

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 iespaidumu „NVR” vienā pusē un „L5” otrā pusē.

Jakavi 10 mg tabletes

Apaļas, baltas vai gandrīz baltas tabletes, aptuveni 9,3 mm diametrā ar iespaidumu „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 iespaidumu „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 iespaidumu „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)

Jakavi paredzēts pacientiem no 12 gadu vecuma un pieaugušajiem ar akūtu ”transplantāts pret saimnieku” slimību vai 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 leukocītu formula.

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

Devas

Sākusdeva

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

1. tabula Sākusdeva mielofibrozes gadījumā

Trombocītu skaits	Sākusdeva
Lielāks par 200 000/mm ³	20 mg iekšķīgi divas reizes dienā
100 000 līdz 200 000/mm ³	15 mg iekšķīgi divas reizes dienā
75 000 līdz mazāk par 100 000/mm ³	10 mg iekšķīgi divas reizes dienā
50 000 līdz mazāk par 75 000/mm ³	5 mg iekšķīgi divas reizes dienā

Ieteicamā Jakavi sākuma deva īstās policitēmijas (ĪP) gadījumā ir 10 mg iekšķīgi divas reizes dienā.

Ieteicamā Jakavi sākuma deva akūtas un hroniskas ”transplantāts pret saimnieku” slimības (GvHD) gadījumā ir 10 mg iekšķīgi divas reizes dienā. Jakavi var pievienot ilgstoši lietotiem kortikosteroīdiem un/vai kalcineīna inhibitoriem (KNI).

Devas pielāgošana

Devas var tītēt, 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 $<50\,000/\text{mm}^3$ vai ja absolūtais neitrofilo leikocītu skaits ir $<500/\text{mm}^3$, ārstēšana jāpārtrauc. ĪP gadījumā terapija jāpārtrauc arī tad, kad hemoglobīna līmenis ir $<8\text{ g/dl}$. 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 2. tabulā, jāapsver devas samazināšana.

2. 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 $<125\,000/\text{mm}^3$	20 mg divas reizes dienā	15 mg divas reizes dienā	Bez izmaiņām	Bez izmaiņām	Bez izmaiņām
75 000 līdz $<100\,000/\text{mm}^3$	10 mg divas reizes dienā	10 mg divas reizes dienā	10 mg divas reizes dienā	Bez izmaiņām	Bez izmaiņām
50 000 līdz $<75\,000/\text{mm}^3$	5 mg divas reizes dienā	5 mg divas reizes dienā	5 mg divas reizes dienā	5 mg divas reizes dienā	Bez izmaiņām
Mazāk par $50\,000/\text{mm}^3$	Nogaidīt	Nogaidīt	Nogaidīt	Nogaidīt	Nogaidīt

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

"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. Sīkāk ieteikumi par devām ir sniegti 3. tabulā.

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

Laboratorijas rādītājs	Ieteicamā deva
Trombocītu skaits <20 000/mm ³	Samazināt Jakavi devu par vienu līmeni. Ja trombocītu skaits ≥20 000/mm ³ septiņu dienu laikā, devu var palielināt līdz sākotnējam devas līmenim; pretējā gadījumā turpināt lietot samazināto devu.
Trombocītu skaits <15 000/mm ³	Pārtraukt Jakavi līdz trombocītu skaits ≥20 000/mm ³ , tad atsākt ar vienu līmeni zemāku devu.
Absolūtais neitrofilu skaits (ANC – <i>absolute neutrophil count</i>) ≥500/mm ³ līdz <750/mm ³	Samazināt Jakavi devu par vienu līmeni. Atsākt lietot sākotnējā devas līmenī, ja ANC >1 000/mm ³ .
Absolūtais neitrofilu skaits <500/mm ³	Pārtraukt Jakavi līdz brīdim, kad ANC ir >500/mm ³ , tad atsākt lietošanu ar vienu līmeni zemāku devu. Ja ANC >1 000/mm ³ , 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 4.5. apakšpunktu). Jāizvairās no vienlaicīgas ruksolitiniba un flukonazola, kura devas pārsniedz 200 mg dienā, lietošanas.

Lietojot spēcīgu 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.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

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

Pacientiem ar MF un smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss <30 ml/min) ieteicamā sākuma deva, kas noteikta, pamatojoties uz trombocītu skaitu, jāsamazina par aptuveni 50% un jālieto divas reizes dienā. ĪP un GvHD pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ieteicamā sākuma deva ir 5 mg divas reizes dienā. Ruksolitiniba lietošanas laikā pacienti rūpīgi jākontrolē attiecībā uz zāļu lietošanas drošumu un efektivitāti.

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 15-20 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. 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 asinsaina ir nostabilizējusies, pēc klīniskām indikācijām. 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.

Gados vecāki pacienti (no 65 gadu vecuma)

Gados vecākiem pacientiem devas papildu pielāgošana nav ieteicama.

Pediātriskā 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).

Pediātriskiem pacientiem (12 gadus veciem un vecākiem) ar GvHD Jakavi drošumu un efektivitāti apstiprina pierādījumi no randomizētiem 3. fāzes pētījumiem REACH2 un REACH3. Jakavi deva bērniem ar GvHD vecumā no 12 gadiem ir tāda pati kā pieaugušajiem. Jakavi drošums un efektivitāte pacientiem, kas jaunāki par 12 gadiem, nav noteikta.

Ārstēšanas pārtraukšana

MF un ĪP ārstēšanu var turpināt tik ilgi, kamēr saglabājas pozitīva ieguvuma – riska 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 ruksolitīniba 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 pārlišana. 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 hidroksiuurīnvielu 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 (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).

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 (kontroles biežumu skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktā).

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. Pacienti 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

Jakavi satur laktozi. 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, mibefradīls, nefazodons, nelfinavīrs, posakonazols, sahinavīrs, telaprevīrs, telitromicīns un vorikonazols)

Veseliem indivīdiem pēc ruksolitiniba (10 mg vienreizēja deva) un spēcīga CYP3A4 inhibitora ketokonazola vienlaicīgas lietošanas ruksolitiniba C_{max} 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 ruksolitinību 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 jāititrē, 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 flukonazola vienlaicīgas lietošanas ruksolitiniba C_{max} 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 ruksolitinību (viena 50 mg deva) pēc spēcīga CYP3A4 induktora rifampicīna lietošanas (10 dienas 600 mg deva dienā), ruksolitinība AUC bija par 70% mazāks nekā pēc ruksolitinība monoterapijas. Aktīvo ruksolitinība metabolītu iedarbība bija nemainīga. Kopumā ruksolitinība farmakodinamiskā aktivitāte bija līdzīga, kas liecina, ka CYP3A4 indukcija minimāli ietekmēja farmakodinamiku. Taču tas var būt saistīts ar lielu ruksolitinība devu kā rezultātā farmakodinamiskā iedarbība ir tuva E_{max} . Iespējams, ka individuāliem pacientiem ir nepieciešama ruksolitinība devas palielināšana, ja tiek uzsākta ārstēšana ar spēcīgiem enzīmu induktoriem.

Cita mijiedarbība, kas jāņem vērā un kas ietekmē ruksolitinību

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

Veseliem indivīdiem, lietojot ruksolitinību (10 mg vienreizējas devas veidā) vienlaicīgi ar eritromicīnu 500 mg divas reizes dienā četras dienas, ruksolitinība C_{max} un AUC salīdzinājumā ar ruksolitinība monoterapiju palielinājās par attiecīgi 8% un 27%.

Ja ruksolitinību 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 citopēniju.

Ruksolitinība ietekme uz citām zālēm

Ar P-glikoproteīnu vai citām transporta sistēmām transportētās vielas

Ruksolitinībs var inhibēt P-glikoproteīnu un krūts vēža rezistences proteīnu (BCRP) zarnās. Rezultātā var palielināties šo transportieru, piemēram, dabīgātrāna 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 ruksolitinībs neinhībē iekšķīgi lietota CYP3A4 substrāta midazolāma metabolismu. Tādējādi nav sagaidāma palielināta CYP3A4 substrātu ietekme, tos kombinējot ar ruksolitinību. Cita pētījuma rezultāti ar veseliem indivīdiem liecināja, ka ruksolitinībs neietekmē etinilestradiolu un levonorgestrelu saturošu perorālo kontracepcijas līdzekļu farmakokinētiku. Tādējādi nav sagaidāms, ka vienlaicīga ruksolitinība 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 ruksolitinībs 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

Kopumā visbiežāk ziņotās zāļu nevēlamās blakusparādības bija trombocitopēnija, anēmija un neitropēnija.

Hematoloģiskās laboratoriskās novirzes, kas identificētas kā zāļu nevēlamās blakusparādības, bija trombocitopēnija (85,2%), anēmija (75,0%) un neitropēnija (65,1%). Par 3. pakāpes anēmiju ziņots 47,7% pacientu (4. pakāpe nav piemērojama saskaņā ar *CTCAE v4.03*). Par 3. un 4. pakāpes trombocitopēniju ziņots attiecīgi 31,3% un 47,7% pacientu.

Trīs visbiežākās nehematoloģiskās zāļu nevēlamās blakusparādības bija citomegalovīrusa (CMV) infekcija (32,3%), sepse (25,4%) un urīnceļu infekcijas (17,9%).

Trīs visbiežākās nehematoloģiskās laboratoriskās novirzes, kas tika identificētas kā zāļu nevēlamās blakusparādības, bija paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis (54,9%), paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis (52,3%) un hiperholesterinēmija (49,2%). Lielākā daļa bija 1. un 2. pakāpes.

Terapijas pārtraukšana nevēlamu blakusparādību dēļ neatkarīgi no cēloņsakarības tika novērota 29,4% pacientu.

Hroniska GvHD

Kopumā visbiežāk ziņotās zāļu nevēlamās blakusparādības bija anēmija, hiperholesterinēmija un paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis.

Hematoloģiskās laboratoriskās novirzes, kas identificētas kā zāļu nevēlamās blakusparādības, bija anēmija (68,6%), trombocitopēnija (34,4%) un neitropēnija (36,2%). Par 3. pakāpes anēmiju ziņots 14,8% pacientu (4. pakāpe nav piemērojama saskaņā ar *CTCAE v4.03*). Par 3. un 4. pakāpes neitropēniju ziņots attiecīgi 9,5% un 6,7% pacientu.

Trīs visbiežākās nehematoloģiskās zāļu blakusparādības bija hipertensija (15,0%), galvassāpes (10,2%) un urīnceļu infekcijas (9,3%).

Trīs visbiežākās nehematoloģiskās laboratoriskās novirzes, kas identificētas kā zāļu nevēlamās blakusparādības, bija hiperholesterinēmija (52,3%), paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis (52,2%) un paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis (43,1%). Lielākā daļa bija 1. un 2. pakāpes.

Terapijas pārtraukšana nevēlamu blakusparādību dēļ neatkarīgi no cēloņsakarības tika novērota 18,1% pacientu.

Tabulā iekļauts klīnisko pētījumu laikā novēroto blakusparādību saraksts

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 ruksolitinību (n=301), un pacientiem, kuri ruksolitinību 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 ruksolitinību (n=184), un pacientiem, kuri ruksolitinību 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, iekļaujot datus par pacientiem, 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).

Jakavi drošums hroniskas GvHD pacientiem tika novērtēts 3. fāzes pētījumā REACH3, iekļaujot datus par pacientiem, 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).

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 (4. tabula) un akūtai un hroniskai HvHD (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 definēta, izmantojot šādus apzīmējumus: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$) un ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

4. 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 infekcijas ^d	Ļoti bieži	Ļoti bieži
<i>Herpes zoster</i> ^d	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Pneimonija	Ļoti bieži	Bieži
Sepse	Bieži	Retāk
Tuberkuloze	Retāk	Nav zināmi ^e
HBV reaktivācija	Nav zināmi ^e	Retāk
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi^{a, d}		
Anēmija ^a	-	-
4. pakāpes pēc CTCAE ^c (< 6,5 g/dl)	Ļoti bieži	Retāk
3. pakāpes pēc CTCAE ^c (< 8,0–6,5 g/dl)	Ļoti bieži	Bieži
Jebkuras pakāpes pēc CTCAE ^c	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Trombocitopēnija ^a		
4. pakāpes pēc CTCAE ^c (< 25 000 šūnu/mm ³)	Bieži	Retāk
3. pakāpes pēc CTCAE ^c (50 000–25 000 šūnu/mm ³)	Ļoti bieži	Bieži
Jebkuras pakāpes pēc CTCAE ^c	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Neitropēnija ^a		
4. pakāpes pēc CTCAE ^c (< 500 šūnu/mm ³)	Bieži	Retāk
3. pakāpes pēc CTCAE ^c (< 1 000–500 šūnu/mm ³)	Bieži	Retāk
Jebkuras pakāpes pēc CTCAE ^c	Ļoti bieži	Bieži
Pancitopēnija ^{a, 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		
Hiperholesterinēmija ^a (jebkura pakāpe pēc CTCAE ^c)	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Hipertrigliceridēmija ^a (jebkura pakāpe pēc CTCAE ^c)	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 CTCAE ^c)	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Aizcietējums	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Meteorisms	Bieži	-
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi		
Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis ^a		
3. pakāpes pēc CTCAE ^c (> 5–20 x NAR)	Bieži	Bieži
Jebkuras pakāpes pēc CTCAE ^c	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis ^a		
Jebkuras pakāpes pēc CTCAE ^c	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 <100x10 ⁹ /l un neitrofilo leukocītu skaits <1,5x10 ⁹ /l (vai zems 2. pakāpes balto asins šūnu skaits, ja nav zināms neitrofilo leukocītu 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 Šis NBP ir iztīrītas tekstā. ^e NBP 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).

5. tabula GvHD 3. fāzes pētījumā ziņoto, ar zālēm saistīto nevēlamo blakusparādību sastopamības biežuma grupas

	Akūta GvHD (REACH2)	Hroniska GvHD (REACH3)
Nevēlamās blakusparādības	Sastopamības biežuma grupa	Sastopamības biežuma grupa
Infekcijas un infestācijas		
CMV infekcijas	Ļoti bieži	Bieži
≥3. pakāpes pēc CTCAE ³	Ļoti bieži	Bieži
Sepse	Ļoti bieži	-
≥3. pakāpes pēc CTCAE	Ļoti bieži	-
Urīnceļu infekcijas	Ļoti bieži	Bieži
≥3. pakāpes pēc CTCAE	Bieži	Bieži
BK vīrusa infekcijas	-	Bieži
≥3. pakāpes pēc CTCAE	-	Retāk
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		
Trombocitopēnija ¹	Ļoti bieži	Ļoti bieži
3. pakāpes pēc CTCAE	Ļoti bieži	Bieži
4. pakāpes pēc CTCAE	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Anēmija ¹	Ļoti bieži	Ļoti bieži
3. pakāpes pēc CTCAE	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Neitropēnija ¹	Ļoti bieži	Ļoti bieži
3. pakāpes pēc CTCAE	Ļoti bieži	Bieži
4. pakāpes pēc CTCAE	Ļoti bieži	Bieži
Pancitopēnija ^{1,2}	Ļoti bieži	-
Vielmaiņas un uztures traucējumi		
Hiperholesterinēmija ¹	Ļoti bieži	Ļoti bieži
3. pakāpes pēc CTCAE	Bieži	Bieži
4. pakāpes pēc CTCAE	Bieži	Retāk
Ķermeņa masas palielināšanās	-	Bieži
≥3. pakāpes pēc CTCAE	-	N/A ⁵
Nervu sistēmas traucējumi		
Galvassāpes	Bieži	Ļoti bieži
≥3. pakāpes pēc CTCAE	Retāk	Bieži
Asinsvadu sistēmas traucējumi		
Hipertensija	Ļoti bieži	Ļoti bieži
≥3. pakāpes pēc CTCAE	Bieži	Bieži
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi		
Paaugstināts lipāzes līmenis ¹	-	Ļoti bieži
3. pakāpes pēc CTCAE	-	Bieži
4. pakāpes pēc CTCAE	-	Retāk
Paaugstināts amilāzes līmenis ¹	-	Ļoti bieži
3. pakāpes pēc CTCAE	-	Bieži
4. pakāpes pēc CTCAE	-	Bieži
Slikta dūša	Ļoti bieži	-
≥3. pakāpes pēc CTCAE	Retāk	-
Aizcietējums	-	Bieži
≥3. pakāpes pēc CTCAE	-	N/A ⁵

Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi		
Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis ¹	Ļoti bieži	Ļoti bieži
3. pakāpes pēc CTCAE	Ļoti bieži	Bieži
4. pakāpes pēc CTCAE	Bieži	Retāk
Paaugstināts aspartātamīnotransferāzes līmenis ¹	Ļoti bieži	Ļoti bieži
3. pakāpes pēc CTCAE	Bieži	Bieži
4. pakāpes pēc CTCAE	N/A ⁵	Retāk
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		
Paaugstināts kreatīnīnāzes līmenis asinīs ¹	-	Ļoti bieži
3. pakāpes pēc CTCAE	-	Bieži
4. pakāpes pēc CTCAE	-	Bieži
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		
Paaugstināts kreatīnīna līmenis asinīs ¹	-	Ļoti bieži
3. pakāpes pēc CTCAE	-	Bieži
4. pakāpes pēc CTCAE	-	N/A ⁵
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 10 ⁹ /l un neitrofilo leukocītu skaits <1,5 x 10 ⁹ /l (vai zems 2. pakāpes balto asins šūnu skaits, ja nav zināms neitrofilo leukocītu skaits) vienlaikus vienā laboratorijas novērtējumā.	
³	CTCAE 4.03 versija.	
⁴	≥3. pakāpes sepse ietver 20 (10%) 5. pakāpes notikumus.	
⁵	Nav piemērojams: gadījumi nav ziņoti.	

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 ruksolitīnību, 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 un hroniskas GvHD 3. fāzes pētījumos par CTCAE 3. pakāpes anēmiju tika ziņots attiecīgi 47,7% un 14,8% 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 ruksolitīnību, un 4,0% pacientu, kuri saņēma kontroles shēmas. Trombocitopēnijas dēļ terapija tika pārtraukta 0,7% pacientu, kuri saņēma ruksolitīnību, un 0,9% pacientu, kuri saņēma kontroles shēmas. Pacientiem, kuriem pirms ruksolitīnība 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 3. un 4. pakāpes trombocitopēnija tika novērota attiecīgi 31,3% un 47,7% pacientu. Hroniskas GvHD 3. fāzes pētījumā 3. un 4. pakāpes trombocitopēnija bija retāk (5,9% un 10,7%) nekā akūtas GvHD gadījumā.

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 ruksolitīnību salīdzinājumā ar 7%, kuri saņēma atsauces zāles. Ruksolitīnība grupā vienam pacientam attīstījās 4. pakāpes neitropēnija pēc CTCAE. Pacientu, kuri ārstēti ar ruksolitīnību, pagarinātās novērošanas laikā 2 pacienti ziņoja par 4. pakāpes neitropēniju pēc CTCAE.

Akūtas GvHD 3. fāzes pētījumā 3. un 4. pakāpes neitropēnija tika novērota attiecīgi 17,9% un 20,6% pacientu. Hroniskas GvHD 3. fāzes pētījumā 3. un 4. pakāpes neitropēnija bija retāk (9,5% un 6,7%) nekā akūta 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 ruksolitīnību, un 23,2% pacientu, kuri saņēma atsauces zāles (placebo vai labāko pieejamo terapiju). Pacientiem, kuri tika ārstēti ar ruksolitīnību vai atsauces zālēm, 3.-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 ruksolitīnību, nekā pacientiem, kuri saņēma atsauces zāles (21,3%, salīdzinot ar 11,6%). Par intrakraniālo asiņošanu tika ziņots 1% pacientu, kas ārstēti ar ruksolitīnību, un 0,9%, kas ārstēti ar atsauces zālēm. Par kuņģa-zarnu trakta asiņošanu tika ziņots 5,0% pacientu, kas ārstēti ar ruksolitīnību, 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 ruksolitīnību, 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 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.

3. fāzes hroniskas GvHD pētījuma 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%). Nevienā ārstēšanas grupā 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. Nevienam ruksolitiniba grupas pacientam 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%). Sepsis novēroja 0,6% pacientu. Nevienam pacientam neziņoja par tuberkulozi ilgtermiņa uzraudzības laikā.

3. fāzes akūtas GvHD pētījuma *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 reti 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.

3. fāzes hroniskas GvHD pētījuma *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.

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 *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.

3. fāzes hroniskas GvHD pētījuma *salīdzinošajā periodā* par jaunām vai pasliktinātām lipāzes vērtībām tika ziņots 32,1% pacientu ruksolitiniba grupā, salīdzinot ar 23,5% BAT grupā; attiecīgi 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.

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 0-2 mmHg ar ruksolitinibu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar 2-5 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 saņēmumu pacientu grupā.

Pediatrikie pacienti

Drošumu kopumā analizēja 20 pacientiem vecumā no 12 līdz <18 gadiem ar GvHD: 9 pacientiem (5 ruksolitiniba grupā un 4 BAT grupā) pētījumā REACH2 un 11 pacientiem (4 ruksolitiniba grupā un 7 BAT grupā) pētījumā REACH3. Pamatojoties uz līdzīgo iedarbību, kas novērota pusaudžiem un pieaugušajiem, ruksolitiniba drošums ieteicamajā devā 10 mg divas reizes dienā ir līdzīgs, vērtējot pēc blakusparādību biežuma un smaguma pakāpes.

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 18-65 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 jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) 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 leukopēniju, 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 IK_{50} 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 ($IK_{50} = 80\text{-}320$ nmol).

JAK-STAT signālceļiem ir nozīme vairāku GvHD patoģenēzei svarīgu imūnsūnu 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, *TNFa*, *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 $\leq 100\,000/\text{mm}^3$ 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 $\geq 50\,000$ un $< 100\,000/\text{mm}^3$.

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 $\geq 35\%$, nosakot ar magnētiskās rezonanses izmeklēšanu (MRI) vai datortomogrāfiju (DT).

Sekundārie mērķa kritēriji bija laiks, cik ilgi saglabājās liesas apjoma samazinājums par $\geq 35\%$ salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, pacientu daļa, kuriem pēc 24 nedēļām salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli par $\geq 50\%$ 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 ruksolitīniba un vislabākās pieejamās terapijas grupās. Labākās pieejamās terapijas grupā 47% pacientu saņēma hidroksiuurīnvielas atvasinājumus, bet 16% pacientu saņēma glikokortikoidus. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija pacientu daļa, kuriem pēc 48 nedēļām liesas apjoms salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli bija samazinājies par $\geq 35\%$ (nosakot ar MRA vai DT).

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

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

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

	<i>COMFORT-I</i>		<i>COMFORT-II</i>	
	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 $\geq 35\%$, 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 $\geq 35\%$ (6. tabula). Šī samazināšanās nebija atkarīga ne no esošas vai neesošas *JAK2V617F* mutācijas (7. tabula), ne slimības apakštipa (primāra MF, primāra MF pēc ĪP vai MF pēc esenciālas trombocitēmijas).

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

	<i>COMFORT-I</i>				<i>COMFORT-II</i>			
	Jakavi		Placebo		Jakavi		Labākā pieejamā terapija	
<i>JAK</i> 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 $\geq 35\%$, 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 $\geq 35\%$) 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 $\geq 50\%$ (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).

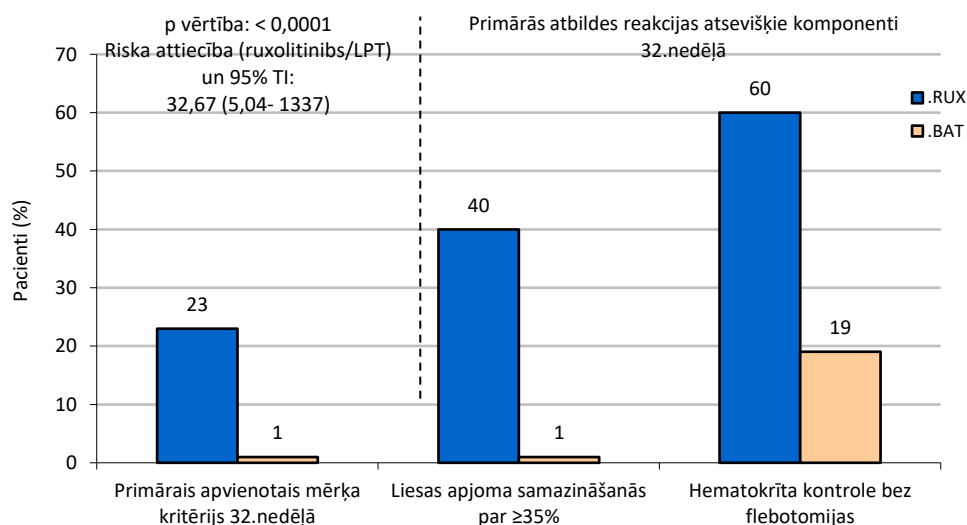
Sākotnējie demogrāfiskie rādītāji un slimības raksturojums abās terapijas grupās bija līdzīgi. Pacientu vecuma mediāna bija 60 gadi (diapazons 33–90 gadi). Ruksolitiniba grupas pacientiem ĪP diagnozes noteikšanas laika mediāna bija 8,2 gadi, un viņi vidēji aptuveni trīs gadus jau bija saņēmuši hidroksiurīnvielas 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 $\geq 35\%$. 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 $\geq 35\%$ 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 ruxsolitinibu ārstēto pacientu sasniedza attiecīgi TSS-14 un TSS-5 vērtējumpunktu skaita samazināšanos par $\geq 50\%$ 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 ruxsolitinibu ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 19% BAT saņemušo pacientu ziņoja par stāvokļa uzlabošanos jau četras nedēļas pēc ārstēšanas sākuma. Ārstēšanas ieguvuma uztveres novērtējums 32. nedēļā arī bija augstāks ar ruxsolitinibu 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 8. tabulu).

8. 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 $\geq 35\%$ 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 palpējamās 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 ruksolitinību pievienoja ilgstošai kortikosteroīdu un/vai kalcineirīna inhibitoru (CNI), piemēram, ciklosporīna vai takrolīma, 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 CNI. Papildus kortikosteroīdiem un CNI 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 ruksolitinība lietošanu pēc 28. dienas, ja viņi atbilda šādiem kritērijiem:

- 28. dienā nerasniedza 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 nesasniedzšana 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+CNI (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 9. tabulā.

9. 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 (datu apkopošanas datums: 2019. gada 25. jūlijs). 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 mofetilū (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 CNI, 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 CNI. Papildus kortikosteroīdiem un CNI 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 7. cikla 1. 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 7. cikla 1. 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 + CNI (41% pacientu Jakavi grupā un 42% BAT grupā).

Primārais mērķa kritērijs bija ORR 7. cikla 1. 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 atkārtošana 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 10. tabulā.

No pacientiem bez atbildes reakcijas 7. cikla 1. dienā Jakavi un BAT grupās slimība progresēja attiecīgi 2,4% un 12,8%.

10. tabula Kopējais atbildes reakcijas rādītājs REACH3 pētījuma 7. cikla 1. 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 pediatrikās populācijas apakšgrupās MF un ĪP ārstēšanai. Pediatrikiem pacientiem (no 12 gadu vecuma) ar GvHD Jakavi drošumu un efektivitāti apstiprina pierādījumi no randomizētiem 3. fāzes pētījumiem REACH2 un REACH3 (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā). REACH2 pētījumā atbildes reakcijas tika novērotas 28. dienā 4/5 pusaudžu vecuma pacientu ar akūtu GvHD (3 bija CR un 1 PR) ruksolitiniba grupā un 3/4 pusaudžu vecuma pacientu (3 bija CR) BAT grupā. REACH3 pētījumā atbildes reakcijas tika novērotas 7. cikla 1. dienā 3/4 pusaudžu pacientiem ar hronisku GvHD (visiem bija PR) ruksolitiniba grupā un 2/8 pusaudžu pacientiem (abiem bija PR) BAT grupā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Saskaņā ar biofarmaceutisko 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 (C_{max}) 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, $\geq 95\%$ ruksolitiniba metabolītu veidojas pēc pirmās kārtas biotransformācijas. Ja vienreizējās devas bija 5-200 mg robežās, ruksolitiniba vidējā C_{max} 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 C_{max} , bet AUC praktiski nemainījās (tas palielinājās par 4%).

Izkliede

Vidējais izklijes tilpums līdzsvara koncentrācijā MF un ĪP pacientiem ir aptuveni 75 litri. 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* pētījumu rezultātiem, 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

Ruksolitiniba eliminācija galvenokārt notiek ar metabolisma starpniecību. Ruksolitiniba vidējais eliminācijas pusperiods ir aptuveni trīs stundas. Pēc vienreizējas perorālas, ar ^{14}C iezīmēta ruksolitiniba devas veselīgiem 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 proporcionālitate devai.

Īpašas pacientu grupas

Kermeņa virsmas laukuma, vecuma, dzimuma vai rases piederības ietekme

Pamatojoties uz pētījumu rezultātiem, kas iegūti par veselīgiem indivīdiem, būtiskas ar dzimumu vai rases piederību saistītas ruksolitiniba farmakokinētikas atšķirības nav novērotas. Vērtējot farmakokinētiku MF pacientu populācijā, saistība starp perorāli lietotu zāļu klirensu un pacienta vecumu vai rases piederību netika novērota. MF pacientiem paredzamais perorāli lietoto zāļu klirens sievietēm bija 17,7 l/min, bet vīriešiem – 22,1 l/h, un starpindivīdu mainība bija 39%. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas novērtējumu ĪP pacientiem, klirens šiem pacientiem bija 12,7 l/h, un tā starpindivīdu mainība bija 42%. Turklāt nav novērota perorāli lietotas aktīvās vielas klirensa saistība ar pacienta dzimumu, vecumu vai rases piederību. Pacientiem ar akūtu GvHD klirens bija 10,4 l/h un pacientiem ar hronisku GvHD – 7,8 l/h, ar 49% atšķirību starp subjektiem. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas novērtējumu GvHD pacientiem, nebija redzama saistība starp perorālo klirensu un dzimumu, pacienta vecumu vai rasi. Palielināta iedarbība bija GvHD pacientiem ar mazu ķermeņa virsmas laukumu (KVL). Subjektiem ar KVL 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).

Pediātriskā populācija

Jakavi farmakokinētika pediātriskiem pacientiem (vecums <18 gadi) ar MF un ĪP nav noteikta. Farmakokinētiskais profils, kas novērots pusaudžiem ar akūtu vai hronisku GvHD, bija salīdzināms ar kopējo pacientu populāciju (skatīt 5.1. apakšpunktu, „Pediātriskā populācija”). Ruksolitinibs vēl nav vērtēts bērniem ar akūtu vai hronisku GvHD, kas jaunāki par 12 gadiem.

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 veselīgiem kontroles indivīdiem (4,1-5,0 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 C_{max}), 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 zīdaiņiem 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 modeli.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Celuloze, mikrokristāliska
Magnija stearāts
Koloīdāls 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 30°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/PHTFE/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 jāznīcina 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
<http://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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
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, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA 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 30°C.

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 KASTIŠU 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 30°C.

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 30°C.

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



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 30°C.

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 KASTIŠU 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 30°C.

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 ruxolitiniba (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 30°C.

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



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 30°C.

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 KASTIŠU IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Jakavi 15 mg tabletes
ruxolitinibum

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

Viena tablete satur 15 mg ruxolitiniba (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 30°C.

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 ruxolitiniba (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 30°C.

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



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 30°C.

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 KASTIŠU IEPAKOJUMAM**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Jakavi 20 mg tabletes
ruxolitinibum

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

Viena tablete satur 20 mg ruxolitiniba (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 30°C.

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 ruxolitiniba (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 30°C.

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



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.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

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 ruxolitinibu.

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 arī, lai ārstētu pacientus no 12 gadu vecuma un pieaugušos ar "transplantāts pret saimnieku" slimību (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 ruksolitinību vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti.

Ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums, pastāstiet par to savam ārstam, kurš pēc tam izlems, vai Jums jāuzsāk ārstēšana ar Jakavi.

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. Ir svarīgi izstāstīt savam ārstam, ja 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. Ir svarīgi pastāstīt savam ārstam, ja Jums kādreiz ir bijis B hepatīts;
- ja Jums ir jebkādi nieru darbības traucējumi. Jūsu ārstam var būt nepieciešams parakstīt Jums citu Jakavi devu;
- ja Jums ir vai kādreiz ir bijuši aknu darbības traucējumi. Jūsu ārstam var būt nepieciešams parakstīt Jums citu Jakavi devu;
- ja lietojat citas zāles (skatīt sadaļā „Citas zāles un Jakavi”);
- ja Jums kādreiz ir bijusi tuberkuloze;
- ja Jums kādreiz ir bijis vēzis, īpaši ādas vēzis;
- ja Jums ir vai kādreiz ir bijušas sirds slimības;
- ja Jums ir 65 gadi vai vairāk. 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem var būt paaugstināts sirdsdarbības traucējumu, tostarp sirdslēkmes, un dažu vēža veidu risks;
- ja Jūs smēķējat vai iepriekš esat smēķējis.

Kad tiek ārstēts ar Jakavi, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums ir negaidīti zilumi un/vai asiņošana, neparasta noguruma sajūta, elpas trūkums slodzes laikā vai miera stāvoklī, neparasti bāla āda vai biežas infekcijas (tās ir asins patoloģiju pazīmes);
- ja Jums ir drudzis, drebuļi vai citi infekcijas simptomi;
- ja Jums ir hronisks klepus ar asins nokrāsas krēpām, drudzis, svīšana naktī un ķermeņa masas samazināšanās (šie simptomi var liecināt par tuberkulozi);
- ja 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;
- ja Jums attīstās sāpīgi ādas izsitumi ar pūslīšiem (tās ir jostas rozes pazīmes);
- ja Jūs pamanāt ādas izmaiņas. To dēļ var būt nepieciešama turpmāka novērošana, jo ir ziņots par noteiktām nemelanomas tipa ādas vēža formām;
- ja Jums rodas pēkšņš 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.

Asins analīzes

Pirms ārstēšanas ar Jakavi ārsts veiks asins analīzes, lai noteiktu Jums vispiemērotāko sākumdevu. Ārstēšanas laikā būs jāveic arī citas asins analīzes, lai ārsts varētu kontrolēt asins formelementu (leikocītu, eritrocītu un trombocītu) skaitu Jūsu asinīs, kā arī novērtēt, kā reaģējat uz ārstēšanu, un vai Jakavi ir nevēlama ietekme uz šīm šūnām. Jūsu ārstam var būt jāpielāgo zāļu deva vai jāpārtrauc ārstēšana. Pirms ārstēšanas ar Jakavi uzsākšanas, kā arī tās laikā ārsts rūpīgi pārbaudīs, vai Jums nav jebkādas infekcijas pazīmes vai simptomi. Ārsts arī regulāri pārbaudīs lipīdu (tauku) līmeni Jūsu asinīs.

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 12 gadu vecuma.

Citas zāles un Jakavi

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

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

Šīs zāles var palielināt Jakavi izraisīto blakusparādību risku:

- dažas zāles infekciju ārstēšanai, tai skaitā zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai (piemēram, ketokonazols, itrakonazols, posakonazols, flukonazols un vorikonazols), zāles dažu bakteriālo infekciju veidu ārstēšanai (antibiotiskie līdzekļi, 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);
- nefazodons (zāles depresijas ārstēšanai);
- mibefradils vai diltiazēms (zāles hipertensijas un hroniskas stenokardijas ārstēšanai);
- cimetidīns (zāles, ar kurām tiek ārstēta dedzināšana aiz krūškaula).

Šīs zāles var vājināt Jakavi iedarbību:

- avasimibs (zāles sirds slimību ārstēšanai);
- fenitoīns, karbamazepīns vai fenobarbitāls un citi pretepilepsijas līdzekļi, ko lieto pret krampjiem vai krampju lēkmēm;
- rifabutīns vai rifampicīns (zāles, ko lieto tuberkulozes jeb TB ārstēšanai);
- asinszāles (*Hypericum perforatum*) preparāti (ārstniecības augu līdzekļi depresijas ārstēšanai).

Jakavi lietošanas laikā Jūs nekādā gadījumā nedrīkstat sākt lietot jaunas zāles, vispirms nekonsultējoties ar ārstu, kas nozīmējis Jakavi. Tas attiecas uz receptšu un bezreceptšu zālēm, kā arī augu preparātiem un alternatīvās medicīnas līdzekļiem.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nelietojiet Jakavi grūtniecības laikā. Konsultējieties ar savu ārstu par piemērotiem pasākumiem, lai izvairītos no grūtniecības iestāšanās laikā, kad tiek ārstēta ar Jakavi.

Jakavi lietošanas laikā nebarojiet bērnu ar krūti. Ja barojat bērnu ar krūti, pastāstiet par to savam ārstam.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

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 lietot 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.

Jakavi deva ir atkarīga no pacienta asins formelementu skaita. Ārsts noteiks formelementu skaitu Jūsu asinīs un nozīmēs vispiemērotāko devu, īpaši tad, ja Jums ir aknu vai nieru darbības traucējumi.

- Ārstējot mielofibrozi, ieteicamā sākumdeva, atkarībā no formelementu skaita Jūsu asinīs, ir 5 mg divas reizes dienā, 10 mg divas reizes dienā, 15 mg divas reizes dienā vai 20 mg divas reizes dienā.
- Ārstējot īsto policitēmiju un “transplantāts pret saimnieku” slimību, ieteicamā sākuma deva ir 10 mg divas reizes dienā.
- Maksimālā deva ir 25 mg divas reizes dienā.

Ārsts Jums vienmēr pateiks, tieši cik daudz Jakavi tablešu lietot.

Ārsts Jums var ieteikt mazāku vai lielāku devu, ja ārstēšanās laikā asins analīžu rezultāti parādīs, ka tas nepieciešams, kā arī tad, ja Jums būs aknu vai nieru darbības traucējumi vai ja Jums vienlaicīgi būs jālieto arī dažas citas zāles.

Ja Jums tiek veikta dialīze, lietojiet vienu vai divas atsevišķas Jakavi devas vienīgi dialīzes dienā, pēc dialīzes seansa beigām. Jūsu ārsts pateiks, vai Jums jālieto viena vai divas devas un cik tabletes nepieciešamas katrai devai.

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. Ar Jakavi jāārstējas ilgstoši.

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

Ja Jums ir jautājumi par to, cik ilgi jālieto Jakavi, konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Ja Jums būs noteiktas blakusparādības (piemēram, asins izmaiņas), ārstam var būt jāmaina Jakavi deva, kas Jums jālieto, vai jāiesaka uz laiku pārtraukt Jakavi lietošanu.

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 pārtraucat lietot Jakavi

Ja pārtrauksiet ārstēties ar Jakavi, var atjaunoties mielofibrozes vai īstās policitēmijas simptomi. “Transplantāts pret saimnieku” slimības gadījumā ir iespējama devas samazināšana vai Jakavi terapijas pārtraukšana, ja Jūs reaģējat uz ārstēšanu, un ārsts uzraudzīs šo procedūru. Tādēļ Jūs nedrīkstat pārtraukt Jakavi lietošanu vai mainīt devu, nekonsultējoties ar savu ārstu.

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 izzūdīs 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 atkārtotāšanās (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)

- drudzis, sāpes, apsārtums un/vai apgrūtināta elpošana (iespējamie citomegalovīrusa infekcijas simptomi);
- drudzis, sāpes urinējot (iespējamie urīceļu infekcijas simptomi);
- paātrināta sirdsdarbība, drudzis, apjukums un paātrināta elpošana (iespējamie sepses simptomi, kas ir nopietns stāvoklis, kas rodas, reaģējot uz infekciju, kas izraisa plašu iekaisumu);
- nogurums, nespēks, bāla āda (iespējami anēmijas simptomi, ko izraisa zems sarkano asins šūnu līmenis), biežas infekcijas, drudzis, drebuļi, iekaisis kakls vai infekciju izraisītas čūlas mutē (iespējami neitropēnijas simptomi, ko izraisa balto asins šūnu skaits), spontāna asiņošana vai zilumi (iespējami trombocitopēnijas simptomi, ko izraisa zems trombocītu līmenis);
- zems visu trīs veidu asins šūnu skaits – sarkano asins šūnu, balto asins šūnu un trombocītu skaits (pancitopēnija).

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 līmenis (hiperholesterinēmija);
- galvassāpes;
- augsts asinsspiediens (hipertensija);
- augsts lipāzes līmenis asinīs;
- novirzes asins analīzēs, kas varētu liecināt par iespējamu aizkuņģa dziedzera bojājumu (paaugstināts amilāzes līmenis);
- slikta dūša (slikta dūša);
- izmainīti aknu darbības testu rezultāti;
- paaugstināts muskuļu enzīmu līmenis asinīs, kas var liecināt par muskuļu bojājumiem un/vai muskuļu sabrukumu (paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs);
- paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs - viela, kas parasti tiek izvadīta caur nierēm urīnā, kas var nozīmēt, ka Jūsu nieres nedarbojas pareizi.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- drudzis, sāpes, apsārtums un/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](#) 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 30°C.

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, povidons, hidroksipropilceluloze un laktozes monohidrāts.

Jakavi ārējais izskats un iepakojums

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

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

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

Jakavi 20 mg tabletes ir garenas, baltas vai gandrīz baltas tabletes ar iespaidumu „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 Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

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