva ir 10 mg divas reizes dienā. Maksimālā deva ir 25 mg divas reizes dienā.

**Akūta un hroniska “transplantāts pret saimnieku” slimība**

* Bērni no 6 gadu vecuma un jaunāki par 12 gadiem: ieteicamā sākuma deva ir 5 mg divas reizes dienā;
* Bērni no 12 gadu vecuma un pieaugušie: ieteicamā sākuma deva ir 10 mg divas reizes dienā.

Ja Jums ir grūtības norīt visu tableti, kā arī bērniem jaunākiem par 6 gadiem, ir pieejams šķīdums iekšķīgai lietošanai. Ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Jakavi Jums jālieto katru dienu vienā un tajā pašā laikā, kopā ar ēdienu vai bez tā.

Jakavi lietošana Jums jāturpina tik ilgi, cik to noteicis Jūsu ārsts.

Ārsts regulāri kontrolēs Jūsu stāvokli, lai pārliecinātos, ka ārstēšanai ir vēlamā iedarbība.

**Ja esat lietojis Jakavi vairāk nekā noteikts**

Ja nejauši esat lietojis vairāk Jakavi nekā noteicis ārsts, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

**Ja esat aizmirsis lietot Jakavi**

Ja esat aizmirsis lietot Jakavi, vienkārši lietojiet savu nākamo devu parastajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

**4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Vairums Jakavi izraisīto blakusparādību ir vieglas vai vidēji smagas, un parasti tās izzudīs pēc dažām ārstēšanas dienām vai nedēļām.

**Mielofibroze un īstā policitēmija**

**Dažas blakusparādības var būt nopietnas**

**Nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību pirms nākamās plānotās devas lietošanas, ja novērojat šādas nopietnas blakusparādības:**

Loti bieži (var rasties līdz vienam no 10 cilvēkiem)

* jebkuras kuņģa vai zarnu asiņošanas pazīmes, piemēram, melnas krāsas izkārnījumi vai izkārnījumi ar asins piejaukumu, vai asins atvemšana;
* negaidīti zilumi/parādās asiņošana, neparasta noguruma sajūta, elpas trūkums slodzes laikā vai miera stāvoklī, neparasti bāla āda vai biežas infekcijas - iespējamie asins izmaiņu simptomi;
* sāpīgi ādas izsitumi ar pūslīšiem - jostas rozes (*herpes zoster*) simptomi;
* drudzis, drebuļi vai citas infekcijas pazīmes;
* zems eritrocītu līmenis (*anēmija*), zems leikocītu līmenis (*neitropēnija*) vai zems trombocītu līmenis (*trombocitopēnija*) asinīs.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

* jebkuras galvas smadzeņu asiņošanas pazīmes, piemēram, pēkšņi izmainīts apziņas līmenis, nepārtrauktas galvassāpes, nejutīgums, notirpuma sajūta, vājums vai paralīze.

**Citas blakusparādības**

Citas iespējamās blakusparādības ietver turpmāk norādītās. Ja novērojat šīs blakusparādības, pastāstiet par to savam ārstam vai farmaceitam.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

* augsts holesterīna vai taukvielu līmenis asinīs (hipertrigliceridēmija);
* izmaiņas aknu darbības izmeklējumu rezultātos;
* reibonis;
* galvassāpes;
* urīnceļu infekcijas;
* ķermeņa masas palielināšanās;
* drudzis, klepus, apgrūtināta vai sāpīga elpošana, sēkšana, sāpes krūtīs elpojot - iespējamie pneimonijas simptomi;
* augsts asinsspiediens (hipertensija), kas var izraisīt arī reiboni un galvassāpes;
* aizcietējums;
* paaugstināts lipāzes līmenis asinīs.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

* samazināts visu trīs asins šūnu skaits: sarkano asins šūnu, balto asins šūnu un trombocītu skaits (pancitopēnija);
* meteorisms (gāzu uzkrāšanās vēderā).

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

* tuberkuloze;
* B hepatīta infekcijas atkārtošanās (kas var izraisīt ādas un acu dzeltenumu, tumši brūnas krāsas urīnu, sāpes vēdera labajā pusē, drudzi un sliktu dūšu).

**“Transplantāts pret saimnieku” slimība**

**Dažas blakusparādības var būt nopietnas**

**Meklējiet medicīnisko palīdzību nekavējoties pirms nākamās plānotās devas lietošanas, ja novērojat šādas nopietnas blakusparādības:**

Loti bieži (var rasties līdz vienam no 10 cilvēkiem)

* Infekcijas pazīmes ar drudzi, kas saistīts ar:
* sāpēm muskuļos, ādas apsārtumu un/vai apgrūtinātu elpošanu (citomegalovīrusa infekcija);
* sāpēm urinējot (urīceļu infekcija);
* paātrinātu sirdsdarbību, apjukumu un paātrinātu elpošanu (sepse, kas ir stāvoklis, kas saistīts ar infekciju un plašu iekaisumu);
* biežas infekcijas, drudzis, drebuļi, iekaisis kakls vai čūlas mutē;
* spontāna asiņošana vai zilumi - iespējami trombocitopēnijas simptomi, ko izraisa zems trombocītu līmenis.

**Citas blakusparādības**

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

* galvassāpes;
* augsts asinsspiediens (hipertensija);
* novirzes asins analīzēs, tajā skaitā:
* paaugstināts lipāzes un/vai amilāzes amilāzes līmenis;
* augsts holesterīna līmenis;
* izmainīta aknu darbība;
* paaugstināts muskuļu enzīmu līmenis (paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs);
* paaugstināts kreatinīna līmenis, kas var nozīmēt, ka Jūsu nieres nedarbojas pareizi;
* zems visu trīs veidu asins šūnu skaits: sarkano asins šūnu, balto asins šūnu un trombocītu skaits (pancitopēnija).
* slikta dūša (slikta dūša);
* nogurums, vājums, bāla āda – iespējamie anēmijas simptomi, ko izraisa pazemināts sarkano asins šūnu skaits.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

* drudzis, sāpes muskuļos, sāpes vai apgrūtināta urinēšana, neskaidra redze, klepus, saaukstēšanās vai apgrūtināta elpošana - iespējami BK vīrusa infekcijas simptomi;
* ķermeņa masas palielināšanās;
* aizcietējums.

**Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](file://EU.NOVARTIS.NET/CHBS-DFS/DATA/PH/BusUnits/PH-DEV/DRA/LangServ/CP/Jakavi/Pending/Jakavi-II-068/5-PostPO/HA%20Feedback/LV/httpswww.ema.europa.eudocumentstemplate-formqrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

**5. Kā uzglabāt Jakavi**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes vai blistera pēc “EXP”.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30ºC.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

**6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

**Ko Jakavi satur**

* Jakavi aktīvā viela ir ruksolitinibs.
* Viena Jakavi 5 mg tablete satur 5 mg ruksolitiniba.
* Viena Jakavi 10 mg tablete satur 10 mg ruksolitiniba.
* Viena Jakavi 15 mg tablete satur 15 mg ruksolitiniba.
* Viena Jakavi 20 mg tablete satur 20 mg ruksolitiniba.
* Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliska celuloze, magnija stearāts, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, nātrija cietes glikolāts (skatīt 2. punktu), povidons, hidroksipropilceluloze un laktozes monohidrāts (skatīt 2. punktu).

**Jakavi ārējais izskats un iepakojums**

Jakavi 5 mg tabletes ir apaļas, baltas vai gandrīz baltas tabletes ar iespiedumu „NVR” vienā pusē un „L5” otrā pusē.

Jakavi 10 mg tabletes ir apaļas, baltas vai gandrīz baltas tabletes ar iespiedumu „NVR” vienā pusē un „L10” otrā pusē.

Jakavi 15 mg tabletes ir ovālas, baltas vai gandrīz baltas tabletes ar iespiedumu „NVR” vienā pusē un „L15” otrā pusē.

Jakavi 20 mg tabletes ir garenas, baltas vai gandrīz baltas tabletes ar iespiedumu „NVR” vienā pusē un „L20” otrā pusē.

Jakavi tabletes ir pieejamas blisteros, kas satur 14 vai 56 tabletes, vai vairāku kastīšu iepakojumos, kas satur 168 (3 iepakojumi pa 56) tabletes.

Visi iepakojuma lielumi var nebūt pieejami Jūsu valsts tirgū.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Īrija

**Ražotājs**

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Spānija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovškova ulica 57

1000 Ljubljana

Slovēnija

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

90429 Nuremberg

Vācija

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nürnberg

Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 | **Lietuva**  SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  Tel: +370 5 269 16 50 |
| **България**  Novartis Bulgaria EOOD  Тел.: +359 2 489 98 28 | **Luxembourg/Luxemburg**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 |
| **Česká republika**  Novartis s.r.o.  Tel: +420 225 775 111 | **Magyarország**  Novartis Hungária Kft.  Tel.: +36 1 457 65 00 |
| **Danmark**  Novartis Healthcare A/S  Tlf.: +45 39 16 84 00 | **Malta**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +356 2122 2872 |
| **Deutschland**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +49 911 273 0 | **Nederland**  Novartis Pharma B.V.  Tel: +31 88 04 52 111 |
| **Eesti**  SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  Tel: +372 66 30 810 | **Norge**  Novartis Norge AS  Tlf: +47 23 05 20 00 |
| **Ελλάδα**  Novartis (Hellas) A.E.B.E.  Τηλ: +30 210 281 17 12 | **Österreich**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +43 1 86 6570 |
| **España**  Novartis Farmacéutica, S.A.  Tel: +34 93 306 42 00 | **Polska**  Novartis Poland Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 375 4888 |
| **France**  Novartis Pharma S.A.S.  Tél: +33 1 55 47 66 00 | **Portugal**  Novartis Farma ‑ Produtos Farmacêuticos, S.A.  Tel: +351 21 000 8600 |
| **Hrvatska**  Novartis Hrvatska d.o.o.  Tel. +385 1 6274 220 | **România**  Novartis Pharma Services Romania SRL  Tel: +40 21 31299 01 |
| **Ireland**  Novartis Ireland Limited  Tel: +353 1 260 12 55 | **Slovenija**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +386 1 300 75 50 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  Novartis Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 5542 5439 |
| **Italia**  Novartis Farma S.p.A.  Tel: +39 02 96 54 1 | **Suomi/Finland**  Novartis Finland Oy  Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200 |
| **Κύπρος**  Novartis Pharma Services Inc.  Τηλ: +357 22 690 690 | **Sverige**  Novartis Sverige AB  Tel: +46 8 732 32 00 |
| **Latvija**  SIA Novartis Baltics  Tel: +371 67 887 070 |  |

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras tīmekļa vietnē<https://www.ema.europa.eu>.

**Lietošanas instrukcija: informācija pacientam**

**Jakavi 5 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai**

*ruxolitinibum*

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

1. Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
2. Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
3. Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
4. Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.
5. Šajā instrukcijā sniegtā informācija ir paredzēta Jums vai Jūsu bērnam, taču instrukcijā būs rakstīts tikai "Jūs".

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Jakavi un kādam nolūkam to lieto

2. Kas Jums jāzina pirms Jakavi lietošanas

3. Kā lietot Jakavi

4. Iespējamās blakusparādības

5. Kā uzglabāt Jakavi

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

**1. Kas ir Jakavi un kādam nolūkam to lieto**

Jakavi satur aktīvo vielu ruksolitinibu.

Jakavi lieto, lai ārstētu:

- bērnus no 28 dienu vecuma un pieaugušos ar akūtu ”transplantāts pret saimnieku” slimību (GvHD);

- bērnus no 6 mēnešu vecuma un pieaugušos ar hronisku GvHD.

Ir divas GvHD formas: agrīna forma, ko sauc par akūtu GvHD, kas parasti attīstās drīz pēc transplantācijas un var ietekmēt ādu, aknas un kuņģa-zarnu traktu, un forma, ko sauc par hronisku GvHD, kas attīstās vēlāk, parasti nedēļas līdz mēnešus pēc transplantācijas. Hroniska GvHD var ietekmēt gandrīz jebkuru orgānu.

**Kā darbojas Jakavi**

“Transplantāts pret saimnieku” slimība ir komplikācija, kas rodas pēc transplantācijas, kad konkrētas šūnas (T šūnas) donora transplantātā (piemēram, kaulu smadzenēs) neatpazīst saimniekšūnas/orgānus un uzbrūk tām. Selektīvi bloķējot enzīmus, ko sauc par Janus asociētajām kināzēm (JAK1 un JAK2), Jakavi samazina akūtu un hronisku “transplantāts pret saimnieku” slimības formu pazīmes un simptomus, izraisot stāvokļa uzlabošanos un transplantēto šūnu izdzīvošanu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par Jakavi iedarbību vai to, kādēļ Jums nozīmētas šīs zāles, jautājiet savam ārstam.

**2. Kas Jums jāzina pirms Jakavi lietošanas**

Precīzi ievērojiet visus Jūsu ārsta norādījumus. Tie var atšķirties no vispārīgās informācijas, kas iekļauta šajā lietošanas instrukcijā.

**Nelietojiet Jakavi šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret ruksolitinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;

- ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti (skatīt 2. punktu “Grūtniecība, barošana ar krūti un kontracepcija”).

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Jakavi lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja:

* Jums ir jebkāda infekcija. Var būt ir nepieciešams izārstēt Jūsu infekciju, pirms uzsākt Jakavi;
* Jums kādreiz ir bijusi tuberkuloze, vai Jūs esat bijis ciešā kontaktā ar kādu, kuram ir vai ir bijusi tuberkuloze. Ārsts Jums var veikt pārbaudes, lai noteiktu, vai Jums ir tuberkuloze vai jebkādas citas infekcijas;
* Jums kādreiz ir bijis B hepatīts;
* Jums ir nieru darbības traucējumi vai Jums ir vai kādreiz ir bijuši aknu darbības traucējumi, jo Jūsu ārstam var būt nepieciešams parakstīt Jums citu Jakavi devu;
* Jums kādreiz ir bijis vēzis, īpaši ādas vēzis;
* Jums ir vai kādreiz ir bijušas sirds slimības;
* Jums ir 65 gadi vai vairāk. 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem var būt paaugstināts sirdsdarbības traucējumu, tostarp sirdslēkmes, un dažu vēža veidu risks;
* Jūs smēķējat vai iepriekš esat smēķējis.

Kad tiekat ārstēts ar Jakavi, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja:

* Jums ir drudzis, drebuļi vai citi infekcijas simptomi;
* Jums ir hronisks klepus ar asins nokrāsas krēpām, drudzis, svīšana naktī un ķermeņa masas samazināšanās (šie simptomi var liecināt par tuberkulozi);
* Jums rodas kāds no minētajiem simptomiem vai kāds no Jūsu tuviniekiem novēro Jums kādu no šiem simptomiem: apjukums vai apgrūtināta domāšana, līdzsvara traucējumi vai apgrūtināta iešana, neveikla gaita, runas traucējumi, nespēks vai vājums vienā ķermeņa pusē, neskaidra redze un/vai redzes zudums. Šīs pazīmes var liecināt par nopietnu galvas smadzeņu infekciju, un Jūsu ārsts var ieteikt turpmākas pārbaudes un novērošanu;
* Jums attīstās sāpīgi ādas izsitumi ar pūslīšiem (tās ir jostas rozes pazīmes);
* Jums rodas jebkādas ādas izmaiņas. To dēļ var būt nepieciešana turpmāka novērošana, jo ir ziņots par noteiktām nemelanomas tipa ādas vēža formām;
* Jums rodas pēkšņs elpas trūkums vai apgrūtināta elpošana, sāpes krūškurvī vai sāpes muguras augšdaļā, kājas vai rokas pietūkums, kāju sāpes vai jutīgums, vai kājas vai rokas apsārtums vai krāsas maiņa, jo tās var būt pazīmes, kas liecina par asins trombiem vēnās.

**Citas zāles un Jakavi**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Jakavi lietošanas laikā Jūs nekādā gadījumā nedrīkstat sākt lietot jaunas zāles, vispirms nekonsultējoties ar ārstu, kas nozīmējis Jakavi. Tas attiecas uz recepšu un bezrecepšu zālēm, kā arī augu preparātiem un alternatīvās medicīnas līdzekļiem.

Ir īpaši svarīgi pastāstīt ārstam par zālēm, kas satur kādu no turpmāk minētajām aktīvajām vielām, jo ārstam var būt jāpielāgo nozīmētā Jakavi deva:

* dažas zāles infekciju ārstēšanai:
* zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai (piemēram, ketokonazols, itrakonazols, posakonazols, flukonazols un vorikonazols),
* antibiotiskie līdzekļi bakteriālo infekciju ārstēšanai (klaritromicīns, telitromicīns, ciprofloksacīns vai eritromicīns),
* zāles vīrusu infekciju, tai skaitā HIV infekcijas/AIDS ārstēšanai (piemēram, amprenavīrs, atazanavīrs, indinavīrs, lopinavīrs/ritonavīrs, nelfinavīrs, ritonavīrs un sahinavīrs),
* zāles C hepatīta ārstēšanai (boceprevīrs un telaprevīrs);
* zāles depresijas ārstēšanai (nefazodons);
* zāles paaugstināta asinsspiediena (hipertensijas) un spiedošas sajūtas, smaguma sajūtas vai sāpju krūškurvī (hroniskas stenokardijas ārstēšanai) (mibefradils vai diltiazēms);
* zāles, ar kurām tiek ārstēta dedzināšana aiz krūškaula (cimetidīns);
* zāles sirds slimību ārstēšanai (avasimibs);
* zāles, ko lieto pret krampjiem vai krampju lēkmēm (fenitoīns, karbamazepīns vai fenobarbitāls un citi pretepilepsijas līdzekļi);
* zāles, ko lieto tuberkulozes jeb TB ārstēšanai (rifabutīns vai rifampicīns);
* ārstniecības augu līdzekļi depresijas ārstēšanai (asinszāle (*Hypericum perforatum*)).

Konsultējieties ar ārstu, ja neesat pārliecināts, vai iepriekš minētais attiecas uz Jums.

**Grūtniecība, barošana ar krūti un kontracepcija**

*Grūtniecība*

* Ja Jūs esat grūtniec, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.
* Nelietojiet Jakavi grūtniecības laikā (skatīt 2. punktu “Nelietojiet Jakavi”).

*Barošana ar krūti*

* Jakavi lietošanas laikā nebarojiet bērnu ar krūti (skatīt 2. punktu “Nelietojiet Jakavi”). Vaicājiet padomu ārstam.

*Kontracepcija*

* Nav ieteicams lietot Jakavi sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība un kuras nelieto kontracepciju. Konsultējieties ar ārstu, kā lietot piemērotu kontracepciju, lai izvairītos no grūtniecības iestāšanās ārstēšanās ar Jakavi laikā.
* Konsultējieties ar ārstu, ja Jakavi lietošanas laikā Jums iestājas grūtniecība.

**Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Ja pēc Jakavi lietošanas Jums ir reibonis, nevadiet transportlīdzekli, nebrauciet ar velosipēdu/skrejriteni, nestrādājiet ar iekārtām vai nepiedalieties citās aktivitātēs, kur nepieciešama modrība.

**Jakavi satur propilēnglikolu**

Šīs zāles satur 150 mg propilēnglikola katrā ml iekšķīgi lietojamā šķīduma.

Ja Jūsu bērns ir jaunāks par 5 gadiem, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, it īpaši, ja bērnam tiek dotas citas zāles, kas satur propilēnglikolu vai alkoholu.

**Jakavi satur metilparahidroksibenzoātu un propilparahidroksibenzoātu**

Var izraisīt alerģiskas reakcijas (iespējams, vēlīnas).

**3. Kā lietot Jakavi**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Pirms sākat ārstēšanu ar Jakavi un ārstēšanas laikā, ārsts veiks asins analīzes, lai noteiktu labāko devu, un redzētu, kā jūs reaģējat uz ārstēšanu un vai Jakavi nav nevēlama iedarbība. Ārstam var būt jāpielāgo deva vai jāpārtrauc ārstēšana. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Jakavi un tās laikā ārsts rūpīgi pārbaudīs, vai Jums nav infekcijas pazīmes vai simptomi.

Jakavi Jums jālieto divas reizes dienā aptuveni vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Ārsts informēs Jūs par pareizo devu. Vienmēr ievērojiet ārsta sniegtos norādījumus. Jakavi var lietot kopā ar ēdienu vai bez tā. Pēc lietošanas varat padzerties ūdeni, lai nodrošinātu, ka tiek norīta visa Jakavi deva.

Jakavi lietošana Jums jāturpina tik ilgi, cik to noteicis Jūsu ārsts.

Sīkākus norādījumus par šķīduma iekšķīgai lietošanai lietošanu skatiet šīs instrukcijas beigās sadaļā “Norādījumi par lietošanu”.

Pacientiem no 6 gadu vecuma, kuri var norīt veselu tableti, ir pieejamas Jakavi tabletes.

**Ja esat lietojis Jakavi vairāk nekā noteikts**

Ja nejauši esat lietojis vairāk Jakavi nekā noteicis ārsts, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

**Ja esat aizmirsis lietot Jakavi**

Ja esat aizmirsis lietot Jakavi, vienkārši lietojiet savu nākamo devu parastajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

**4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Vairums Jakavi izraisīto blakusparādību ir vieglas vai vidēji smagas, un parasti tās izzudīs pēc dažām ārstēšanas dienām vai nedēļām.

**Dažas blakusparādības var būt nopietnas**

**Meklējiet medicīnisko palīdzību nekavējoties pirms nākamās plānotās devas lietošanas, ja novērojat šādas nopietnas blakusparādības:**

Loti bieži (var rasties līdz vienam no 10 cilvēkiem)

* Infekcijas pazīmes ar drudzi, kas saistīts ar:
* sāpēm muskuļos, ādas apsārtumu un/vai apgrūtinātu elpošanu (citomegalovīrusa infekcija);
* sāpēm urinējot (urīceļu infekcija);
* paātrinātu sirdsdarbību, apjukumu un paātrinātu elpošanu (sepse, kas ir stāvoklis, kas saistīts ar infekciju un plašu iekaisumu);
* biežas infekcijas, drudzis, drebuļi, iekaisis kakls vai čūlas mutē;
* spontāna asiņošana vai zilumi - iespējami trombocitopēnijas simptomi, ko izraisa zems trombocītu līmenis.

**Citas blakusparādības**

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

* galvassāpes;
* augsts asinsspiediens (hipertensija);
* novirzes asins analīzēs, tajā skaitā:
* paaugstināts lipāzes un/vai amilāzes līmenis;
* augsts holesterīna līmenis;
* izmainīta aknu darbība;
* paaugstināts muskuļu enzīmu līmenis (paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs);
* paaugstināts kreatinīna līmenis, kas var nozīmēt, ka Jūsu bērna nieres nedarbojas pareizi;
* zems visu trīs veidu asins šūnu skaits: sarkano asins šūnu, balto asins šūnu un trombocītu skaits (pancitopēnija);
* slikta dūša (slikta dūša);
* nogurums, vājums, bāla āda – iespējamie anēmijas simptomi, ko izraisa pazemināts sarkano asins šūnu skaits.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

* drudzis, sāpes muskuļos, sāpes vai apgrūtināta urinēšana, neskaidra redze, klepus, saaukstēšanās vai apgrūtināta elpošana - iespējami BK vīrusa infekcijas simptomi;
* ķermeņa masas palielināšanās;
* aizcietējums.

**Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](file://EU.NOVARTIS.NET/CHBS-DFS/DATA/PH/BusUnits/PH-DEV/DRA/LangServ/CP/Jakavi/Pending/Jakavi-II-068/5-PostPO/HA%20Feedback/LV/httpswww.ema.europa.eudocumentstemplate-formqrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

**5. Kā uzglabāt Jakavi**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes vai pudeles pēc “EXP”.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30ºC.

Pēc atvēršanas izlietot 60 dienu laikā.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

**6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

**Ko Jakavi satur**

* Jakavi aktīvā viela ir ruksolitinibs.
* Viens ml šķīduma iekšķīgai lietošanai satur 5 mg ruksolitiniba.
* Citas sastāvdaļas ir: propilēnglikols (E 1520) (skatīt 2. punktu), bezūdens citronskābe, metilparahidroksibenzoāts (E 218) (skatīt 2. punktu), propilparahidroksibenzoāts (E 216) (skatīt 2. punktu), sukraloze (E 955), zemeņu aromatizētājs, attīrīts ūdens.

**Jakavi ārējais izskats un iepakojums**

Jakavi 5 mg/ml iekšķīgi lietojamais šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens šķīdums, kurā var būt nelielas bezkrāsainas daļiņas vai neliels daudzums nogulšņu.

Jakavi šķīdums iekšķīgai lietošanai ir pieejams dzintara krāsas stikla pudelēs ar baltu polipropilēna bērniem neatveramu skrūvējamu vāciņu.

Iepakojums satur vienu pudeli ar 60 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai, divas 1 ml perorālās šļirces un vienu iespiežamu pudeles adapteri.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Īrija

**Ražotājs**

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Spānija

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

90429 Nuremberg

Vācija

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nürnberg

Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 | **Lietuva**  SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  Tel: +370 5 269 16 50 |
| **България**  Novartis Bulgaria EOOD  Тел.: +359 2 489 98 28 | **Luxembourg/Luxemburg**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 |
| **Česká republika**  Novartis s.r.o.  Tel: +420 225 775 111 | **Magyarország**  Novartis Hungária Kft.  Tel.: +36 1 457 65 00 |
| **Danmark**  Novartis Healthcare A/S  Tlf.: +45 39 16 84 00 | **Malta**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +356 2122 2872 |
| **Deutschland**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +49 911 273 0 | **Nederland**  Novartis Pharma B.V.  Tel: +31 88 04 52 111 |
| **Eesti**  SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  Tel: +372 66 30 810 | **Norge**  Novartis Norge AS  Tlf: +47 23 05 20 00 |
| **Ελλάδα**  Novartis (Hellas) A.E.B.E.  Τηλ: +30 210 281 17 12 | **Österreich**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +43 1 86 6570 |
| **España**  Novartis Farmacéutica, S.A.  Tel: +34 93 306 42 00 | **Polska**  Novartis Poland Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 375 4888 |
| **France**  Novartis Pharma S.A.S.  Tél: +33 1 55 47 66 00 | **Portugal**  Novartis Farma ‑ Produtos Farmacêuticos, S.A.  Tel: +351 21 000 8600 |
| **Hrvatska**  Novartis Hrvatska d.o.o.  Tel. +385 1 6274 220 | **România**  Novartis Pharma Services Romania SRL  Tel: +40 21 31299 01 |
| **Ireland**  Novartis Ireland Limited  Tel: +353 1 260 12 55 | **Slovenija**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +386 1 300 75 50 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  Novartis Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 5542 5439 |
| **Italia**  Novartis Farma S.p.A.  Tel: +39 02 96 54 1 | **Suomi/Finland**  Novartis Finland Oy  Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200 |
| **Κύπρος**  Novartis Pharma Services Inc.  Τηλ: +357 22 690 690 | **Sverige**  Novartis Sverige AB  Tel: +46 8 732 32 00 |
| **Latvija**  SIA Novartis Baltics  Tel: +371 67 887 070 |  |

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras tīmekļa vietnē<https://www.ema.europa.eu>.

**Norādījumi par lietošanu**

**Jakavi 5 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai**

Pirms Jakavi lietošanas uzmanīgi izlasiet šos “Norādījumus par lietošanu”. Veselības aprūpes sniedzējam jāparāda, kā pareizi izmērīt un ievadīt Jakavi devu. Ja Jums ir kādi jautājumi par Jakavi lietošanu, konsultējieties ar veselības aprūpes sniedzēju.

|  |  |
| --- | --- |
| Jūsu Jakavi iepakojumā jābūt: | A diagram of a syringe  Description automatically generated  Uzgalis  Devas marķējumi  Melns aizturis  Cilindrs  2 atkārtoti lietojamas perorālās šļirces (1 ml ar 0,1 ml iedaļām)  1 pudeles adapteris  1 pudele ar Jakavi šķīdumu iekšķīgai lietošanai  Virzulis |
| **SVARĪGA INFORMĀCIJA** | |
| * Veselības aprūpes speciālistam jāizvērtē, vai pacients spēj zāles lietot patstāvīgi vai ir nepieciešama aprūpētāja palīdzība. * **Nelietojiet** Jakavi šķīdumu iekšķīgai lietošanai, ja iepakojums ir bojāts vai derīguma termiņš ir beidzies. * **Nelietojiet** šļirci, ja tā ir bojāta vai devas marķējuma skala ir izbalējusi. * Katrai jaunai Jakavi šķīduma iekšķīgai lietošanai pudelei **vienmēr** izmantojiet jaunu šļirci iekšķīgai lietošanai * Ja Jakavi šķīdums iekšķīgai lietošanai nokļūst uz ādas, nekavējoties labi nomazgājiet šo vietu ar ziepēm un ūdeni. * Ja Jakavi šķīdums iekšķīgai lietošanai nokļūst acīs, nekavējoties labi izskalojiet acis ar vēsu ūdeni. | |

|  |  |
| --- | --- |
| **Lietošana** | |
| 1.Pirms Jakavi šķīduma iekšķīgai lietošanai devas nomērīšanas un ievadīšanas **vienmēr** nomazgājiet un nosusiniet rokas, lai izvairītos no iespējamā piesārņojuma.  Ja Jakavi šķīdums iekšķīgai lietošanai nokļūst uz ādas, nekavējoties labi nomazgājiet šo vietu ar ziepēm un ūdeni.  Ja Jakavi šķīdums iekšķīgai lietošanai nokļūst acīs, nekavējoties labi izskalojiet acis ar vēsu ūdeni. | |
| 2. Pārbaudiet, vai pudeles aizzīmogojums ir neskarts, un pārbaudiet derīguma termiņu uz pudeles etiķetes.  **Nelietojiet** Jakavi šķīdumu iekšķīgai lietošanai, ja aizzīmogojums ir bojāts vai derīguma termiņš ir beidzies. | |
| 3. Pirms atvēršanas pudeli sakratiet.  Noņemiet bērniem neatveramo vāciņu, nospiežot uz leju un pagriežot to bultiņas virzienā (pretēji pulksteņrādītāja virzienam).  Uzrakstiet pirmās atvēršanas datumu uz pudeles etiķetes. | A hand holding a bottle of liquid  Description automatically generated |
| 4. Novietojiet pudeli uz līdzenas virsmas un stingri turiet to rokās. Ar otru roku ievietojiet adapteri pudelē, izmantojot īkšķi vai plaukstu.  **Svarīgi:** adaptera ievietošana var prasīt lielu spēku. Stingri nospiediet, līdz tas ir pilnībā ievietots. Adapterim jābūt pilnībā vienā līmenī ar pudeli, un Jums nevajadzētu redzēt nekādus izciļņus. | A hand opening a bottle  Description automatically generated  A close-up of two brown bottles  Description automatically generated |
| 5. Nospiediet šļirces virzuli, lai atbrīvotos no visa šļirces iekšpusē esošā gaisa. | |
| 6. Ievietojiet šļirces galu pudeles adaptera atverē.  Nospiediet uz leju, lai pārliecinātos, ka šļirce ir droši piestiprināta. |  |
| 7. Uzmanīgi apgrieziet pudeli otrādi un velciet virzuli uz leju, līdz melnā aiztura augšdaļa sakrīt ar Jums norādīto devu uz šļirces cilindra.  **Piezīme:** nelieli gaisa burbulīši ir pieļaujami. | A hand holding a syringe  Description automatically generated |
| 8. Turpiniet turēt šļirci vietā un uzmanīgi apgrieziet pudeli atpakaļ vertikāli.  Izņemiet šļirci no pudeles, uzmanīgi velkot to taisni uz augšu. | A hand holding a syringe and a bottle  Description automatically generated |
| 9. Vēlreiz pārbaudiet, vai melnā aiztura augšdaļa rāda uz Jums norādīto devu.  Ja tā nav, atkārtojiet nomērīšanas darbības vēlreiz. | A close-up of a thermometer  Description automatically generated |
| 10. Pārliecinieties, vai bērns **sēž taisni vai stāv**.  Ievietojiet šļirces galu mutē tā, lai gals pieskartos jebkura vaiga iekšpusei.  Lēnām spiediet virzuli līdz galam, lai ievadītu parakstīto Jakavi šķīduma iekšķīgai lietošanai devu.  **BRĪDINĀJUMS:** ievadīšana rīklē vai virzuļa spiešana pārāk ātri var izraisīt aizrīšanos. | A black and white drawing of a hand holding a pen  Description automatically generated |
| 11. Pārbaudiet, vai šļircē nav palicis Jakavi šķīdums iekšķīgai lietošanai. Ja šļircē ir palicis Jakavi šķīdums iekšķīgai lietošanai, ievadiet to.  Pēc ievadīšanas bērnam var dot padzerties ūdeni, lai nodrošinātu visas Jakavi šķīduma iekšķīgai lietošanai devas norīšanu.  **Piezīme:** ja parakstītajai devai šļirce jāizmanto divas reizes, atkārtojiet ievadīšanas darbības, līdz ir ievadīta parakstītā deva. | |
| 12. **Neizņemiet** pudeles adapteri.  Uzlieciet bērnu aizsardzībai paredzēto vāciņu atpakaļ uz pudeles un pagrieziet to pulksteņrādītāja kustības virzienā, lai to aizvērtu.  Pārliecinieties, vai vāciņš ir droši piestiprināts pie pudeles. | |

|  |
| --- |
| **Šļirces tīrīšana** |
| Piezīme: iekšķīgai lietošanai paredzēto šļirci turiet atsevišķi no citiem virtuves priekšmetiem, lai to uzturētu tīru. |
| 1. Piepildiet glāzi ar siltu ūdeni. |
| 2. Ievietojiet šļirci glāzē ar siltu ūdeni.  Pavelciet uz augšu un pēc tam nospiediet virzuli uz leju, lai 4 līdz 5 reizes ievilktu un izvilktu ūdeni no šļirces. |
| 3. Izņemiet virzuli no cilindra.  Glāzi, šļirces virzuli un cilindru noskalojiet zem silta krāna ūdens. |
| 4. Pirms nākamās lietošanas atstājiet virzuli un cilindru uz sausas virsmas, lai tie nožūtu.  **Vienmēr** glabājiet šļirci bērniem nepieejamā vietā. |

|  |
| --- |
| **Ievadīšana, izmantojot barošanas caurulīti** |
| * Pirms Jakavi šķīduma iekšķīgai lietošanai ievadīšanas caur barošanas caurulīti **vienmēr** konsultējieties ar veselības aprūpes speciālistu. Veselības aprūpes speciālistam ir jāparāda, kā lietot Jakavi šķīdumu iekšķīgai lietošanai caur barošanas caurulīti. * Jakavi šķīdumu iekšķīgai lietošanai var ievadīt caur nazogastrālās (NG) vai kuņģa (G) barošanas caurulīti, kuras izmērs ir ***French 4*** (vai lielāks) un **garums nepārsniedz 125 cm**. * Jums var būt nepieciešams ENFIT adapteris (nav iekļauts iepakojumā), lai pievienotu 1 ml šļirci pie barošanas caurulītes. * Izskalojiet barošanas caurulīti saskaņā ar ražotāja norādījumiem tieši pirms un pēc Jakavi perorālā šķīduma ievadīšanas. |