

JAKAVI

Ruksolitynib

Postać i skład:

Tabletki zawierające 5 mg, 10 mg, 15 mg lub 20 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

Każda tabletka zawiera 71,45 mg, 142,90 mg, 214,35 mg lub 285,80 mg laktozy jednowodnej.

Wskazania do stosowania:

Włóknienie szpiku (ang. *Myelofibrosis*, MF)

Lek Jakavi jest wskazany w leczeniu powiększenia śledziony związanej z chorobą lub objawów występujących u dorosłych pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku (znanym także jako przewlekłe idiopatyczne włóknienie szpiku), włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną.

Czerwieńca prawdziwa (ang. *Polycythaemia vera*, PV)

Lek Jakavi jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą, u których występuje oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem.

Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *Graft versus host disease*, GvHD)

Ostra GvHD

Lek Jakavi jest wskazany w leczeniu pacjentów dorosłych oraz dzieci w wieku 28 dni i starszych z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie kortykosteroidami lub innymi rodzajami leczenia układowego (patrz ChPL).

Przewlekła GvHD

Lek Jakavi jest wskazany w leczeniu pacjentów dorosłych oraz dzieci w wieku 6 miesięcy i starszych z przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie kortykosteroidami lub innymi rodzajami leczenia układowego (patrz ChPL).

Dawkowanie i sposób podawania:

Leczenie produktem Jakavi powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza doświadczonego w podawaniu leków przeciwnowotworowych. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Jakavi należy wykonać pełne badanie morfologii krwi z rozmazem krwinek białych. Pełne badanie morfologii krwi z rozmazem krwinek białych należy wykonywać co 2 do 4 tygodni do czasu ustabilizowania dawki leku Jakavi, a następnie w zależności od wskazań klinicznych (patrz ChPL).

Dawkowanie

Dawka początkowa

Włóknienie szpiku (MF)

Zalecana dawka początkowa leku Jakavi w leczeniu MF jest ustalana na podstawie liczby płytek krwi (patrz tabela poniżej).

Liczba płytek krwi	Dawka początkowa
Powyżej 200 000/mm ³	20 mg dwa razy na dobę
100 000 do 200 000/mm ³	15 mg dwa razy na dobę
75 000 do mniej niż 100 000/mm ³	10 mg dwa razy na dobę
50 000 do mniej niż 75 000/mm ³	5 mg dwa razy na dobę

Czerwieńca prawdziwa (PV)

Zalecana dawka początkowa leku Jakavi w leczeniu PV wynosi 10 mg dwa razy na dobę.

Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD)

Zalecana dawka początkowa leku Jakavi w leczeniu ostrej i przewlekłej GvHD zależy od wieku pacjenta (patrz tabele poniżej):

Dawki początkowe w ostrej chorobie przeszczep przeciwko gospodarzowi

Grupa wiekowa	Dawka początkowa
12 lat i starsi	10 mg dwa razy na dobę
6 lat do mniej niż 12 lat	5 mg dwa razy na dobę
28 dni do mniej niż 6 lat	8 mg/m ² pc. dwa razy na dobę

Dawki początkowe w przewlekłej chorobie przeszczep przeciwko gospodarzowi

Grupa wiekowa	Dawka początkowa
12 lat i starsi	10 mg dwa razy na dobę
6 lat do mniej niż 12 lat	5 mg dwa razy na dobę
6 miesięcy do mniej niż 6 lat	8 mg/m ² pc. dwa razy na dobę

Te dawki początkowe w GvHD mogą być podawane w postaci tabletek u pacjentów, którzy są w stanie w całości przełknąć tabletki lub w postaci roztworu doustnego.

Lek Jakavi można dodać do leczenia kortykosteroidami i (lub) inhibitorami kalcyneuryny (ang. *calcineurin inhibitors*, CNI).

Modyfikacje dawki: Dawki można modyfikować w oparciu o skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku. **Włóknienie szpiku i czerwienica prawdziwa:** Jeśli leczenie zostanie uznane za zbyt mało skuteczne, a morfologia krwi będzie odpowiednia, można zwiększać dawkę maksymalnie o 5 mg dwa razy na dobę, do maksymalnej dawki 25 mg dwa razy na dobę. Dawki początkowej nie należy zwiększać w ciągu pierwszych czterech tygodni leczenia, a w późniejszym okresie nie należy tego robić częściej niż w odstępach 2-tygodniowych. Leczenie należy przerwać, jeśli liczba płytek krwi wyniesie mniej niż 50 000/mm³ lub bezwzględna liczba neutrofilów wyniesie mniej niż 500/mm³. U pacjentów z PV leczenie należy również przerwać, gdy stężenie hemoglobiny wyniesie poniżej 8 g/dl. Po podwyższeniu liczby elementów morfotycznych krwi powyżej tych wartości można wznowić podawanie leku w dawce 5 mg dwa razy na dobę, stopniowo ją zwiększając w oparciu o wyniki pełnego badania krwi z rozmazem. Należy rozważyć zmniejszenie dawki, jeśli liczba płytek krwi spadnie podczas leczenia do wartości podanych w poniższej tabeli, mając na celu uniknięcie przerwania leczenia z powodu małopłytkowości.

	Dawka w okresie zmniejszonej liczby płytek krwi				
	25 mg dwa razy na dobę	20 mg dwa razy na dobę	15 mg dwa razy na dobę	10 mg dwa razy na dobę	5 mg dwa razy na dobę
Liczba płytek krwi	Nowa dawka				
100 000 do <125 000/mm ³	20 mg dwa razy na dobę	15 mg dwa razy na dobę	Bez zmian	Bez zmian	Bez zmian
75 000 do <100 000/mm ³	10 mg dwa razy na dobę	10 mg dwa razy na dobę	10 mg dwa razy na dobę	Bez zmian	Bez zmian
50 000 do <75 000/mm ³	5 mg dwa razy na dobę	5 mg dwa razy na dobę	5 mg dwa razy na dobę	5 mg dwa razy na dobę	Bez zmian
Mniej niż 50 000/mm ³	Wstrzymać	Wstrzymać	Wstrzymać	Wstrzymać	Wstrzymać

U pacjentów z PV należy również rozważyć zmniejszenie dawki, jeśli stężenie hemoglobiny wyniesie poniżej 12 g/dl, a zmniejszenie dawki jest zalecane, jeśli wartość hemoglobiny wyniesie poniżej 10 g/dl.

Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi

Zmniejszenie dawki i czasowe przerwanie leczenia mogą być konieczne u pacjentów z GvHD i małopłytkowością, neutropenią lub zwiększonym stężeniem bilirubiny całkowitej po standardowym leczeniu wspomagającym, obejmującym czynniki wzrostu, leczenie przeciwinfekcyjne i przetoczenia. Zaleca się zmniejszenie dawki o jeden poziom (z 10 mg dwa razy na dobę do 5 mg dwa razy na dobę lub z 5 mg dwa razy na dobę do 5 mg raz na dobę). U pacjentów nietolerujących leku Jakavi w dawce 5 mg raz na dobę leczenie należy przerwać. Szczegółowe zalecenia dotyczące dawkowania przedstawiono w poniższej tabeli.

Parametr laboratoryjny	Zalecenia dotyczące dawkowania
Liczba płytek krwi $<20\,000/\text{mm}^3$	Zmniejszyć dawkę leku Jakavi o jeden poziom. Jeśli liczba płytek krwi wyniesie $\geq 20\,000/\text{mm}^3$ w ciągu siedmiu dni, dawkę można zwiększyć do dawki początkowej, w innym przypadku utrzymać zmniejszoną dawkę.
Liczba płytek krwi $<15\,000/\text{mm}^3$	Wstrzymać podawanie leku Jakavi do czasu, gdy liczba płytek krwi wyniesie $\geq 20\,000/\text{mm}^3$, następnie wznowić podawanie od dawki zredukowanej o jeden poziom.
Bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ANC) $\geq 500/\text{mm}^3$ do $<750/\text{mm}^3$	Zmniejszyć dawkę leku Jakavi o jeden poziom. Wznović podawanie od dawki początkowej, jeśli ANC $>1\,000/\text{mm}^3$.
Bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $<500/\text{mm}^3$	Wstrzymać podawanie leku Jakavi do czasu, gdy ANC wyniesie $>500/\text{mm}^3$, następnie wznowić podawanie od dawki zredukowanej o jeden poziom. Jeśli ANC $>1\,000/\text{mm}^3$, podawanie można wznowić od dawki początkowej.
Zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej niespowodowane przez GvHD (bez GvHD w wątrobie)	$>3,0$ do $5,0 \times$ górna granica normy (GGN): Kontynuować podawanie leku Jakavi od dawki zredukowanej o jeden poziom, do osiągnięcia wartości $\leq 3,0 \times$ GGN.
	$>5,0$ do $10,0 \times$ GGN: Wstrzymać podawanie leku Jakavi na okres do 14 dni, do osiągnięcia wartości bilirubiny całkowitej $\leq 3,0 \times$ GGN. Jeśli bilirubina całkowita $\leq 3,0 \times$ GGN podawanie można wznowić od aktualnie stosowanej dawki. Jeśli nie osiągnięto wartości $\leq 3,0 \times$ GGN po 14 dniach, wznowić podawanie od dawki zredukowanej o jeden poziom.
	$>10,0 \times$ GGN: Wstrzymać podawanie leku Jakavi do osiągnięcia wartości bilirubiny całkowitej $\leq 3,0 \times$ GGN, następnie wznowić podawanie od dawki zredukowanej o jeden poziom.
Zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej spowodowanej przez GvHD (GvHD w wątrobie)	$>3,0 \times$ GGN: Kontynuować podawanie leku Jakavi w dawce zredukowanej o jeden poziom, do osiągnięcia wartości bilirubiny całkowitej $\leq 3,0 \times$ GGN.

Dostosowanie dawki podczas jednoczesnego przyjmowania silnych inhibitorów CYP3A4 lub podwójnych inhibitorów CYP2C9/3A4: Jeśli ruksolitynib jest podawany jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 lub podwójnymi inhibitorami enzymów CYP2C9 i CYP3A4 (np. flukonazolem), jednostkową dawkę ruksolitynibu należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę (patrz ChPL). Należy unikać jednoczesnego stosowania ruksolitynibu z flukonazolem w dawkach większych niż 200 mg na dobę.

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności nerek: Brak konieczności szczególnego dostosowania dawki leku u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) zalecaną dawkę początkową ustalaną w oparciu o liczbę płytek krwi dla pacjentów z MF, PV i GvHD należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę. Podczas leczenia ruksolitynibem pacjenci powinni być uważnie monitorowani pod kątem bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz ChPL). Dane pozwalające określić optymalne dawkowanie u hemodializowanych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. *end-stage renal disease*, ESRD) są ograniczone. Symulacje farmakokinetyczne/farmakodynamiczne oparte na dostępnych danych dla tej populacji pacjentów sugerują, że dawka początkowa u hemodializowanych pacjentów z ESRD i MF to pojedyncza dawka wielkości od 15 do 20 mg lub 2 dawki wielkości 10 mg podawane w 12-godzinny odstęp, po dializie i tylko w dniu hemodializy. Pojedyncza dawka w wysokości 15 mg jest zalecana dla pacjentów z MF, u których liczba płytek krwi mieści się w przedziale od $100\,000/\text{mm}^3$ do $200\,000/\text{mm}^3$. Pojedyncza dawka w wysokości 20 mg lub 2 dawki wynoszące 10 mg podawane w 12-godzinny odstęp jest zalecana dla pacjentów z MF, u których

liczba płytek krwi wynosi $>200\,000/\text{mm}^3$. Kolejne dawki (pojedyncze podanie lub dwie dawki wynoszące 10 mg podane w 12-godzinnych odstępach) należy podawać wyłącznie w dniach hemodializy, po każdej sesji dializy. Zalecana dawka początkowa u hemodializowanych pacjentów z ESRD i PV to pojedyncza dawka 10 mg lub dwie dawki po 5 mg podawane w odstępach co 12 godzin, po dializie i tylko w dniu hemodializy. Te zalecenia dotyczące dawkowania są oparte na symulacjach i jakiejkolwiek modyfikacje dawkowania u pacjentów z ESRD należy uważnie monitorować pod kątem bezpieczeństwa stosowania leku i skuteczności. Brak jest dostępnych danych u pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej lub ciągłej hemofiltracji żylna-żylna (patrz ChPL).

Brak danych dotyczących pacjentów z GvHD i ESRD.

Zaburzenia czynności wątroby: U pacjentów z MF i wszelkimi zaburzeniami czynności wątroby zalecaną dawkę początkową ustalaną w oparciu o liczbę płytek krwi należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę. Kolejne dawki należy dostosować w oparciu o bezpieczeństwo stosowania leku i skuteczność. U pacjentów z PV zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg dwa razy na dobę. Dawkę ruksolitynibu można modyfikować, aby zmniejszyć ryzyko cytopenii (patrz ChPL).

U pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby niezwiązanymi z GvHD, dawkę początkową ruksolitynibu należy zredukować o 50% (patrz ChPL).

U pacjentów z GvHD z zajęciem wątroby i zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej do $>3 \times \text{GGN}$, należy częściej kontrolować liczbę komórek krwi pod kątem toksyczności i zaleca się zmniejszenie dawki o jeden poziom.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat): Dodatkowe dostosowywanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku nie jest zalecane.

Dzieci i młodzież: Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności leku Jakavi u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat z MF i PV. Nie ma dostępnych danych (patrz ChPL).

Przerwanie leczenia

Leczenie MF i PV należy kontynuować tak długo, jak długo ocena stosunku korzyści-ryzyko pozostaje dodatnia. Leczenie należy jednak przerwać po 6 miesiącach, jeśli od chwili rozpoczęcia leczenia nie doszło do żadnego zmniejszenia wielkości śledziony lub złagodzenia objawów. Zaleca się, by pacjenci wykazujący pewnego stopnia poprawę kliniczną przerwali leczenie ruksolitynibem, jeśli wystąpi u nich wydłużenie śledziony o 40% w porównaniu z długością wyjściową (co w przybliżeniu odpowiada zwiększeniu objętości śledziony o 25%) i nie obserwuje się już u nich rzeczywistej poprawy w odniesieniu do objawów związanych z chorobą.

W przypadku GvHD można rozważyć zmniejszanie dawki leku Jakavi u pacjentów z odpowiedzią na leczenie i po przerwaniu stosowania kortykosteroidów. Zaleca się zmniejszanie dawki leku Jakavi o 50% co dwa miesiące. Jeśli przedmiotowe i podmiotowe objawy GvHD wystąpią ponownie w trakcie lub po zmniejszeniu dawki leku Jakavi, należy rozważyć ponowne zwiększenie dawki.

Sposób podawania

Lek Jakavi przyjmuje się doustnie, z jedzeniem lub bez. W przypadku pominięcia dawki pacjent nie powinien przyjmować dodatkowej dawki, ale zażyć kolejną przepisaną dawkę leku.

Przeciwwskazania:

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w ChPL. Ciąża i laktacja.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

Mielosupresja: Leczenie produktem Jakavi może spowodować wystąpienie hematologicznych działań niepożądanych leku, w tym małopłytkowości, niedokrwistości i neutropenii. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Jakavi konieczne jest wykonanie pełnego badania krwi z rozmazem krwinek białych. Leczenie należy przerwać u pacjentów z MF i liczbą płytek krwi poniżej $50\,000/\text{mm}^3$ lub bezwzględną liczbą neutrofilów poniżej $500/\text{mm}^3$ (patrz ChPL). Zauważono, że u pacjentów z MF i małą liczbą płytek krwi ($<200\,000/\text{mm}^3$) w chwili rozpoczynania terapii wystąpienie małopłytkowości w trakcie leczenia jest bardziej prawdopodobne. Małopłytkowość jest na ogół odwracalna i zazwyczaj można ją opanować poprzez zmniejszenie dawki lub czasowe wstrzymanie podawania leku Jakavi (patrz ChPL). Może jednak zajść konieczność przetoczenia płytek krwi, w zależności od wskazań klinicznych. Pacjenci, u których wystąpi niedokrwistość mogą wymagać transfuzji krwi. Może również zajść potrzeba rozważenia modyfikacji dawkowania lub przerwania leczenia u pacjentów z niedokrwistością. Pacjenci ze stężeniem hemoglobiny poniżej 10,0 g/dl na początku leczenia

podlegają większemu ryzyku zmniejszenia stężenia hemoglobiny do wartości poniżej 8,0 g/dl podczas leczenia w porównaniu z pacjentami z większym wyjściowym stężeniem hemoglobiny (79,3% w porównaniu do 30,1%). U pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny poniżej 10,0 g/dl zaleca się częstsze monitorowanie parametrów hematologicznych oraz ocenę objawów przedmiotowych i podmiotowych świadczących o występowaniu działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Jakavi. Neutropenia (bezwzględna liczba neutrofilów $<500/\text{mm}^3$) była na ogół odwracalna i możliwa do opanowania poprzez czasowe wstrzymanie podawania leku Jakavi (patrz ChPL). Pełne badanie krwi należy wykonywać tak często, jak jest to wskazane klinicznie i w miarę potrzeby dostosowywać dawkę leku (patrz ChPL).

Zakażenia: U pacjentów leczonych produktem Jakavi występowały ciężkie zakażenia bakteryjne, mykobakteryjne, grzybicze, wirusowe i inne zakażenia oportunistyczne. Należy zbadać pacjentów pod kątem ryzyka wystąpienia ciężkich zakażeń. Lekarze powinni uważnie obserwować pacjentów otrzymujących lek Jakavi pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażeń i bezzwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Jakavi do czasu ustąpienia ciężkich aktywnych zakażeń. U pacjentów przyjmujących Jakavi zgłaszano występowanie gruźlicy. Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów należy zbadać pod kątem obecności aktywnej lub nieaktywnej (utajonej) formy gruźlicy zgodnie z lokalnymi zaleceniami. Badania powinny uwzględnić wywiad chorobowy, możliwe wcześniejsze kontakty z osobami chorymi na gruźlicę i (lub) odpowiednie badania przesiewowe, takie jak badanie rentgenowskie płuc, próbę tuberkulinową i (lub), jeśli dotyczy, oznaczenie uwalniania interferonu gamma. Osoby przepisujące Jakavi powinny pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnego wyniku skórnej próby tuberkulinowej, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub mających obniżoną odporność. U pacjentów z przewlekłym zakażeniem HBV przyjmujących lek Jakavi zgłaszano wzrost miana wirusa zapalenia wątroby typu B (miano HBV-DNA), z towarzyszącym mu wzrostem aktywności aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej lub bez takiego wzrostu. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Jakavi zaleca się badanie przesiewowe w kierunku HBV. Pacjenci z przewlekłym zakażeniem HBV powinni być leczeni i monitorowani według wytycznych klinicznych.

Półpasiec: Lekarze powinni pouczyć pacjentów jak rozpoznawać wczesne przedmiotowe i podmiotowe objawy półpaśca, zalecając jak najwcześniejsze rozpoczynanie leczenia.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia: Podczas stosowania leku Jakavi zgłaszano występowanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML). Lekarze powinni zachować czujność szczególnie w odniesieniu do objawów, które mogą sugerować pojawienie się PML, których pacjenci mogą nie zauważyć (np. objawy poznawcze, neurologiczne lub zaburzenia psychiczne). Pacjentów należy monitorować pod względem nowych lub nasilających się objawów, i jeśli takie objawy pojawią się, należy rozważyć skierowanie pacjenta do neurologa lub wprowadzić odpowiednie diagnostyczne środki zaradcze. Jeśli podejrzewa się wystąpienie PML, dalsze leczenie należy zawiesić, do czasu wykluczenia PML.

Nieprawidłowe/podwyższone stężenie lipidów: Leczenie produktem Jakavi było związane ze wzrostem wartości parametrów lipidowych, w tym cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL (lipoprotein o dużej gęstości), cholesterolu LDL (lipoprotein o małej gęstości) i trójglicerydów. Zaleca się monitorowanie stężenia lipidów oraz leczenie dyslipidemii zgodnie z wytycznymi klinicznymi.

Poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE)

W dużym randomizowanym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie, w którym badano tofacytynib (inny inhibitor JAK) w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 50 lat i starszych, u których występował co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego, obserwowano wyższy odsetek zdarzeń MACE, definiowanych jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem oraz udar niezakończony zgonem po zastosowaniu tofacytynibu w porównaniu z leczeniem inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (TNF). Zdarzenia MACE zgłaszano u pacjentów otrzymujących produkt Jakavi. Przed rozpoczęciem lub kontynuowaniem leczenia produktem Jakavi należy rozważyć korzyści względem ryzyka u poszczególnych pacjentów, szczególnie u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych, u pacjentów obecnie palących lub palących przez długi czas w przeszłości oraz u pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego o etiologii miażdżycowej lub innymi sercowo-naczyniowymi czynnikami ryzyka.

Zakrzepica

W dużym randomizowanym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie, w którym badano tofacytynib (inny inhibitor JAK) w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 50 lat i starszych, u których występował co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego, obserwowano wyższy, zależny od dawki odsetek żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej po zastosowaniu tofacytynibu niż po zastosowaniu inhibitorów TNF. Zdarzenia zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej zgłaszano u pacjentów otrzymujących produkt Jakavi. U pacjentów z MF i PV leczonych produktem Jakavi w badaniach klinicznych, odsetek występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych był podobny u pacjentów leczonych produktem Jakavi i u pacjentów z grupy kontrolnej. Przed rozpoczęciem lub kontynuowaniem leczenia produktem Jakavi należy rozważyć korzyści względem ryzyka u poszczególnych pacjentów, szczególnie u pacjentów z sercowo-naczyniowymi czynnikami ryzyka (patrz ChPL). Pacjenci z objawami zakrzepicy powinni zostać niezwłocznie poddani ocenie i odpowiedniemu leczeniu.

Drugie pierwotne nowotwory złośliwe

W dużym randomizowanym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie, w którym badano tofacytynib (inny inhibitor JAK) w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 50 lat i starszych, u których występował co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego, obserwowano wyższy odsetek nowotworów złośliwych, w szczególności raka płuca, chłoniaka i raka skóry niebędącego czerniakiem (NMSC) po zastosowaniu tofacytynibu niż po zastosowaniu inhibitorów TNF. Chłoniak i inne nowotwory złośliwe były zgłaszane u pacjentów otrzymujących inhibitory JAK, w tym produkt Jakavi. Nowotwory złośliwe skóry niebędące czerniakiem, (NMSC) w tym rak podstawnokomórkowy, rak kolczystokomórkowy i rak z komórek Merkla były zgłaszane u pacjentów leczonych ruksolitynibem. U większości pacjentów z MF i PV w wywiadzie stwierdzano długotrwałe leczenie hydroksymocznikiem i wcześniejsze występowanie NMSC lub przedrakowych zmian skórnych. U pacjentów podlegających zwiększonemu ryzyku wystąpienia raka skóry zaleca się okresowe badanie skóry.

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności nerek: U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek początkową dawkę produktu Jakavi należy zmniejszyć. U pacjentów ze schyłkową chorobą nerek, otrzymujących hemodializoterapię, dawkę początkową należy ustalać w oparciu o liczbę płytek krwi w przypadku pacjentów z MF, natomiast u pacjentów z PV zalecana dawka początkowa to pojedyncza dawka 10 mg (patrz ChPL). Kolejne dawki (pojedyncza dawka 20 mg lub dwie dawki wynoszące 10 mg podane w 12-godzinny odstęp u pacjentów z MF; pojedyncza dawka 10 mg lub dwie dawki po 5 mg podawane w 12-godzinny odstęp u pacjentów z PV) należy podawać wyłącznie w dniu hemodializy po zakończeniu każdej sesji hemodializy. Dodatkowe modyfikacje dawkowania należy wprowadzać uważnie kontrolując bezpieczeństwo stosowania leku i jego skuteczność. U pacjentów z GvHD i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek dawkę początkową produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć o około 50% (patrz ChPL).

Zaburzenia czynności wątroby: U pacjentów z MF i PV oraz zaburzeniami czynności wątroby dawkę początkową produktu Jakavi należy zmniejszyć o około 50%. Dalsze modyfikacje dawkowania należy wprowadzać na podstawie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tego produktu leczniczego. U pacjentów z GvHD i zaburzeniami czynności wątroby niezwiązanymi z GvHD dawkę początkową produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć o około 50% (patrz ChPL).

Pacjenci z rozpoznaniem zaburzeń czynności wątroby podczas leczenia ruksolitynibem powinni mieć wykonywane pełne badanie krwi z rozmazem co najmniej raz na jeden do dwóch tygodni przez pierwszych 6 tygodni po rozpoczęciu leczenia ruksolitynibem, a następnie, po ustabilizowaniu czynności wątroby i wyników badań krwi – o ile istnieją wskazania kliniczne.

Interakcje: Jeśli produkt Jakavi ma być podawany jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 lub podwójnymi inhibitorami enzymów CYP3A4 i CYP2C9 (np. flukonazolem), jednostkową dawkę produktu Jakavi należy zmniejszyć o około 50% i podawać ją dwa razy na dobę (patrz ChPL).

Podczas leczenia silnymi inhibitorami CYP3A4 lub podwójnymi inhibitorami enzymów CYP2C9 i CYP3A4 zaleca się częstszą kontrolę (np. dwa razy w tygodniu) parametrów hematologicznych oraz przedmiotowych i podmiotowych objawów działań niepożądanych leku związanych ze stosowaniem

ruksolitynibu.

Jednoczesne stosowanie leków cytoredukcyjnych i leku Jakavi było związane z możliwą do opanowania cytopenią (patrz ChPL).

Działania występujące po przerwaniu leczenia: Po przerwaniu lub zaprzestaniu leczenia produktem Jakavi objawy MF mogą powrócić w ciągu około jednego tygodnia. Znane są przypadki pacjentów, którzy przerywali leczenie produktem Jakavi doznając ciężkich zdarzeń niepożądanych, zwłaszcza osób z inną ostrą chorobą współistniejącą. Nie ustalono, czy nagłe przerwanie leczenia produktem Jakavi przyczyniło się do wystąpienia tych zdarzeń. Można rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki produktu Jakavi, z wyjątkiem sytuacji, gdy nagłe przerwanie leczenia jest konieczne, chociaż przydatność stopniowego zmniejszania dawki nie została potwierdzona.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Produkt Jakavi zawiera laktozę jednowodną. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Działania niepożądane:

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Włóknienie szpiku

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi była małopłytkowość i niedokrwistość. Do hematologicznych działań niepożądanych leku (wszystkich stopni wg Powszechnych Kryteriów Stopniowania Toksyczności [CTCAE]) należała niedokrwistość (83,8%), małopłytkowość (80,5%) i neutropenia (20,8%). Niedokrwistość, małopłytkowość i neutropenia to działania związane z wielkością dawki. Trzema najczęstszymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi leku były wylewy podskórne (33,3%), inne krwawienia (w tym krwawienie z nosa, krwotok po zabiegach i krwiomocz) (24,3%) i zawroty głowy (21,9%). Do trzech najczęstszych niehematologicznych odchyień w badaniach laboratoryjnych zidentyfikowanych jako działania niepożądane należały: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (40,7%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (31,5%) oraz hipertriglicerydemia (25,2%). W badaniach klinicznych III fazy z MF nie obserwowano ani hipertriglicerydemii lub zwiększonej aktywności aminotransferazy asparaginianowej stopnia 3. lub 4. wg CTCAE, ani zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej lub hipercholesterolemii stopnia 4. wg CTCAE. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, niezależnie od przyczyny, miało miejsce u 30,0% pacjentów.

Czerwienica prawdziwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi była niedokrwistość i zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej. Do hematologicznych działań niepożądanych (dowolnego stopnia wg CTCAE) należała niedokrwistość (61,8%), małopłytkowość (25,0%) i neutropenia (5,3%). Niedokrwistość i małopłytkowość stopnia 3. lub 4. wg CTCAE zgłaszano odpowiednio u 2,9% i 2,6% pacjentów.

Trzy najczęstsze niehematologiczne działania niepożądane obejmowały przyrost masy ciała (20,3%), zawroty głowy (19,4%) i ból głowy (17,9%).

Trzy najczęstsze niehematologiczne odchylenia w badaniach laboratoryjnych (dowolnego stopnia wg CTCAE) zidentyfikowane jako działania niepożądane to zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (45,3%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (42,6%) oraz hipercholesterolemia (34,7%). Nie odnotowano żadnego przypadku zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej lub hipercholesterolemii stopnia 4. wg CTCAE i odnotowano jeden przypadek zwiększenia aktywności aminotransferazy asparaginianowej stopnia 4. wg CTCAE.

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, niezależnie od przyczyny, miało miejsce u 19,4% pacjentów.

Ostra GvHD

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w badaniu REACH2 (pacjenci z populacji dorosłych i młodzieży) była małopłytkowość, niedokrwistość, neutropenia, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej i zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w zbiorczej populacji dzieci i młodzieży (młodzież z badania

REACH2 oraz dzieci i młodzież z badania REACH4) była niedokrwistość, neutropenia, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, hipercholesterolemia i małopłytkowość.

Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych dotyczących parametrów hematologicznych zidentyfikowane jako działania niepożądane leku w badaniu REACH2 (pacjenci z populacji dorosłych i młodzieży) oraz w zbiorczej populacji dzieci i młodzieży (badania REACH2 i REACH4) obejmowały odpowiednio małopłytkowość (85,2% i 55,1%), niedokrwistość (75,0% i 70,8%) i neutropenię (65,1% i 70,0%). Niedokrwistość stopnia 3. zgłoszono u 47,7% pacjentów w badaniu REACH2 oraz u 45,8% pacjentów w zbiorczej populacji dzieci i młodzieży. Małopłytkowość stopnia 3. i 4. zgłoszono odpowiednio u 31,3% i 47,7% pacjentów w badaniu REACH2 oraz u 14,6% i 22,4% pacjentów w zbiorczej populacji dzieci i młodzieży. Neutropenię stopnia 3. i 4. zgłoszono odpowiednio u 17,9% i 20,6% pacjentów w badaniu REACH2 oraz u 32,0% i 22,0% pacjentów w zbiorczej populacji dzieci i młodzieży.

Najczęściej występującymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi w badaniu REACH2 (pacjenci dorośli i młodzież) oraz w zbiorczej populacji dzieci i młodzieży (badania REACH2 i REACH4) były odpowiednio: zakażenie cytomegalowirusem (CMV) (32,3% i 31,4%), posocznica (25,4% i 9,8%), zakażenia dróg moczowych (17,9% i 9,8%), nadciśnienie (13,4% i 17,6%) oraz nudności (16,4% i 3,9%).

Najczęściej występującymi niehematologicznymi odchyleniami w wynikach badań laboratoryjnych zidentyfikowanymi jako działania niepożądane w badaniu REACH2 (pacjenci z populacji dorosłych i młodzieży) oraz w zbiorczej populacji dzieci i młodzieży (badania REACH2 i REACH4) były odpowiednio zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (54,9% i 63,3%), zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (52,3% i 50,0%) i hipercholesterolemia (49,2% i 61,2%). Większość działań była nasiloną w stopniu 1. i 2, jednak u 17,6% pacjentów w badaniu REACH2 i u 27,3% pacjentów w populacji dzieci i młodzieży zgłoszono zwiększoną aktywność aminotransferazy alaninowej stopnia 3.

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, bez względu na ich przyczynę, zaobserwowano u 29,4% pacjentów w badaniu REACH2 oraz u 21,6% pacjentów w zbiorczej populacji dzieci i młodzieży.

Przewlekła GvHD

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w badaniu REACH3 (pacjenci dorośli i młodzież) była niedokrwistość, hipercholesterolemia i zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w zbiorczej populacji dzieci i młodzieży (młodzież z badania REACH3 oraz dzieci i młodzież z badania REACH5) była neutropenia, hipercholesterolemia oraz zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej.

Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych dotyczących parametrów hematologicznych zidentyfikowane jako działania niepożądane w badaniu REACH3 (pacjenci dorośli i młodzież) oraz w zbiorczej populacji dzieci i młodzieży (badania REACH3 i REACH5) obejmowały odpowiednio niedokrwistość (68,6% i 49,1%), neutropenię (36,2% i 59,3%) oraz małopłytkowość (34,4% i 35,2%). Niedokrwistość stopnia 3. zgłoszono u 14,8% pacjentów w badaniu REACH3 oraz u 17,0% pacjentów w zbiorczej populacji dzieci i młodzieży. Neutropenię stopnia 3. i 4. zgłoszono odpowiednio u 9,5% i 6,7% pacjentów w badaniu REACH3 oraz u 17,3% i 11,1% pacjentów w zbiorczej populacji dzieci i młodzieży. Małopłytkowość stopnia 3. i 4. zgłoszono odpowiednio u 5,9% i 10,7% pacjentów dorosłych i młodzieży w badaniu REACH3 oraz u 7,7% i 11,1% pacjentów ze zbiorczej populacji dzieci i młodzieży.

Najczęściej występującymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi w badaniu REACH3 (pacjenci dorośli i młodzież) oraz w zbiorczej populacji dzieci i młodzieży (badania REACH3 i REACH5) były odpowiednio: nadciśnienie (15,0% i 14,5%) i ból głowy (10,2% i 18,2%).

Najczęściej występującymi niehematologicznymi odchyleniami w wynikach badań laboratoryjnych zidentyfikowanymi jako działania niepożądane w badaniu REACH3 (pacjenci dorośli i młodzież) oraz w zbiorczej populacji dzieci i młodzieży (badania REACH3 i REACH5) były: hipercholesterolemia (52,3% i 54,9%), zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (52,2% i 45,5%) i zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (43,1% i 50,9%). Większość działań była nasiloną w stopniu 1. i 2, jednak w zbiorczej populacji dzieci i młodzieży zgłoszono odchylenia

w wynikach badań laboratoryjnych stopnia 3. obejmujące zwiększoną aktywność aminotransferazy alaninowej (14,9%) i zwiększoną aktywność aminotransferazy asparaginianowej (11,5%).

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, bez względu na ich przyczynę, zaobserwowano u 18,1% w badaniu REACH3 oraz u 14,5% pacjentów w zbiorczej populacji dzieci i młodzieży pacjentów.

Spis działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania leku Jakavi u pacjentów z MF oceniano na podstawie danych z długotrwałej obserwacji pochodzących z dwóch badań III fazy (COMFORT-I i COMFORT-II), obejmujących dane od pacjentów początkowo zrandomizowanych do leczenia ruksolitynibem (n=301) i pacjentów, którzy otrzymali ruksolitynib po zmianie z terapii kontrolnych (n=156). Mediana czasu ekspozycji, na podstawie której działania niepożądane występujące u pacjentów z MF przydzielono do odpowiednich kategorii częstości wyniosła 30,5 miesiąca (zakres: 0,3 do 68,1 miesiąca).

Bezpieczeństwo stosowania leku Jakavi u pacjentów z PV oceniano na podstawie danych z długotrwałej obserwacji pochodzących z dwóch badań III fazy (RESPONSE, RESPONSE 2), obejmujących dane od pacjentów początkowo zrandomizowanych do leczenia ruksolitynibem (n=184) i pacjentów, którzy otrzymali ruksolitynib po zmianie z terapii kontrolnych (n=156). Mediana czasu ekspozycji, na podstawie której działania niepożądane występujące u pacjentów z PV przydzielono do odpowiednich kategorii częstości wyniosła 41,7 miesiąca (zakres: 0,03 do 59,7 miesiąca).

Bezpieczeństwo stosowania leku Jakavi u pacjentów z ostrą GvHD oceniono w badaniu III fazy REACH2 oraz w badaniu II fazy REACH4. Badanie REACH2 uwzględniało dane 201 pacjentów w wieku ≥ 12 lat początkowo zrandomizowanych do leczenia produktem Jakavi (n=152) i pacjentów, którzy otrzymywali produkt Jakavi po zmianie leczenia z grupy otrzymującej najlepszą dostępną terapię (ang. *best available therapy*, BAT) (n=49). Mediana czasu ekspozycji, na podstawie której działania niepożądane przydzielono do odpowiednich kategorii częstości, wyniosła 8,9 tygodnia (zakres od 0,3 do 66,1 tygodnia). W zbiorczej populacji dzieci i młodzieży w wieku ≥ 2 lat (6 pacjentów z badania REACH2 i 45 pacjentów z badania REACH4) mediana ekspozycji wyniosła 16,7 tygodnia (zakres od 1,1 do 48,9 tygodnia).

Bezpieczeństwo stosowania leku Jakavi u pacjentów z przewlekłą GvHD oceniono w badaniu III fazy REACH3 oraz w badaniu II fazy REACH5. Badanie REACH3 uwzględniało dane 226 pacjentów w wieku ≥ 12 lat początkowo zrandomizowanych do leczenia produktem Jakavi (n=165) i pacjentów, którzy otrzymywali lek Jakavi po zmianie leczenia z BAT (n=61). Mediana czasu ekspozycji, na podstawie której działania niepożądane przydzielono do odpowiednich kategorii częstości, wyniosła 41,4 tygodnia (zakres od 0,7 do 127,3 tygodnia). W zbiorczej populacji dzieci i młodzieży w wieku ≥ 2 lat (10 pacjentów z badania REACH3 i 45 pacjentów z badania REACH5) mediana ekspozycji wyniosła 57,1 tygodnia (zakres od 2,1 do 155,4 tygodnia).

W programie badań klinicznych nasilenie działań niepożądanych oceniano wg kryteriów CTCAE, gdzie stopień 1 = zdarzenia o nasileniu łagodnym, stopień 2 = o nasileniu umiarkowanym, stopień 3 = o nasileniu ciężkim, stopień 4 = zdarzenia zagrażające życiu lub powodujące niesprawność, a stopień 5 = zgon.

Działania niepożądane leku występujące w badaniach klinicznych u pacjentów z MF i PV oraz u pacjentów z ostrą i przewlekłą GvHD zostały wymienione wg klasyfikacji układów narządowych MedDRA. W obrębie każdej kategorii działania niepożądane wymieniono względem częstości występowania, poczynając od najczęstszych. Ponadto, kategorie częstości występowania działań niepożądanych ustalono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych):.

Kategoria częstości u pacjentów z MF: **Bardzo często:** zakażenia układu moczowego^d, półpasiec^d, zapalenie płuc, niedokrwistość^a stopnia 4. wg CTCAE^c ($< 6,5$ g/dl), stopnia 3. wg CTCAE^c ($< 8,0$ - $6,5$ g/dl), dowolnego stopnia wg CTCAE^c, małopłytkowość^a stopnia 3. wg CTCAE^c ($50\ 000$ - $25\ 000/\text{mm}^3$), dowolnego stopnia wg CTCAE^c, neutropenia^a dowolnego stopnia wg CTCAE^c, krwawienia (wszelkie krwawienia, w tym krwawienia śródczaszkowe i z przewodu pokarmowego, wylewy podskórne i inne krwawienia), wylewy podskórne, krwawienie z przewodu pokarmowego, inne krwawienia (w tym krwawienie z nosa, krwotoki po zabiegach i krwimocz), hipercholesterolemia^a dowolnego stopnia wg CTCAE^c, hipertriglicerydemia^a dowolnego stopnia wg CTCAE^c, przyrost masy

ciała, zawroty głowy, bóle głowy, zwiększenie aktywności lipazy, dowolnego stopnia wg CTCAE^c, zaparcie, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej^a dowolnego stopnia wg CTCAE^c, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej^a dowolnego stopnia wg CTCAE^c, nadciśnienie. **Często:** posocznica, małopłytkowość^a stopnia 4. wg CTCAE^c (<25 000/mm³), neutropenia^a stopnia 4. wg CTCAE^c (<500/mm³), stopnia 3. wg CTCAE^c (<1 000-500/mm³), pancytopenia^{a,b}, krwawienie śródczaszkowe, wzdęcia z oddawaniem gazów, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej^a stopnia 3. wg CTCAE^c (>5x-20 x GGN). **Niezbyt często:** gruźlica. **Częstość nieznana^c:** reaktywacja HBV.

Kategoria częstości u pacjentów z PV: **Bardzo często:** zakażenia układu moczowego^d, półpasiec^d, niedokrwistość^a dowolnego stopnia wg CTCAE^c, małopłytkowość^a dowolnego stopnia wg CTCAE^c, krwawienia (wszelkie krwawienia, w tym krwawienie śródczaszkowe i z przewodu pokarmowego, wylewy podskórne i inne krwawienia), wylewy podskórne, inne krwawienia (w tym krwawienie z nosa, krwotoki po zabiegach i krwimocz), hipercholesterolemia^a dowolnego stopnia wg CTCAE^c, hipertriglicerydemia^a dowolnego stopnia wg CTCAE^c, przyrost masy ciała, zawroty głowy, bóle głowy, zwiększenie aktywności lipazy, dowolnego stopnia wg CTCAE^c, zaparcie, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej^a dowolnego stopnia wg CTCAE^c, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej^a dowolnego stopnia wg CTCAE^c, nadciśnienie. **Często:** zapalenie płuc, niedokrwistość^a stopnia 3. wg CTCAE^c (<8,0-6,5g/dl), małopłytkowość^a stopnia 3. wg CTCAE^c (50 000-25 000/mm³), neutropenia^a dowolnego stopnia wg CTCAE^c, pancytopenia^{a,b}, krwawienie z przewodu pokarmowego, wzdęcia z oddawaniem gazów, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej^a stopnia 3. wg CTCAE^c (>5x-20 x GGN). **Niezbyt często:** posocznica, reaktywacja HBV, niedokrwistość^a stopnia 4. wg CTCAE^c (<6,5g/dl), małopłytkowość^a stopnia 4. wg CTCAE^c (<25 000/mm³), neutropenia^a stopnia 4. wg CTCAE^c (<500/mm³), stopnia 3. wg CTCAE^c (<1 000-500/mm³), krwawienie śródczaszkowe. **Częstość nieznana^c:** gruźlica.

^a Częstość występowania ustalano na podstawie nowych lub większych odchyień w wynikach badań laboratoryjnych w porównaniu z wartościami wyjściowymi.

^b Pancytopenia jest określana jako poziom hemoglobiny <100 g/l, liczba płytek krwi <100x10⁹/l oraz liczba neutrofili <1,5x10⁹/l (lub obniżenie stężenia krwinek białych stopnia 2, jeżeli nie ma danych na temat stężenia neutrofili), jednocześnie w tej samej ocenie laboratoryjnej.

^c Klasyfikacja zdarzeń niepożądanych CTCAE (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events) wersja 3.0; stopień 1 = łagodne, stopień 2 = umiarkowane, stopień 3 = ciężkie, stopień 4 = zagrażające życiu.

^d Te działania niepożądane zostały omówione w tekście.

^e Działania niepożądane pochodzą z okresu po wprowadzeniu leku do obrotu.

Po przerwaniu leczenia u pacjentów z MF może wystąpić nawrót objawów MF, takich jak uczucie zmęczenia, ból kości, gorączka, świąd, nocne poty, objawowe powiększenie śledziony i utrata masy ciała. W badaniach klinicznych z MF całkowity wynik w punktowej skali występowania objawów MF stopniowo powracał do wartości wyjściowych w ciągu 7 dni od przerwania leczenia (patrz ChPL).

Częstość występowania działań niepożądanych zgłoszonych w badaniach klinicznych nad GvHD:

Ostra GvHD (badanie REACH2): **Bardzo często:** zakażenia CMV, zakażenia CMV stopnia ≥3. wg CTCAE³, posocznica, posocznica stopnia ≥3. wg CTCAE, zakażenia dróg moczowych, małopłytkowość¹, małopłytkowość¹ stopnia 3. wg CTCAE, małopłytkowość¹ stopnia 4. wg CTCAE, niedokrwistość¹, niedokrwistość¹ stopnia 3. wg CTCAE, neutropenia¹, neutropenia¹ stopnia 3. wg CTCAE, nieutropenia¹ stopnia 4. wg CTCAE, pancytopenia^{1,2}, hipercholesterolemia¹, nadciśnienie, nudności, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej¹, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej¹ stopnia 3. wg CTCAE, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej¹. **Często:** zakażenia dróg moczowych stopnia ≥3. wg CTCAE, hipercholesterolemia¹ stopnia 3. wg CTCAE, hipercholesterolemia¹ stopnia 4. wg CTCAE, ból głowy, nadciśnienie stopnia ≥3. wg CTCAE, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej¹ stopnia 4. wg CTCAE, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej¹ stopnia 3. wg CTCAE. **Niezbyt często:** ból głowy stopnia ≥3. wg CTCAE, nudności stopnia ≥3. wg CTCAE. **Częstość nieznana:** zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej¹ stopnia 4. wg CTCAE. **Ostra GvHD (zbiorcza populacja dzieci i młodzieży):** **Bardzo często:** zakażenia CMV, małopłytkowość¹, małopłytkowość¹ stopnia 3. wg CTCAE, małopłytkowość¹ stopnia 4. wg CTCAE, niedokrwistość¹, niedokrwistość¹ stopnia 3.

wg CTCAE, neutropenia¹, neutropenia¹ stopnia 3. wg CTCAE, neutropenia¹ stopnia 4. wg CTCAE, pancytopenia^{1,2}, hipercholesterolemia¹, nadciśnienie, nadciśnienie stopnia ≥ 3 . wg CTCAE, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej¹, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej¹ stopnia 3. wg CTCAE, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej¹.

Przewlekła GvHD: **Bardzo często:** małopłytkowość¹, małopłytkowość¹ stopnia 4. wg CTCAE, niedokrwistość¹, niedokrwistość¹ stopnia 3. wg CTCAE, neutropenia¹, hipercholesterolemia¹, ból głowy, nadciśnienie, zwiększona aktywność lipazy¹, zwiększona aktywność amylazy¹, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej¹, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej¹, zwiększona aktywność kinazy kreatynowej¹, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi¹. **Często:** zakażenia CMV, zakażenia CMV stopnia ≥ 3 . wg CTCAE³, zakażenia dróg moczowych, zakażenia dróg moczowych stopnia ≥ 3 . wg CTCAE, zakażenia wirusem BK, małopłytkowość¹ stopnia 3. wg CTCAE, neutropenia¹ stopnia 3. wg CTCAE, neutropenia¹ stopnia 4. wg CTCAE, hipercholesterolemia¹ stopnia 3. wg CTCAE, przyrost masy ciała, ból głowy stopnia ≥ 3 . wg CTCAE, nadciśnienie stopnia ≥ 3 . wg CTCAE, zwiększona aktywność lipazy¹ stopnia 3. wg CTCAE, zwiększona aktywność amylazy¹ stopnia 3. wg CTCAE, zwiększona aktywność amylazy¹ stopnia 4. wg CTCAE, zaparcia, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej¹ stopnia 3. wg CTCAE, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej¹ stopnia 3. wg CTCAE, zwiększona aktywność kinazy kreatynowej¹ stopnia 3. wg CTCAE, zwiększona aktywność kinazy kreatynowej¹ stopnia 4. wg CTCAE, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi¹ stopnia 3. wg CTCAE. **Niezbyt często:** zakażenia wirusem BK stopnia ≥ 3 . wg CTCAE, hipercholesterolemia¹ stopnia 4. wg CTCAE, zwiększona aktywność lipazy¹ stopnia 4. wg CTCAE, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej¹ stopnia 4. wg CTCAE, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej¹ stopnia 4. wg CTCAE. **Częstość nieznana:** przyrost masy ciała stopnia ≥ 3 . wg CTCAE, zaparcia stopnia ≥ 3 . wg CTCAE, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi¹ stopnia 4. wg CTCAE. **Przewlekła GvHD (zbiorcza populacja dzieci i młodzieży):** **Bardzo często:** małopłytkowość¹, małopłytkowość¹ stopnia 4. wg CTCAE, niedokrwistość¹, niedokrwistość¹ stopnia 3. wg CTCAE, neutropenia¹, neutropenia¹ stopnia 3. wg CTCAE, neutropenia¹ stopnia 4. wg CTCAE, hipercholesterolemia¹, ból głowy, nadciśnienie, zwiększona aktywność lipazy¹, zwiększona aktywność amylazy¹, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej¹, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej¹ stopnia 3. wg CTCAE, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej¹, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej¹ stopnia 3. wg CTCAE, zwiększona aktywność kinazy kreatynowej¹.

¹ Częstość opiera się na nowych lub ulegających pogorszeniu odchyleniach w wynikach badań laboratoryjnych w porównaniu z wartościami wyjściowymi.

² Pancytopenię zdefiniowano jako stężenie hemoglobiny <100 g/l, liczbę płytek krwi $<100 \times 10^9/l$ i liczbę granulocytów obojętnochłonnych $<1,5 \times 10^9/l$ (lub małą liczbę białych krwinek stopnia 2., jeśli liczba granulocytów obojętnochłonnych nie była znana), jednocześnie w tym samym badaniu laboratoryjnym.

³ CTCAE wersja 4.03.

⁴ Posocznica stopnia ≥ 3 . obejmuje 20 (10%) zdarzeń stopnia 5. w badaniu REACH2. Nie odnotowano zdarzeń stopnia 5. w zbiorczej populacji dzieci i młodzieży.

⁵ N/A, nie dotyczy: nie zgłoszono żadnych przypadków.

Opis wybranych działań niepożądanych leku

Niedokrwistość: W badaniach klinicznych III fazy z MF mediana czasu do pierwszego wystąpienia niedokrwistości stopnia 2 lub wyższego wg CTCAE wyniosła 1,5 miesiąca. Jeden pacjent (0,3%) przerwał leczenie z powodu niedokrwistości. U pacjentów otrzymujących ruksolitynib średnie zmniejszenie stężenia hemoglobiny osiągnęło nadir wynoszący około 10 g/litr poniżej wartości wyjściowych po 8 do 12 tygodniach leczenia, a następnie stopniowo powracało, by osiągnąć nowy stan stacjonarny wynoszący około 5 g/litr poniżej wartości wyjściowych. Prawidłowość tę obserwowano u pacjentów niezależnie od tego, czy otrzymali oni transfuzję krwi podczas leczenia, czy nie. W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu COMFORT-I 60,6% pacjentów z MF leczonych produktem Jakavi i 37,7% pacjentów z MF przyjmujących placebo otrzymało transfuzję masy erytrocytarnej podczas leczenia randomizowanego. W badaniu COMFORT-II częstość podawania transfuzji masy erytrocytarnej wyniosła 53,4% w grupie leczonej produktem Jakavi oraz 41,1% w grupie

otrzymującej najlepszą dostępną terapię. W głównych badaniach klinicznych, w okresie randomizacji, niedokrwistość występowała rzadziej u pacjentów z PV niż u pacjentów z MF (40,8w porównaniu z 82,4%). W populacji pacjentów z PV zdarzenia stopnia 3. i 4. wg CTCAE były zgłaszane u 2,7% pacjentów, natomiast u pacjentów z MF częstość ta wynosiła 42,56%.

W badaniach III fazy nad ostrą (badanie REACH2) i przewlekłą (badanie REACH3) GvHD niedokrwistość (wszystkich stopni) zgłoszono odpowiednio u 75,0% i 68,6% pacjentów, stopnia 3. wg CTCAE zgłoszono odpowiednio u 47,7% i 14,8% pacjentów. U dzieci i młodzieży z ostrą i przewlekłą GvHD niedokrwistość (wszystkich stopni) zgłoszono odpowiednio u 70,8% i 49,1% pacjentów, stopnia 3. wg CTCAE zgłoszono odpowiednio u 45,8% i 17,0% pacjentów.

Małopłytkowość: W badaniach klinicznych III fazy z MF u pacjentów z małopłytkowością stopnia 3 lub 4 mediana czasu do wystąpienia małopłytkowości wyniosła około 8 tygodni. Małopłytkowość była na ogół odwracalna po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu podawania leku. Mediana czasu, w którym liczba płytek krwi wracała do wartości powyżej 50 000/mm³ wyniosła 14 dni. W okresie randomizacji płytki krwi przetoczono 4,7% pacjentom otrzymującym ruksolitynib oraz 4,0% pacjentom otrzymującym kontrolne schematy leczenia. Przerwanie leczenia w wyniku małopłytkowości miało miejsce u 0,7% pacjentów otrzymujących ruksolitynib oraz u 0,9% pacjentów otrzymujących kontrolne schematy leczenia. U pacjentów z liczbą płytek krwi powyżej 100 000/mm³ do 200 000/mm³ przed rozpoczęciem leczenia ruksolitynibem małopłytkowość stopnia 3 lub 4 występowała częściej w porównaniu z pacjentami z liczbą płytek krwi >200 000/mm³ (64,2% w porównaniu z 38,5%). W głównych badaniach klinicznych, w okresie randomizacji, odsetek pacjentów, u których wystąpiła małopłytkowość był mniejszy u pacjentów z PV (16,8) niż u pacjentów z MF (69,8%). Częstość występowania ciężkiej małopłytkowości (tj. stopnia 3. i 4. wg CTCAE) był mniejszy u pacjentów z PV (2,7%) niż u pacjentów z MF (11,6%).

W badaniu III fazy nad ostrą GvHD (badanie REACH2) małopłytkowość stopnia 3. i 4. zaobserwowano odpowiednio u 31,3% i 47,7% pacjentów. W badaniu III fazy nad przewlekłą GvHD (badanie REACH3) częstość występowania małopłytkowości stopnia 3. i 4. była mniejsza (5,9% i 10,7%) niż częstość występowania w ostrej GvHD. Częstość występowania małopłytkowości stopnia 3. (14,6%) i 4. (22,4%) w populacji dzieci i młodzieży z ostrą GvHD była mniejsza niż w badaniu REACH2. U dzieci i młodzieży z przewlekłą GvHD częstość występowania małopłytkowości stopnia 3. i 4. była mniejsza (7,7% i 11,1%) niż w populacji dzieci i młodzieży z ostrą GvHD.

Neutropenia: W badaniach klinicznych III fazy u pacjentów z MF z neutropenią stopnia 3 lub 4 mediana czasu do jej wystąpienia wyniosła 12 tygodni. W okresie randomizacji wstrzymanie dawkowania lub zmniejszenie dawki leku z powodu neutropenii zgłaszano u 1,0% pacjentów, a 0,3% pacjentów przerwało leczenie z powodu neutropenii. W badaniach klinicznych III fazy z udziałem pacjentów z PV, w okresie randomizacji, neutropenię zgłoszono u 1,6% pacjentów z ekspozycją na ruksolitynib w porównaniu z 7% pacjentów otrzymujących leczenie referencyjne. W grupie leczonej ruksolitynibem u jednego pacjenta wystąpiła neutropenia stopnia 4. wg CTCAE. W okresie wydłużonej obserwacji pacjentów leczonych ruksolitynibem neutropenię stopnia 4. wg CTCAE zgłoszono u 2 pacjentów.

W badaniu III fazy nad ostrą GvHD (badanie REACH2), neutropenię stopnia 3. i 4. zaobserwowano odpowiednio u 17,9% i 20,6% pacjentów. W badaniu III fazy nad przewlekłą GvHD (badanie REACH3) częstość występowania neutropenii stopnia 3. i 4. była mniejsza (9,5% i 6,7%) niż częstość występowania w ostrej GvHD. U dzieci i młodzieży częstość występowania neutropenii stopnia 3. i 4. wyniosła odpowiednio 32,0% i 22,0% u pacjentów z ostrą GvHD oraz 17,3% i 11,1% u pacjentów z przewlekłą GvHD.

Krwawienie: W badaniach osiowych III fazy z MF krwawienia (w tym krwawienia śródczaszkowe i z przewodu pokarmowego, wylewy podskórne i inne krwawienia) zgłaszano u 32,6% pacjentów narażonych na działanie ruksolitynibu oraz u 23,2% pacjentów otrzymujących leczenie referencyjne (placebo lub najlepszą dostępną terapię). Częstość występowania zdarzeń stopnia od 3 do 4 była podobna u pacjentów leczonych ruksolitynibem i otrzymujących leczenie referencyjne (4,7% w porównaniu z 3,1%). Większość pacjentów z krwawieniem występującym podczas leczenia zgłaszało wylewy podskórne (65,3%). Wylewy podskórne były zgłaszane częściej u pacjentów leczonych ruksolitynibem w porównaniu z leczeniem referencyjnym (21,3% w porównaniu z 11,6%). Krwawienie śródczaszkowe zgłaszano u 1% pacjentów narażonych na działanie ruksolitynibu oraz u 0,9% pacjentów

narażonych na leczenie referencyjne. Krwawienie z przewodu pokarmowego zgłaszano u 5,0% pacjentów narażonych na działanie ruksolitynibu w porównaniu z 3,1% pacjentów narażonych na leczenie referencyjne. Inne zdarzenia krwawienia (w tym takie zdarzenia jak krwawienie z nosa, krwotoki po zabiegach i krwimocz) były zgłaszane u 13,3% pacjentów leczonych ruksolitynibem oraz u 10,3% pacjentów otrzymujących leczenie referencyjne.

Podczas długotrwałej obserwacji w badaniach klinicznych III fazy z MF skumulowana częstość występowania zdarzeń krwawienia zwiększała się proporcjonalnie do wydłużenia czasu obserwacji. Wylewy podskórne były najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami krwawienia (33,3%). Zdarzenia krwawienia śródczaszkowego i krwawienia z przewodu pokarmowego były zgłaszane odpowiednio u 1,3% i 10,1% pacjentów.

W badaniach klinicznych III fazy z udziałem pacjentów z PV, w okresie porównawczym zdarzenia dotyczące krwawienia (w tym krwawienie śródczaszkowe i z przewodu pokarmowego, wylewy podskórne i inne zdarzenia dotyczące krwawienia) były zgłaszane u 16,8% pacjentów leczonych ruksolitynibem, u 15,3% pacjentów otrzymujących najlepszą dostępną terapię w badaniu RESPONSE i u 12,0% pacjentów otrzymujących najlepszą dostępną terapię w badaniu RESPONSE 2. Wylewy podskórne zgłaszano u 10,3% pacjentów leczonych ruksolitynibem, u 8,1% pacjentów otrzymujących najlepszą dostępną terapię w badaniu RESPONSE oraz u 2,7% pacjentów otrzymujących najlepszą dostępną terapię w badaniu RESPONSE 2. U pacjentów otrzymujących ruksolitynib nie zgłaszano przypadków krwawienia śródczaszkowego lub krwotoku z przewodu pokarmowego. U jednego pacjenta leczonego ruksolitynibem wystąpiło krwawienie stopnia 3. (krwawienie po zabiegu); nie zgłaszano przypadków krwawienia stopnia 4. Inne zdarzenia dotyczące krwawienia (w tym takie zdarzenia jak krwotok z nosa, krwotoki po zabiegach, krwawienie z dziąseł) zgłaszano u 8,7% pacjentów leczonych ruksolitynibem, u 6,3% pacjentów otrzymujących najlepszą dostępną terapię w badaniu RESPONSE oraz u 6,7% pacjentów otrzymujących najlepszą dostępną terapię w badaniu RESPONSE 2.

Podczas długotrwałej obserwacji w badaniach klinicznych III fazy z PV skumulowana częstość występowania zdarzeń krwawienia zwiększała się proporcjonalnie do wydłużenia czasu obserwacji. Wylewy podskórne były najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami krwawienia (17,4%). Zdarzenia krwawienia śródczaszkowego i krwawienia z przewodu pokarmowego były zgłaszane odpowiednio u 0,3% i 3,5% pacjentów.

W porównawczym okresie badania III fazy z ostrą GvHD (badanie REACH2) zdarzenia krwawienia były zgłaszane u 25,0% i 22,0% pacjentów odpowiednio z grupy otrzymującej ruksolitynib i BAT. Podgrupy zdarzeń dotyczących krwawienia były na ogół podobne w grupach terapeutycznych: wylewy podskórne (5,9% w grupie otrzymującej ruksolitynib w por. z 6,7% w grupie BAT), krwawienia z przewodu pokarmowego (9,2% w por. z 6,7%) i inne krwotoki (13,2% w por. z 10,7%). Zdarzenia krwawienia śródczaszkowego zgłoszono u 0,7% pacjentów z grupy otrzymującej BAT i u żadnego pacjenta z grupy leczonej ruksolitynibem. W populacji dzieci i młodzieży częstość występowania zdarzeń krwawienia wyniosła 23,5%. Zdarzenia zgłaszane u $\geq 5\%$ pacjentów to krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego i krwawienie z nosa (po 5,9%). Nie zgłoszono żadnych zdarzeń krwawienia śródczaszkowego w populacji dzieci i młodzieży.

W porównawczym okresie badania III fazy z przewlekłą GvHD (badanie REACH3) zdarzenia krwawienia były zgłaszane u 11,5% i 14,6% pacjentów odpowiednio z grupy otrzymującej ruksolitynib i BAT. Podgrupy zdarzeń dotyczących krwawienia były na ogół podobne w grupach terapeutycznych: wylewy podskórne (4,2% w grupie otrzymującej ruksolitynib w por. z 2,5% w grupie BAT), krwawienia z przewodu pokarmowego (1,2% w por. z 3,2%) i inne krwotoki (6,7% w por. z 10,1%). W populacji dzieci i młodzieży częstość występowania zdarzeń krwawienia wyniosła 9,1%. Zgłaszane zdarzenia to krwawienie z nosa, hematochezja, krwaki, krwotok po zabiegu oraz krwotok skórny (po 1,8%). Nie zgłoszono krwawień śródczaszkowych u pacjentów z przewlekłą GvHD.

Zakażenia: W badaniach osiowych III fazy z MF zakażenia układu moczowego stopnia 3 lub 4 zgłaszano u 1,0% pacjentów, półpasiec u 4,3%, a gruźlicę u 1,0%. W badaniach klinicznych III fazy posocznice zgłaszano u 3,0% pacjentów. Przedłużona obserwacja pacjentów leczonych ruksolitynibem nie wskazuje na występowanie tendencji świadczących o wzroście częstości występowania posocznicy w miarę upływu czasu.

W badaniach klinicznych III fazy z udziałem pacjentów z PV, w okresie randomizacji, zgłoszono jedno (0,5%) zakażenie układu moczowego stopnia 3. i nie zgłaszano żadnych zakażeń układu moczowego

stopnia 4 wg CTCAE. Częstość występowania zakażeń półpaścem była podobna u pacjentów z PV (4,3%) i u pacjentów z MF (4,0%). Wśród pacjentów z PV odnotowano jedno zgłoszenie nerwoból stopnia 3. wg CTCAE po zakażeniu półpaścem. Zapalenie płuc zgłaszano u 0,5% pacjentów leczonych ruksolitynibem w porównaniu z 1,6% pacjentów otrzymujących leczenie referencyjne. U żadnego pacjenta z grupy leczonej ruksolitynibem nie zgłoszono posocznicy lub gruźlicy.

Podczas długotrwałej obserwacji w badaniach klinicznych III fazy z PV często zgłaszanymi zakażeniami były zakażenia układu moczowego (11,8%), półpasiec (14,7%) i zapalenie płuc (7,1%). Posocznicę zgłoszono u 0,6% pacjentów. W długotrwałej obserwacji żaden pacjent nie zgłosił występowania gruźlicy.

W *porównawczym okresie* badania III fazy z ostrą GvHD (badanie REACH2) zakażenia dróg moczowych zgłoszono u 9,9% (stopień ≥ 3 , 3,3%) pacjentów w grupie otrzymującej ruksolitynib w porównaniu z 10,7% (stopień ≥ 3 , 6,0%) w grupie otrzymującej BAT. Zakażenia CMV zgłoszono u 28,3% (stopień ≥ 3 , 9,3%) pacjentów w grupie otrzymującej ruksolitynib w porównaniu z 24,0% (stopień ≥ 3 , 10,0%) w grupie BAT. Posocznicę zgłoszono u 12,5% (stopień ≥ 3 , 11,1%) pacjentów w grupie otrzymującej ruksolitynib w porównaniu z 8,7% (stopień ≥ 3 , 6,0%) w grupie BAT. Zakażenia wirusem BK zgłoszono jedynie w grupie otrzymującej ruksolitynib u 3 pacjentów, z tylko jednym zdarzeniem stopnia 3. Podczas *przedłużonej obserwacji* pacjentów leczonych ruksolitynibem, zakażenia dróg moczowych zgłoszono u 17,9% (stopień ≥ 3 , 6,5%) pacjentów, a zakażenia CMV zgłoszono u 32,3% pacjentów (stopień ≥ 3 , 11,4%). Zakażenie CMV z zajęciem narządów zauważono u bardzo niewielu pacjentów; zapalenie jelita grubego wywołane zakażeniem CMV, zapalenie jelit wywołane zakażeniem CMV oraz zakażenie żołądka i jelit wywołane zakażeniem CMV w dowolnym stopniu nasilenia zgłoszono odpowiednio u czterech, dwóch i jednego pacjenta. Posocznicę, w tym wstrząs septyczny, o dowolnym stopniu nasilenia zgłoszono u 25,4% (stopień ≥ 3 , 21,9%) pacjentów. Zakażenia układu moczowego i posocznicę zgłaszano z mniejszą częstością występowania u dzieci i młodzieży z ostrą GvHD (po 9,8%) niż u pacjentów dorosłych i młodzieży. Zakażenia CMV zgłoszono u 31,4% dzieci i młodzieży (stopnia 3. u 5,9%).

W *porównawczym okresie* badania III fazy z przewlekłą GvHD (badanie REACH3) zakażenia dróg moczowych zgłoszono u 8,5% (stopień ≥ 3 , 1,2%) pacjentów w grupie otrzymującej ruksolitynib w porównaniu z 6,3% (stopień ≥ 3 , 1,3%) w grupie BAT. Zakażenie wirusem BK zgłoszono u 5,5% (stopień ≥ 3 , 0,6%) pacjentów w grupie otrzymującej ruksolitynib w porównaniu z 1,3% w grupie BAT. Zakażenia CMV zgłoszono u 9,1% (stopień ≥ 3 , 1,8%) pacjentów w grupie otrzymującej ruksolitynib w porównaniu z 10,8% (stopień ≥ 3 , 1,9%) w grupie BAT. Posocznicę zgłoszono u 2,4% (stopień ≥ 3 , 2,4%) pacjentów w grupie otrzymującej ruksolitynib w porównaniu z 6,3% (stopień ≥ 3 , 5,7%) w grupie BAT. Podczas *przedłużonej obserwacji* pacjentów leczonych ruksolitynibem, zakażenia dróg moczowych i zakażenia wirusem BK zgłoszono odpowiednio u 9,3% (stopień ≥ 3 , 1,3%) i 4,9% (stopień ≥ 3 , 0,4%) pacjentów. Zakażenia CMV i posocznicę zgłoszono odpowiednio u 8,8% (stopień ≥ 3 , 1,3%) i 3,5% (stopień ≥ 3 , 3,5%) pacjentów. U dzieci i młodzieży z przewlekłą GvHD zakażenia układu moczowego zgłoszono u 5,5% (stopnia 3. u 1,8%) pacjentów, a zakażenie wirusem BK zgłoszono u 1,8% pacjentów (brak zdarzeń stopnia ≥ 3). Zakażenia CMV wystąpiły u 7,3% pacjentów (brak zdarzeń stopnia ≥ 3).

Zwiększona aktywność lipazy: W badaniu RESPONSE w okresie randomizacji wzrost aktywności lipazy był większy w grupie leczonej ruksolitynibem w porównaniu z grupą kontrolną, głównie z powodu różnic pomiędzy zwiększeniem aktywności stopnia 1. (18,2% w por. z 8,1%). Zwiększenie aktywności stopnia ≥ 2 . było podobne w grupach terapeutycznych. W badaniu RESPONSE 2 częstości występowania były porównywalne pomiędzy grupą leczoną ruksolitynibem a grupą kontrolną (10,8% w por. z 8%). W długotrwałej obserwacji w badaniach III fazy z PV u 7,4% i 0,9% pacjentów obserwowano zwiększenie wartości lipazy stopnia 3. i stopnia 4. U tych pacjentów nie zgłaszano jednoczesnego występowania przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia trzustki przy zwiększonych wartościach lipazy.

W badaniach III fazy z MF wysokie wartości lipazy zgłaszano u 18,7% i 19,3% pacjentów w grupach leczonych ruksolitynibem w porównaniu z 16,6% i 14,0% w grupach kontrolnych odpowiednio w badaniach COMFORT-I i COMFORT-II. U pacjentów ze zwiększonymi wartościami lipazy nie zgłaszano jednoczesnego występowania przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia trzustki.

W *porównawczym okresie* badania III fazy z ostrą GvHD (badanie REACH2) nowe lub ulegające pogorszeniu odchylenia w wynikach dotyczących aktywności lipazy zgłoszono u 19,7% pacjentów w grupie otrzymującej ruksolitynib w porównaniu z 12,5% w grupie BAT; analogiczne wzrosty do stopnia 3. (3,1% w porównaniu z 5,1%) i stopnia 4. (0% w porównaniu z 0,8%) były podobne. Podczas *przedłużonej obserwacji* pacjentów leczonych ruksolitynibem, zwiększenie aktywności lipazy zgłoszono u 32,2% pacjentów; zwiększenie aktywności lipazy stopnia 3. i 4. zgłoszono odpowiednio u 8,7% i 2,2% pacjentów. Zwiększoną aktywność lipazy zgłoszono u 20,4% pacjentów z populacji dzieci i młodzieży (stopnia 3. i 4. odpowiednio u 8,5% i 4,1%).

W *porównawczym okresie* badania III fazy z przewlekłą GvHD (badanie REACH3) nowe lub ulegające pogorszeniu odchylenia w wynikach dotyczących aktywności lipazy zgłoszono u 32,1% pacjentów w grupie otrzymującej ruksolitynib w porównaniu z 23,5% w grupie BAT; analogiczne wzrosty do stopnia 3. (10,6% w porównaniu z 6,2%) i stopnia 4. (0,6% w porównaniu z 0%) były podobne. Podczas *przedłużonej obserwacji* pacjentów leczonych ruksolitynibem zwiększenie aktywności lipazy zgłoszono u 35,9% pacjentów; zwiększenie aktywności lipazy stopnia 3. i 4. zaobserwowano odpowiednio u 9,5% i 0,4% pacjentów. Zwiększoną aktywność lipazy zgłaszano z mniejszą częstością (20,4%; stopnia 3. i 4.: odpowiednio u 3,8% i 1,9%) u pacjentów z populacji dzieci i młodzieży.

Wzrost skurczowego ciśnienia krwi: W badaniach klinicznych III fazy z udziałem pacjentów z MF wzrost skurczowego ciśnienia krwi o co najmniej 20 mmHg względem wartości wyjściowych odnotowano u 31,5% pacjentów podczas przynajmniej jednej wizyty w porównaniu z 19,5% pacjentów otrzymujących leczenie kontrolne. W badaniu COMFORT-I (pacjenci z MF) średni wzrost skurczowego ciśnienia krwi względem wartości wyjściowych wyniósł od 0 do 2 mmHg w grupie leczonej ruksolitynibem w porównaniu ze zmniejszeniem o od 2 do 5 mmHg obserwowanym w grupie placebo. W badaniu COMFORT-II różnice w średnich wartościach pomiędzy grupą ruksolitynibu, a grupą kontrolną z MF były niewielkie. W głównym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z MF, w okresie randomizacji, średnie skurczowe ciśnienie krwi wzrosło o 0,65 mmHg w grupie otrzymującej ruksolitynib, w porównaniu ze zmniejszeniem o 2 mmHg w grupie najlepszej dostępnej terapii.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Łącznie 106 pacjentów w wieku od 2 do <18 lat z GvHD zostało włączonych do analizy bezpieczeństwa: 51 pacjentów (45 pacjentów z badania REACH4 i 6 pacjentów z badania REACH2) w badaniach z ostrą GvHD i 55 pacjentów (45 pacjentów z badania REACH5 i 10 pacjentów z badania REACH3) w badaniach z przewlekłą GvHD. Profil bezpieczeństwa obserwowany u pacjentów z populacji dzieci i młodzieży, którzy otrzymali leczenie ruksolitynibem był podobny do profilu bezpieczeństwa obserwowanego u dorosłych pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Łącznie 29 pacjentów w badaniu REACH2 i 25 pacjentów w badaniu REACH3 w wieku >65 lat leczonych ruksolitynibem zostało objętych analizą bezpieczeństwa. Ogółem nie stwierdzono nowych zastrzeżeń do bezpieczeństwa, a profil bezpieczeństwa u pacjentów w wieku >65 lat jest na ogół spójny z profilem bezpieczeństwa pacjentów w wieku od 18 do 65 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania: Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (patrz ChPL).

Kategoria dostępności: Rpz - lek wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania.

Pozwolenia Komisji Europejskiej na dopuszczenie do obrotu nr:

Jakavi 5 mg tabletki: EU/1/12/773/004-006; Jakavi 10 mg tabletki: EU/1/12/773/014-016; Jakavi 15 mg tabletki: EU/1/12/773/007-009; Jakavi 20 mg tabletki: EU/1/12/773/010-012

Podmiot odpowiedzialny: Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road
Dublin 4, Irlandia

Uwaga: Przed przepisaniem leku należy zapoznać się z pełną informacją o leku.

PEŁNA INFORMACJA O LEKU JEST DOSTĘPNA w Novartis Poland Sp. z o.o., ul. Marynarska 15,
02-674 Warszawa, tel. (022) 375 48 88

Opracowano: 02/2025