

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jakavi 5 mg tabletki
Jakavi 10 mg tabletki
Jakavi 15 mg tabletki
Jakavi 20 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jakavi 5 mg tabletki

Każda tabletki zawiera 5 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 71,45 mg laktozy jednowodnej.

Jakavi 10 mg tabletki

Każda tabletki zawiera 10 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 142,90 mg laktozy jednowodnej.

Jakavi 15 mg tabletki

Każda tabletki zawiera 15 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 214,35 mg laktozy jednowodnej.

Jakavi 20 mg tabletki

Każda tabletki zawiera 20 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 285,80 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Jakavi 5 mg tabletki

Okrągłe, zakrzywione tabletki w kolorze od białego do prawie białego, o średnicy około 7,5 mm, z napisem „NVR” wytłoczonym po jednej stronie i „L5” wytłoczonym po drugiej stronie tabletki.

Jakavi 10 mg tabletki

Okrągłe, zakrzywione tabletki w kolorze od białego do prawie białego, o średnicy około 9,3 mm, z napisem „NVR” wytłoczonym po jednej stronie i „L10” wytłoczonym po drugiej stronie tabletki.

Jakavi 15 mg tabletki

Owalne, zakrzywione tabletki w kolorze od białego do prawie białego, o wymiarach około 15,0 x 7,0 mm, z napisem „NVR” wytłoczonym po jednej stronie i „L15” wytłoczonym po drugiej stronie tabletki.

Jakavi 20 mg tabletki

Podłużne, zakrzywione tabletki w kolorze od białego do prawie białego, o wymiarach około 16,5 x 7,4 mm, z napisem „NVR” wytłoczonym po jednej stronie i „L20” wytłoczonym po drugiej stronie

tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Włóknienie szpiku (ang. *Myelofibrosis* -MF)

Produkt leczniczy Jakavi jest wskazany w leczeniu powiększenia śledziona związanego 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.

Czerwienica prawdziwa (ang. *Polycythaemia vera* - PV)

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

Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD)

Produkt leczniczy Jakavi jest wskazany w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie kortykosteroidami lub innymi rodzajami leczenia układowego (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Jakavi powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza doświadczonego w podawaniu leków przeciwnowotworowych.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Jakavi należy wykonać pełne badanie morfologii krwi z rozmazem krwinek białych.

Pełne badanie morfologii krwi z rozmazem krwinek białych należy wykonywać co 2-4 tygodnie do czasu ustabilizowania dawki produktu leczniczego Jakavi, a następnie w zależności od wskazań klinicznych (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Jakavi we włóknieniu szpiku (MF) jest ustalana na podstawie liczby płytek krwi (patrz Tabela 1):

Tabela 1 Dawki początkowe we włóknieniu szpiku

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

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Jakavi w leczeniu czerwienicy prawdziwej (PV) wynosi 10 mg doustnie dwa razy na dobę.

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Jakavi w leczeniu ostrej i przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *graft versus host disease*, GvHD) wynosi 10 mg doustnie

dwa razy na dobę. Produkt leczniczy Jakavi można dodać do nieprzerwanego 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 Tabeli 2, mając na celu uniknięcie przerwania leczenia z powodu małopłytkowości.

Tabela 2 Zalecenia dotyczące dawkowania w przypadku małopłytkowości u pacjentów z MF

	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 przeciwniekcyjne 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 produktu leczniczego Jakavi w dawce 5 mg raz na dobę leczenie należy przerwać. Szczegółowe zalecenia dotyczące dawkowania przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3 Zalecenia dotyczące dawkowania podczas leczenia ruksolitynibem u pacjentów z GvHD i małopłytkowością, neutropenią lub zwiększonym stężeniem bilirubiny całkowitej

Parametr laboratoryjny	Zalecenia dotyczące dawkowania
Liczba płytek krwi <20 000/mm ³	Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Jakavi o jeden poziom. Jeśli liczba płytek krwi wyniesie ≥20 000/mm ³ w ciągu siedmiu dni, dawkę można zwiększyć do dawki początkowej, w innym przypadku utrzymać zmniejszoną dawkę.
Liczba płytek krwi <15 000/mm ³	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Jakavi do czasu, gdy liczba płytek krwi wyniesie ≥20 000/mm ³ , następnie wznowić podawanie od dawki zredukowanej o jeden poziom.
Bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ANC) ≥500/mm ³ do <750/mm ³	Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Jakavi o jeden poziom. Wznowić podawanie od dawki początkowej, jeśli ANC >1 000/mm ³ .
Bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych <500/mm ³	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Jakavi do czasu, gdy ANC wyniesie >500/mm ³ , następnie wznowić podawanie od dawki zredukowanej o jeden poziom. Jeśli ANC >1 000/mm ³ , podawanie można wznowić od dawki początkowej.
Zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej niespowodowane przez GvHD (bez GvHD w wątrobie)	>3,0 do 5,0 x górna granica normy (GGN): Kontynuować podawanie produktu leczniczego Jakavi od dawki zredukowanej o jeden poziom, do osiągnięcia wartości ≤3,0 x GGN.
	>5,0 do 10,0 x GGN: Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Jakavi na okres do 14 dni, do osiągnięcia wartości bilirubiny całkowitej ≤3,0 x GGN. Jeśli bilirubina całkowita ≤3,0 x GGN podawanie można wznowić od aktualnie stosowanej dawki. Jeśli nie osiągnięto wartości ≤3,0 x GGN po 14 dniach, wznowić podawanie od dawki zredukowanej o jeden poziom.
	>10,0 x GGN: Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Jakavi do osiągnięcia wartości bilirubiny całkowitej ≤3,0 x GGN, następnie wznowić podawanie od dawki zredukowanej o jeden poziom.
Zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej spowodowanej przez GvHD (GvHD w wątrobie)	>3,0 x GGN: Kontynuować podawanie produktu leczniczego Jakavi w dawce zredukowanej o jeden poziom, do osiągnięcia wartości bilirubiny całkowitej ≤3,0 x 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 punkt 4.5). Należy unikać jednoczesnego stosowania ruksolitynibu z flukonazolem w dawkach większych niż 200 mg na dobę.

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.

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 należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę. Zalecana dawka początkowa u pacjentów z PV i GvHD i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek to 5 mg dwa razy na dobę. Podczas leczenia ruksolitynibem pacjenci powinni być uważnie monitorowani pod kątem bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

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 15-20 mg lub 2 dawki wielkości 10 mg podawane w 12-godzinnym odstępie, 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/mm³ do 200 000/mm³. Pojedyncza dawka w wysokości 20 mg lub 2 dawki wynoszące 10 mg podawane w 12-godzinnym odstępie jest zalecana dla pacjentów z MF, u których liczba płytek krwi wynosi >200 000/mm³. Kolejne dawki (pojedyncze podanie lub dwie dawki wynoszące 10 mg podane w 12-godzinnym odstępie) 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 jakiegokolwiek 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 żyłno-żyłnej (patrz punkt 5.2).

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. 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. Dawkę ruksolitynibu można modyfikować, aby zmniejszyć ryzyko cytopenii.

U pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby niezwiązanymi z GvHD, dawkę początkową ruksolitynibu należy zredukować o 50% (patrz punkt 5.2).

U pacjentów z GvHD z zajęciem wątroby i zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej do >3 x 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 produktu leczniczego Jakavi u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat z MF i PV. Nie ma dostępnych danych (patrz punkt 5.1).

U dzieci i młodzieży (w wieku 12 lat i starszych) z GvHD, bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Jakavi potwierdzają dowody z randomizowanych badań III fazy REACH2 i

REACH3. Dawka produktu leczniczego Jakavi u dzieci i młodzieży z GvHD w wieku 12 lat i starszych jest taka sama, jak u dorosłych. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Jakavi u pacjentów w wieku poniżej 12 lat.

Przerwanie leczenia

Leczenie MF i PV należy kontynuować tak długo, jak długo stosunek korzyści-ryzyko pozostaje dodatni. Leczenie należy jednak przerwać po 6 miesiącach, jeśli od chwili rozpoczęcia leczenia nie doszło do żadnego zmniejszenia wielkości śledziona lub złagodzenia objawów.

Zaleca się, by pacjenci wykazujący pewnego stopnia poprawę kliniczną przerwali leczenie ruksolitynibem, jeśli wystąpi u nich wydłużenie śledziona o 40% w porównaniu z długością wyjściową (co w przybliżeniu odpowiada zwiększeniu objętości śledziona 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 produktu leczniczego Jakavi u pacjentów z odpowiedzią na leczenie i po przerwaniu stosowania kortykosteroidów. Zaleca się zmniejszanie dawki produktu leczniczego Jakavi o 50% co dwa miesiące. Jeśli przedmiotowe i podmiotowe objawy GvHD wystąpią ponownie w trakcie lub po zmniejszeniu dawki produktu leczniczego Jakavi, należy rozważyć ponowne zwiększenie dawki.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Jakavi przyjmuje się doustnie, z jedzeniem lub bez.

W przypadku pominięcia dawki pacjent nie powinien przyjmować dodatkowej dawki, ale zażyć kolejną przepisaną dawkę leku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciąża i laktacja.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Mielosupresja

Leczenie produktem leczniczym Jakavi może spowodować wystąpienie hematologicznych działań niepożądanych leku, w tym małopłytkowości, niedokrwistości i neutropenii. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym 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 punkt 4.2).

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 produktu leczniczego Jakavi (patrz punkt 4.2 i 4.8). 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 produktu leczniczego Jakavi.

Neutropenia (bezwzględna liczba neutrofilów $<500/\text{mm}^3$) była na ogół odwracalna i możliwa do opanowania poprzez czasowe wstrzymanie podawania produktu leczniczego Jakavi (patrz punkt 4.2 i 4.8).

Pełne badanie krwi należy wykonywać tak często, jak jest to wskazane klinicznie i w miarę potrzeby dostosowywać dawkę leku (patrz punkt 4.2 i 4.8).

Zakażenia

U pacjentów leczonych produktem leczniczym 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 produkt leczniczy Jakavi pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażeń i bezzwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym 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 produkt leczniczy 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 produkt leczniczy 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 leczniczym 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 rozpoczęcie leczenia.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

Podczas stosowania produktu leczniczego 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 leczniczym 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 także punkt 4.4 „Poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE)”).

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 leczniczego 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 punkt 4.2). 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 (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z MF i PV oraz zaburzeniami czynności wątroby dawkę początkową produktu leczniczego 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 punkt 4.2 i 5.2).

Interakcje

Jeśli produkt leczniczy Jakavi ma być podawany jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 lub podwójnymi inhibitorami enzymów CYP3A4 i CYP2C9 (np. flukonazolem), jednostkową dawkę produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć o około 50% i podawać ją dwa razy na dobę (częstotliwość wykonywania badań kontrolnych, patrz punkt 4.2 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie leków cytoredukcyjnych i produktu leczniczego Jakavi było związane z możliwą do opanowania cytopenią (patrz punkt 4.2 dotyczący modyfikacji dawki podczas cytopenii).

Działania występujące po przerwaniu leczenia

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

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Jakavi zawiera laktozę. 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”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Ruksolitynib jest eliminowany poprzez metabolizm katalizowany przez CYP3A4 i CYP2C9. Z tego względu produkty lecznicze hamujące aktywność tych enzymów mogą powodować zwiększone narażenie na ruksolitynib.

Interakcje powodujące konieczność zmniejszenia dawki ruksolitynibu

Inhibitory CYP3A4

Silne inhibitory CYP3A4 (takie jak, między innymi boceprewir, klarytromycyna, indinawir, itrakonazol, ketokonazol, lopinawir/rytonawir, rytonawir, mibefradyl, nefazodon, nelfinawir, posakonazol, sakwinawir, telaprewir, telitromycyna, worikonazol)

U osób zdrowych jednoczesne podawanie ruksolitynibu (pojedyncza dawka 10 mg) i silnego inhibitora CYP3A4, ketokonazolu, spowodowało wzrost C_{max} i AUC ruksolitynibu odpowiednio o 33% i 91% w porównaniu z zastosowaniem samego ruksolitynibu. Okres półtrwania wzrósł z 3,7 do 6,0 godzin po jednoczesnym podaniu ketokonazolu.

Podając ruksolitynib z silnymi inhibitorami CYP3A4 dawkę jednostkową ruksolitynibu należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę.

Pacjenci powinni być ściśle monitorowani (np. dwa razy w tygodniu) pod kątem ewentualnych cytopenii, a dawkę leku należy stopniowo zwiększać z uwzględnieniem bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 4.2).

Podwójne inhibitory CYP2C9 i CYP3A4

U osób zdrowych jednoczesne podawanie ruksolitynibu (pojedyncza dawka 10 mg) z podwójnym inhibitorem CYP2C9 i CYP3A4, flukonazolem, spowodowało zwiększenie C_{max} i AUC ruksolitynibu odpowiednio o 47% i 232% w porównaniu ze stosowaniem samego ruksolitynibu.

Należy rozważyć zmniejszenie dawki o 50% podczas stosowania produktów leczniczych będących podwójnymi inhibitorami enzymów CYP2C9 i CYP3A4 (np. flukonazolu). Należy unikać jednoczesnego stosowania ruksolitynibu z flukonazolem w dawkach większych niż 200 mg na dobę.

Induktory enzymów

Induktory CYP3A4 (takie jak między innymi awasimib, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ryfabutin, ryfampin (ryfampicyna), ziele dziurawca (Hypericum perforatum))

Pacjenci powinni być ściśle monitorowani, a dawkę leku należy stopniowo zwiększać na podstawie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 4.2).

U osób zdrowych otrzymujących ruksolitynib (pojedyncza dawka 50 mg) po przyjęciu silnego induktora CYP3A4, ryfampicyny (w dawce dobowej 600 mg przez 10 dni), AUC ruksolitynibu było mniejsze o 70% niż po podaniu ruksolitynibu w monoterapii. Narażenie na czynne metabolity ruksolitynibu pozostało niezmienione. Ogółem aktywność farmakodynamiczna ruksolitynibu była podobna, co sugeruje, że pobudzenie CYP3A4 miało minimalny wpływ na farmakodynamikę. Może to jednak być związane z dużą dawką ruksolitynibu skutkującą działaniem farmakodynamicznym zbliżonym do E_{max} . U poszczególnych pacjentów może zająć potrzeba zwiększenia dawki ruksolitynibu w chwili rozpoczęcia leczenia silnym induktorem enzymu.

Inne interakcje, które należy wziąć pod uwagę i które mogą mieć wpływ na ruksolitynib

Łagodne do umiarkowanych inhibitory CYP3A4 (takie jak między innymi ciprofloksacyna, erytromycyna, amprenawir, atazanawir, diltiazem, cymetydyna)

U osób zdrowych jednoczesne podawanie ruksolitynibu (pojedyncza dawka 10 mg) z erytromycyną w dawce 500 mg dwa razy na dobę przez cztery dni spowodowało wzrost C_{max} i AUC ruksolitynibu

odpowiednio o 8% i 27% w porównaniu z zastosowaniem samego ruksolitynibu.

Nie zaleca się dostosowywania dawki, gdy ruksolitynib jest podawany jednocześnie z łagodnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (np. erytromycyną). Pacjenci powinni być jednak ściśle monitorowani pod kątem ewentualnych cytopenii podczas rozpoczynania leczenia umiarkowanym inhibitorem CYP3A4.

Wpływ ruksolitynibu na inne produkty lecznicze

Substancje transportowane przez glikoproteinę P lub inne transportery

Ruksolitynib może hamować glikoproteinę P i białko oporności raka piersi (BCRP) w jelicie. Może to spowodować wzrost ekspozycji układowej substratów tych transporterów, takich jak eteksylan dabigatranu, cyklosporyna, rosuwastatyna i potencjalnie digoksyna. Zaleca się terapeutyczne monitorowanie leków (TDM) lub stanu klinicznego po podaniu wymienionych substancji.

Istnieje możliwość, że potencjalne zahamowanie P-gp i BCRP w jelicie będzie zminimalizowane, jeśli czas pomiędzy podaniem leków będzie maksymalnie wydłużony.

Badanie przeprowadzone u osób zdrowych wykazało, że ruksolitynib nie hamuje metabolizmu doustnego substratu CYP3A4, midazolamu. Z tego względu nie przewiduje się wzrostu narażenia na substraty CYP3A4, gdy leki te są podawane w skojarzeniu z ruksolitynibem. Wyniki innego badania przeprowadzonego u osób zdrowych wskazywały, że ruksolitynib nie wpływa na farmakokinetykę doustnego środka antykoncepcyjnego zawierającego etynyloestradiol i lewonorgestrel. Dlatego nie przewiduje się, by skuteczność środków antykoncepcyjnych zawierających to skojarzenie była zmniejszona podczas jednoczesnego stosowania ruksolitynibu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Jakavi u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały, że ruksolitynib ma działanie toksyczne na zarodek i płód. Nie stwierdzono działań teratogennych u szczurów i królików. Jednak marginesy narażenia w porównaniu z największą dawką stosowaną u ludzi były małe i dlatego otrzymane wyniki mają ograniczone znaczenie dla stosowania u ludzi (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane. W ramach zachowywania środków ostrożności, stosowanie produktu leczniczego Jakavi podczas ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi. Jeśli kobieta zajdzie w ciążę podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi, należy dokonać indywidualnej oceny stosunku ryzyka do korzyści, z poradnictwem w zakresie możliwego ryzyka dla płodu (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Produktu leczniczego Jakavi nie wolno stosować podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3) i dlatego w chwili rozpoczęcia leczenia należy przerwać karmienie piersią. Nie wiadomo, czy ruksolitynib i (lub) jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Dostępne toksykologiczne dane farmakodynamiczne zebrane od zwierząt wykazały, że ruksolitynib i jego metabolity przenikają do mleka (patrz punkt 5.3).

Płodność

Brak jest danych na temat wpływu ruksolitynibu na płodność ludzi. W badaniach na zwierzętach nie

obserwowano wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Jakavi nie ma wpływu uspokajającego lub wywiera nieistotny wpływ uspokajający. Jednak pacjenci, u których po przyjęciu produktu leczniczego Jakavi wystąpią zawroty głowy powinni powstrzymać się od prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 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 krwimocz) (24,3%) i zawroty głowy (21,9%).

Do trzech najczęstszych niehematologicznych odchyłeń w badaniach laboratoryjnych zidentyfikowanych jako działania niepożądane należały: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (40,7%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (31,5%) oraz hipertriglicydemia (25,2%). W badaniach klinicznych III fazy z MF nie obserwowano ani hipertriglicydemii 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 ogólnymi działaniami niepożądanymi była małopłytkowość, niedokrwistość i neutropenia.

Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych dotyczących parametrów hematologicznych zidentyfikowane jako działania niepożądane leku obejmowały małopłytkowość (85,2%), niedokrwistość (75,0%) i neutropenię (65,1%). Niedokrwistość stopnia 3. zgłoszono u 47,7% pacjentów (stopień 4. nie miał zastosowania wg CTCAE w. 4.03). Małopłytkowość stopnia 3. i 4. zgłoszono odpowiednio u 31,3% i 47,7% pacjentów.

Trzema najczęściej występującymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi były: zakażenie cytomegalowirusem (CMV) (32,3%), posocznica (25,4%) i zakażenia dróg moczowych (17,9%).

Trzema najczęściej występującymi niehematologicznymi odchyleniami w wynikach badań laboratoryjnych zidentyfikowanymi jako działania niepożądane była zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (54,9%), zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (52,3%) i hipercholesterolemia (49,2%). Większość działań była nasiloną w stopniu 1. i 2.

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, bez względu na ich przyczynę, zaobserwowano u 29,4% pacjentów.

Przewlekła GvHD

Najczęściej zgłaszanymi ogólnymi działaniami niepożądanymi była niedokrwistość, hipercholesterolemia i zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej.

Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych dotyczących parametrów hematologicznych zidentyfikowane jako działania niepożądane obejmowały niedokrwistość (68,6%), małopłytkowość (34,4%) i neutropenię (36,2%). Niedokrwistość stopnia 3. zgłoszono u 14,8% pacjentów (stopień 4. nie miał zastosowania wg CTCAE w. 4.03). Neutropenię stopnia 3. i 4. zgłoszono odpowiednio u 9,5% i 6,7% pacjentów.

Trzema najczęściej występującymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi były: nadciśnienie (15,0%), ból głowy (10,2%) i zakażenia dróg moczowych (9,3%).

Trzema najczęściej występującymi niehematologicznymi odchyleniami w wynikach badań laboratoryjnych zidentyfikowanymi jako działania niepożądane były: hipercholesterolemia (52,3%), zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (52,2%) i zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (43,1%). Większość działań była nasiloną w stopniu 1. i 2.

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, bez względu na ich przyczynę, zaobserwowano u 18,1% pacjentów.

Tabelaryczny spis działań niepożądanych leku obserwowanych w badaniach klinicznych

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego 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 produktu leczniczego 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 produktu leczniczego Jakavi u pacjentów z ostrą GvHD oceniono w badaniu III fazy REACH2, uwzględniając dane pacjentów 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).

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Jakavi u pacjentów z przewlekłą GvHD oceniono w badaniu III fazy REACH3, uwzględniając dane pacjentów początkowo zrandomizowanych do leczenia produktem Jakavi (n=165) i pacjentów, którzy otrzymywali produkt 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 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 (Tabela 4) oraz u pacjentów z ostrą i przewlekłą GvHD (Tabela 5) 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 $< 1/100$); 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).

Tabela 4 Częstość występowania działań niepożądanych leku zgłaszanych w badaniach III fazy u pacjentów z MF i PV

Działanie niepożądane leku	Kategoria częstości u pacjentów z MF	Kategoria częstości u pacjentów z PV
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Zakażenia układu moczowego ^d	Bardzo często	Bardzo często
Półpasiec ^d	Bardzo często	Bardzo często
Zapalenie płuc	Bardzo często	Często
Posocznica	Często	Niezbyt często
Gruźlica	Niezbyt często	Częstość nieznana ^e
Reaktywacja HBV	Częstość nieznana ^e	Niebył często

Zaburzenia krwi i układu chłonnego^{a,d}		
Niedokrwistość ^a	-	-
Stopnia 4. wg CTCAE ^c (<6,5g/dl)	Bardzo często	Niezbyt często
Stopnia 3. wg CTCAE ^c (<8,0 – 6,5g/dl)	Bardzo często	Często
Dowolnego stopnia wg CTCAE ^c	Bardzo często	Bardzo często
Małopłytkowość ^a		
Stopnia 4. wg CTCAE ^c (<25 000/mm ³)	Często	Niezbyt często
Stopnia 3. wg CTCAE ^c (50 000 – 25 000/mm ³)	Bardzo często	Często
Dowolnego stopnia wg CTCAE ^c	Bardzo często	Bardzo często
Neutropenia ^a		
Stopnia 4. wg CTCAE ^c (<500/mm ³)	Często	Niezbyt często
Stopnia 3. wg CTCAE ^c (<1 000 – 500/mm ³)	Często	Niezbyt często
Dowolnego stopnia wg CTCAE ^c	Bardzo często	Często
Pancytopenia ^{a,b}	Często	Często
Krwawienia (wszelkie krwawienia, w tym krwawienie śródczaszkowe i z przewodu pokarmowego, wylewy podskórne i inne krwawienia)	Bardzo często	Bardzo często
Wylewy podskórne	Bardzo często	Bardzo często
Krwawienie z przewodu pokarmowego	Bardzo często	Często
Krwawienie śródczaszkowe	Często	Niezbyt często
Inne krwawienia (w tym krwawienie z nosa, krwotoki po zabiegach i krwimocz)	Bardzo często	Bardzo często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Hipercholesterolemia ^a dowolnego stopnia wg CTCAE ^c	Bardzo często	Bardzo często
Hipertriglicydemia ^a dowolnego stopnia wg CTCAE ^c	Bardzo często	Bardzo często
Przyrost masy ciała	Bardzo często	Bardzo często
Zaburzenia układu nerwowego		
Zawroty głowy	Bardzo często	Bardzo często
Bóle głowy	Bardzo często	Bardzo często

Zaburzenia żołądka i jelit		
Zwiększenie aktywności lipazy, dowolnego stopnia wg CTCAE ^c	Bardzo często	Bardzo często
Zaparcie	Bardzo często	Bardzo często
Wzdęcia z oddawaniem gazów	Często	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej ^a		
Stopnia 3. wg CTCAE ^c (>5x – 20 x GGN)	Często	Często
Dowolnego stopnia wg CTCAE ^c	Bardzo często	Bardzo często
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej ^a		
Dowolnego stopnia wg CTCAE ^c	Bardzo często	Bardzo często
Zaburzenia naczyniowe		
Nadciśnienie	Bardzo często	Bardzo często
^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 <100x10 ⁹ /l oraz liczba neutrofilów <1,5x10 ⁹ /l (lub obniżenie stężenia krwinek białych stopnia 2, jeżeli nie ma danych na temat stężenia neutrofilów), jednocześnie w tej samej ocenie laboratoryjnej. ^c Klasyfikacja zdarzeń niepożądanych CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) 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 pochodzące 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 punkt 4.4).

Tabela 5 Częstość występowania działań niepożądanych zgłoszonych w badaniach III fazy nad GvHD

	Ostra GvHD (badanie REACH2)	Przewlekła GvHD (badanie REACH3)
Działanie niepożądane	Kategoria częstości	Kategoria częstości
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Zakażenia CMV	Bardzo często	Często
Stopnia ≥ 3 . wg CTCAE ³	Bardzo często	Często
Posocznica	Bardzo często	-
Stopnia ≥ 3 . wg CTCAE	Bardzo często	-
Zakażenia dróg moczowych	Bardzo często	Często
Stopnia ≥ 3 . wg CTCAE	Często	Często
Zakażenia wirusem BK	-	Często
Stopnia ≥ 3 . wg CTCAE	-	Niezbyt często

Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Małopłytkowość ¹	Bardzo często	Bardzo często
Stopnia 3. wg CTCAE	Bardzo często	Często
Stopnia 4. wg CTCAE	Bardzo często	Bardzo często
Niedokrwistość ¹	Bardzo często	Bardzo często
Stopnia 3. wg CTCAE	Bardzo często	Bardzo często
Neutropenia ¹	Bardzo często	Bardzo często
Stopnia 3. wg CTCAE	Bardzo często	Często
Stopnia 4. wg CTCAE	Bardzo często	Często
Pancytopenia ^{1,2}	Bardzo często	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Hipercholesterolemia ¹	Bardzo często	Bardzo często
Stopnia 3. wg CTCAE	Często	Często
Stopnia 4. wg CTCAE	Często	Niezbyt często
Przyrost masy ciała	-	Często
Stopnia ≥ 3 . wg CTCAE	-	N/A ⁵
Zaburzenia układu nerwowego		
Ból głowy	Często	Bardzo często
Stopnia ≥ 3 . wg CTCAE	Niezbyt często	Często
Zaburzenia naczyniowe		
Nadciśnienie	Bardzo często	Bardzo często
Stopnia ≥ 3 . wg CTCAE	Często	Często
Zaburzenia żołądka i jelit		
Zwiększona aktywność lipazy ¹	-	Bardzo często
Stopnia 3. wg CTCAE	-	Często
Stopnia 4. wg CTCAE	-	Niezbyt często
Zwiększona aktywność amylazy ¹	-	Bardzo często
Stopnia 3. wg CTCAE	-	Często
Stopnia 4. wg CTCAE	-	Często
Nudności	Bardzo często	-
Stopnia ≥ 3 . wg CTCAE	Niezbyt często	-
Zaparcia	-	Często
Stopnia ≥ 3 . wg CTCAE	-	N/A ⁵
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej ¹	Bardzo często	Bardzo często
Stopnia 3. wg CTCAE	Bardzo często	Często
Stopnia 4. wg CTCAE	Często	Niezbyt często
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej ¹	Bardzo często	Bardzo często
Stopnia 3. wg CTCAE	Często	Często
Stopnia 4. wg CTCAE	N/A ⁵	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Zwiększona aktywność kinazy kreatynowej ¹	-	Bardzo często
Stopnia 3. wg CTCAE	-	Często
Stopnia 4. wg CTCAE	-	Często

Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi ¹	-	Bardzo często
Stopnia 3. wg CTCAE	-	Często
Stopnia 4. wg CTCAE	-	N/A ⁵
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 x 10 ⁹ /l i liczbę granulocytów obojętnochłonnych <1,5 x 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.	
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 hemoglobin 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. Prawdopodobnie 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 leczniczym 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 wynosiła 53,4% w grupie leczonej produktem leczniczym 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 (40,8% w 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 i przewlekłą GvHD niedokrwistość stopnia 3. wg CTCAE zgłoszono odpowiednio u 47,7% i 14,8% 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 małopłytkowość stopnia 3. i 4. zaobserwowano odpowiednio u 31,3% i 47,7% pacjentów. W badaniu III fazy nad przewlekłą GvHD częstość występowania małopłytkowości stopnia 3. i 4. była mniejsza (5,9% i 10,7%) niż częstość występowania w ostrej GvHD.

Neutropenia

W badaniach klinicznych III fazy z MF, u pacjentów 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, neutropenię stopnia 3. i 4. zaobserwowano odpowiednio u 17,9% i 20,6% pacjentów. W badaniu III fazy nad przewlekłą GvHD częstość występowania neutropenii stopnia 3. i 4. była mniejsza (9,5% i 6,7%) niż częstość występowania w ostrej GvHD.

Krwawienie

W badaniach osiowych III z MF fazy 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 3-4 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 krwiomocz) 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 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 porównawczym okresie badania III fazy z przewlekłą GvHD 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%). Nie zgłoszono krwawień śródczaszkowych w żadnej z grup terapeutycznych.

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 nerwobólu 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%). Posocznice zgłoszono u 0,6% pacjentów. W długotrwałej obserwacji żaden pacjent nie zgłosił występowania gruźlicy.

W *porównawczym okresie* badania III fazy z ostrą GvHD 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. Posocznice 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. Posocznice, w tym wstrząs septyczny, o dowolnym stopniu nasilenia zgłoszono u 25,4% (stopień ≥ 3 ., 21,9%) pacjentów.

W *porównawczym okresie* badania III fazy z przewlekłą GvHD 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. Posocznice 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 posocznice zgłoszono odpowiednio u 8,8% (stopień ≥ 3 ., 1,3%) i 3,5% (stopień ≥ 3 ., 3,5%) pacjentów.

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 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.

W *porównawczym okresie* badania III fazy z ostrą GvHD 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.

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 0-2 mmHg w grupie leczonej ruksolitynibem w porównaniu ze zmniejszeniem o 2-5 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.

Dzieci i młodzież

Łącznie 20 pacjentów w wieku od 12 do <18 lat z GvHD zostało włączonych do analizy bezpieczeństwa: 9 pacjentów (5 z grupy otrzymującej ruksolitynib i 4 z grupy BAT) w badaniu REACH2 i 11 pacjentów (4 z grupy otrzymującej ruksolitynib i 7 z grupy BAT) w badaniu REACH3. Na podstawie podobnej ekspozycji obserwowanej u młodzieży i dorosłych stwierdzono, że bezpieczeństwo stosowania ruksolitynibu w zalecanej dawce 10 mg dwa razy na dobę jest podobne w odniesieniu do częstości występowania i nasilenia.

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 18-65 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

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

4.9 Przedawkowanie

Brak znanego antidotum w przypadku przedawkowania produktu leczniczego Jakavi. Pacjentom podawano pojedyncze dawki do 200 mg przy dopuszczalnej ostrej tolerancji leczenia. Wielokrotne podawanie dawek większych niż zalecane wiąże się z nasiloną mielosupresją, w tym leukopenią, niedokrwistością i małopłytkowością. Należy zastosować odpowiednie leczenie podtrzymujące.

Nie należy oczekiwać, że hemodializa zwiększy wydalanie ruksolitynibu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01EJ01

Mechanizm działania

Ruksolitynib jest selektywnym inhibitorem kinaz Janusowych (JAK), JAK1 i JAK2 (dla enzymów JAK1 i JAK2 wartość IC_{50} wynosi odpowiednio 3,3 nM oraz 2,8 nM). Kinazy te są mediatorami przesyłania sygnału dla szeregu cytokin i czynników wzrostu odgrywających ważną rolę w procesie hemopoezy i funkcjonowaniu układu immunologicznego.

MF i PV należą do nowotworów mieloproliferacyjnych, o których wiadomo, że są one związane z zaburzonym przesyłaniem sygnałów przez JAK1 and JAK2. Uważa się, że przyczyną tych zaburzeń jest duże stężenie krążących cytokin, które aktywują szlak JAK-STAT, występowanie mutacji polegających na nabyciu funkcji, takich jak JAK2V617F oraz stłumienie negatywnych mechanizmów regulacyjnych. U pacjentów z MF występuje dysregulacja przesyłania sygnałów z udziałem kinaz JAK, niezależnie od obecności mutacji JAK2V617F. Aktywację mutacji w JAK2 (V617F lub eksonie 12) stwierdza się u >95% pacjentów z PV.

Ruksolitynib hamuje ścieżkę sygnałową JAK-STAT oraz proliferację komórek w komórkowych modelach złośliwych nowotworów krwi zależnych od cytokin, a także komórek Ba/F3 niezależnych od cytokin dzięki ekspresji zmutowanego białka JAK2V61, przy wartościach IC_{50} wahających się od 80 do 320 nM.

Szlaki sygnałowe JAK-STAT odgrywają rolę w regulacji rozwoju, proliferacji i aktywacji kilku typów komórek układu immunologicznego ważnych dla patogenezy GvHD.

Działanie farmakodynamiczne

Ruksolitynib hamuje fosforylację STAT3 wywołaną przez cytokiny we krwi pełnej osób zdrowych, pacjentów z MF i pacjentów z PV. Ruksolitynib powodował maksymalne zahamowanie fosforylacji STAT3 dwie godziny po podaniu dawki, a powrót do wartości bliskich wartościom wyjściowym następował po 8 godzinach zarówno u osób zdrowych, jak i u pacjentów z MF, wskazując na brak kumulacji substancji czynnej lub jej czynnych metabolitów.

Po leczeniu ruksolitynibem wyjściowo podwyższone markery stanu zapalnego związane z objawami ogólnoustrojowymi, takie jak $TNF\alpha$, IL-6 i CRP u pacjentów z MF ulegały obniżeniu. Pacjenci z MF nie rozwijali oporności na farmakodynamiczne działania ruksolitynibu w miarę upływu czasu. Podobnie, u pacjentów z PV także występowały wyjściowo podwyższone markery stanu zapalnego, które ulegały obniżeniu po leczeniu ruksolitynibem.

W gruntownym badaniu QT prowadzonym u osób zdrowych nie odnotowano danych wskazujących na występowanie wydłużenia QT/QTc pod wpływem ruksolitynibu po podaniu pojedynczych dawek leku aż do supratherapeutycznej dawki 200 mg, co świadczy o braku wpływu ruksolitynibu na repolaryzację serca.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Włóknienie szpiku

U pacjentów z MF (pierwotnym MF, MF poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub MF poprzedzonym nadpłytkowością samoistną) przeprowadzono dwa randomizowane badania III fazy (COMFORT-I and COMFORT-II). W obu badaniach u pacjentów stwierdzano wyczuwalne powiększenie śledziony co najmniej 5 cm poniżej łuku żebrowego oraz średnie ryzyko-2 lub duże ryzyko na podstawie Kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej (ang. *International Working Group Consensus Criteria*). Dawkę początkową produktu leczniczego Jakavi ustalano w oparciu o liczbę płytek krwi. Pacjenci z liczbą płytek krwi $\leq 100\ 000/mm^3$ nie byli kwalifikowani do udziału w badaniach COMFORT, jednak 69 pacjentów zostało włączonych do badania EXPAND, będącego otwartym badaniem fazy Ib prowadzonym w celu ustalenia dawki leku u pacjentów z MF (pierwotnym MF, MF poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub MF poprzedzonym nadpłytkowością samoistną) oraz wyjściową liczbą płytek krwi $\geq 50\ 000$ i $< 100\ 000/mm^3$.

Badanie COMFORT-I było randomizowanym, podwójnie ślepyim badaniem kontrolowanym placebo z udziałem 309 pacjentów opornych na dostępne leczenie lub niekwalifikujących się do niego. Pierwszorzędownym punktem końcowym w odniesieniu do skuteczności był odsetek pacjentów, u których uzyskano $\geq 35\%$ zmniejszenie objętości śledziony w 24. tygodniu względem stanu wyjściowego, stwierdzone w badaniu za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI) lub tomografii komputerowej (CT).

Do drugorzędowych punktów końcowych należał czas utrzymywania się $\geq 35\%$ zmniejszenia objętości śledziona względem stanu wyjściowego, odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ zmniejszeniem całkowitego wyniku w punktowej skali oceny objawów, zmiany w całkowitym wyniku w punktowej skali oceny objawów od stanu wyjściowego do 24. tygodnia, mierzonego za pomocą Formularza Oceny Objawów MF (MFSAF) w 2.0 dzienniczek pacjenta oraz całkowite przeżycie.

Badanie COMFORT-II było otwartym, randomizowanym badaniem z udziałem 219 pacjentów. Uczestnicy badania zostali zrandomizowani w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej ruksolitynib lub do grupy otrzymującej najlepszą dostępną terapię. W grupie najlepszej dostępnej terapii 47% pacjentów otrzymywało hydroksymocznik, a 16% pacjentów było leczonych glikokortykoidami. Pierwszorzędnym punktem końcowym skuteczności był odsetek pacjentów, u których uzyskano $\geq 35\%$ zmniejszenie objętości śledziona w 48. tygodniu względem stanu wyjściowego, na podstawie badania MRI lub CT.

Drugorzędowymi punktami końcowymi był odsetek pacjentów, u których uzyskano $\geq 35\%$ zmniejszenie objętości śledziona w 24. tygodniu względem stanu wyjściowego oraz utrzymywanie się $\geq 35\%$ zmniejszenia objętości śledziona względem stanu wyjściowego.

W badaniach COMFORT-I i COMFORT-II wyjściowe dane demograficzne pacjentów i charakterystyka choroby były porównywalne pomiędzy grupami leczenia.

Tabela 6 Odsetek pacjentów z $\geq 35\%$ zmniejszeniem objętości śledziona względem stanu wyjściowego w 24. tygodniu w badaniu COMFORT-I oraz w 48. tygodniu w badaniu COMFORT-II (ITT)

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Jakavi (n=155)	Placebo (n=153)	Jakavi (n=144)	Najlepsza dostępna terapia (n=72)
Punkty czasowe	Tydzień 24		Tydzień 48	
Liczba (%) pacjentów ze zmniejszeniem objętości śledziona o $\geq 35\%$	65 (41,9)	1 (0,7)	41 (28,5)	0
95% przedziały ufności	34,1; 50,1	0; 3,6	21,3; 36,6	0,0; 5,0
Wartość p	<0,0001		<0,0001	

Istotnie większy odsetek pacjentów w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi uzyskał $\geq 35\%$ redukcję objętości śledziona względem stanu wyjściowego (Tabela 6), niezależnie od obecności mutacji JAK2V617F (Tabela 7) lub podtypu choroby (pierwotne MF, MF poprzedzone czerwienicą prawdziwą lub MF poprzedzone nadpłytkowością samoistną).

Tabela 7 Odsetek pacjentów z $\geq 35\%$ zmniejszeniem objętości śledziony w porównaniu ze stanem wyjściowym, z uwzględnieniem mutacji JAK (grupa oceny bezpieczeństwa)

	COMFORT-I				COMFORT-II			
	Jakavi		Placebo		Jakavi		Najlepsza dostępna terapia	
Obecność mutacji JAK	Tak (n=113) n (%)	Nie (n=40) n (%)	Tak (n=121) n (%)	Nie (n=27) n (%)	Tak (n=110) n (%)	Nie (n=35) n (%)	Tak (n=49) n (%)	Nie (n=20) n (%)
Liczba (%) pacjentów ze zmniejszeniem objętości śledziony o $\geq 35\%$	54 (47,8)	11 (27,5)	1 (0,8)	0	36 (32,7)	5 (14,3)	0	0
Punkt czasowy	Po 24 tygodniach				Po 48 tygodniach			

Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi śledziony ($\geq 35\%$ zmniejszenie) na leczenie produktem leczniczym Jakavi przez co najmniej 24 tygodnie wyniosło 89% w badaniu COMFORT-I i 87% w badaniu COMFORT-II; u 52% odpowiedzi ze strony śledziony utrzymywała się przez co najmniej 48 tygodni w badaniu COMFORT-II.

W badaniu COMFORT-I 45,9% pacjentów z grupy otrzymującej produkt leczniczy Jakavi uzyskało $\geq 50\%$ poprawę całkowitego wyniku punktowego objawów w tygodniu 24 względem wyniku wyjściowego (mierzonego za pomocą MFSAF w. 2.0 dzienniczek pacjenta), w porównaniu z 5,3% pacjentów z grupy placebo ($p < 0,0001$ w teście chi-kwadrat). Średnia zmiana w ogólnym stanie zdrowia w tygodniu 24, mierzona za pomocą formularza EORTC QLQ C30 wyniosła +12,3 dla produktu leczniczego Jakavi i -3,4 dla placebo ($p < 0,0001$).

W badaniu COMFORT-I, po medianie obserwacji wynoszącej 34,3 miesiące, częstość zgonów wśród pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej ruksolitynib wyniosła 27,1% w porównaniu do 35,1% wśród pacjentów zrandomizowanych do grupy placebo; HR 0,687; 95% CI 0,459-1,029; $p = 0,668$.

W badaniu COMFORT-I, po medianie obserwacji wynoszącej 61,7 miesięcy, częstość zgonów wśród pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej ruksolitynib wyniosła 44,5% (69 ze 155 pacjentów) w porównaniu do 53,2% (82 ze 154) wśród pacjentów zrandomizowanych do grupy placebo. Odnotowano 31% redukcję ryzyka zgonu w grupie ruksolitynibu w porównaniu z grupą placebo (HR 0,69; 95% CI 0,50-0,96; $p = 0,025$).

W badaniu COMFORT-II, po medianie obserwacji wynoszącej 34,7 miesięcy, częstość zgonów wśród pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej ruksolitynib wyniosła 19,9% w porównaniu z 30,1% u pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej najlepszą dostępną terapię (BAT); HR 0,48; 95% CI 0,28-0,85; $p = 0,009$. W obu badaniach niższe wskaźniki zgonów odnotowane w grupie ruksolitynibu były spowodowane głównie wynikami uzyskanymi w podgrupach z włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną.

W badaniu COMFORT-II, po medianie obserwacji wynoszącej 55,9 miesięcy, częstość zgonów wśród pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej ruksolitynib wyniosła 40,4% (59 ze 146 pacjentów) w porównaniu z 47,9% (35 z 73 pacjentów) u pacjentów zrandomizowanych do grupy stosującej najlepszą dostępną terapię (BAT). Odnotowano 33% redukcję ryzyka zgonu w grupie ruksolitynibu w porównaniu z grupą BAT (HR 0,67; 95% CI 0,44-1,02; $p = 0,062$).

Czerwienica prawdziwa

Przeprowadzono randomizowane, otwarte, badanie III fazy kontrolowane wobec substancji czynnej

(RESPONSE), z udziałem 222 pacjentów z PV, u których występowała oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem, definiowane na podstawie kryteriów opublikowanych przez międzynarodową grupę roboczą European Leukemia Net (ELN). 110 pacjentów zrandomizowano do grupy leczonej ruksolitynibem, a 112 pacjentów do grupy otrzymującej BAT. Dawka początkowa produktu leczniczego Jakavi wynosiła 10 mg dwa razy na dobę. Następnie dawki były dostosowywane do indywidualnych potrzeb pacjentów, w zależności od tolerancji i skuteczności, a maksymalna dawka wynosiła 25 mg dwa razy na dobę. Terapia BAT była dobierana przez badacza indywidualnie dla każdego pacjenta i obejmowała leczenie hydroksymocznikiem (59,5%), interferonem/ interferonem pegylowanym (11,7%), anagrelidem (7,2%), pipobromanem (1,8) oraz obserwacją (15,3%).

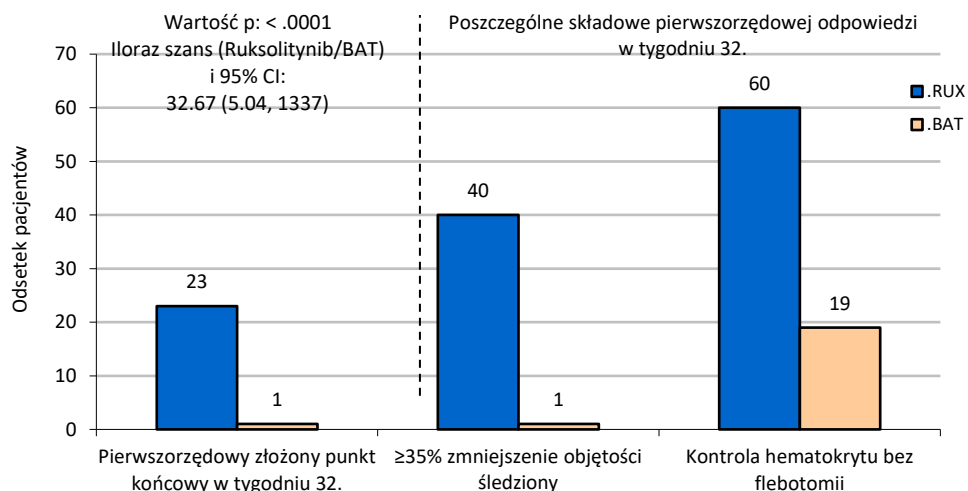
Wyjściowe dane demograficzne oraz charakterystyka choroby były zbliżone w dwóch grupach leczenia. Mediana wieku wynosiła 60 lat (zakres: 33 – 90 lat). U pacjentów z grupy ruksolitynibu rozpoznanie PV zostało ustalone 8,2 lata wcześniej (mediana) i byli oni uprzednio leczeni hydroksymocznikiem od mediany około 3 lat. U większości pacjentów (>80%) wykonano wcześniej co najmniej dwie flebotomie w ciągu ostatnich 24 tygodni poprzedzających kwalifikację. Brak jest danych porównawczych dotyczących długotrwałego przeżycia i częstości występowania powikłań choroby.

Pierwszorzędownym, złożonym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy uzyskali zarówno brak kryteriów kwalifikujących do flebotomii (kontrola HCT) oraz $\geq 35\%$ zmniejszenie objętości śledziony w tygodniu 32. względem stanu wyjściowego. Spełnianie kryteriów kwalifikacji do flebotomii określano jako potwierdzona wartość HCT $>45\%$, tzn. wzrost o przynajmniej 3 punkty procentowe względem początkowej wartości HCT lub potwierdzona wartość HCT $>48\%$, w zależności od tego, która z tych wartości była niższa. Do najważniejszych drugorzędowych punktów końcowych należał odsetek pacjentów, którzy osiągnęli pierwszorzędowy punkt końcowy i u których nie występowała progresja w tygodniu 48., a także odsetek pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję hematologiczną w tygodniu 32.

Badanie osiągnęło swój główny cel, a wyższy odsetek pacjentów z grupy Jakavi osiągnął pierwszorzędowy złożony punkt końcowy i każdy z jego elementów składowych. Znamienne więcej pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi (23%) uzyskało pierwszorzędową odpowiedź ($p < 0,001$) w porównaniu z BAT (0,9%). Kontrolę hematokrytu uzyskano u 60% pacjentów z grupy leczonej produktem leczniczym Jakavi w porównaniu do 18,8% pacjentów z grupy otrzymującej BAT, a $\geq 35\%$ zmniejszenie objętości śledziony uzyskano u 40% pacjentów z grupy otrzymującej produkt leczniczy Jakavi w porównaniu do 0,9% pacjentów z grupy BAT (Rycina 1).

Oba najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe zostały również osiągnięte. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję hematologiczną wyniósł 23% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi, w porównaniu do 8,0% w grupie BAT ($p = 0,0013$), a odsetek pacjentów, którzy uzyskali trwałą odpowiedź pierwotną w tygodniu 48. wyniósł 20% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi i 0,9% w grupie otrzymującej BAT ($p < 0,0001$).

Rycina 1 Pacjenci, którzy osiągnęli pierwszorzędowny punkt końcowy i elementy składowe pierwszorzędownego punktu końcowego w tygodniu 32.



Nasilenie objawów ogólnych oceniano na podstawie wskaźnika nasilenia objawów ogólnych (TSS) ocenianych przez pacjenta w kwestionariuszu MPN-SAF w postaci elektronicznego dzienniczka pacjenta, składającego się z 14 pytań. W tygodniu 32., 49% i 64% pacjentów leczonych ruksolitynibem uzyskało $\geq 50\%$ zmniejszenie odpowiednio w TSS-14 i TSS-5, w porównaniu do zaledwie 5% i 11% pacjentów z grupy BAT.

Percepcję korzyści z leczenia mierzono za pomocą kwestionariusza Globalnego Wrażenia Zmiany w odczuciu Pacjenta (PGIC). 66% pacjentów leczonych ruksolitynibem w porównaniu do 19% pacjentów leczonych BAT zgłaszało poprawę już po 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Poprawa w percepcji korzyści z leczenia była również większa u pacjentów leczonych ruksolitynibem w tygodniu 32. (78% w porównaniu z 33%).

Dodatkowe analizy z badania RESPONSE w celu oceny trwałości odpowiedzi zostały przeprowadzone w tygodniu 80. i w tygodniu 256. po randomizacji. Spośród 25 pacjentów, którzy osiągnęli pierwszą odpowiedź na leczenie w tygodniu 32. progresja choroby wystąpiła u 3 pacjentów w okresie do tygodnia 80. i u 6 pacjentów w okresie do tygodnia 256. Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie od tygodnia 32. do tygodnia 80. i do tygodnia 256 wyniosła odpowiednio 92% i 74% (patrz Tabela 8).

Tabela 8 Trwałość pierwszej odpowiedzi na leczenie w badaniu RESPONSE

	Tydzień 32.	Tydzień 80.	Tydzień 256.
Pierwsza odpowiedź na leczenie uzyskana w tygodniu 32.* n/N (%)	25/110 (23%)	n/a	n/a
Pacjenci utrzymujący pierwszą odpowiedź na leczenie	n/a	22/25	19/25
Prawdopodobieństwo utrzymania pierwszej odpowiedzi na leczenie	n/a	92%	74%
* Według kryteriów złożonego punktu końcowego pierwszej odpowiedzi na leczenie: brak kryteriów kwalifikujących do flebotomii (kontrola HCT) i $\geq 35\%$ zmniejszenie objętości śledziony względem wartości początkowej. n/a: nie dotyczy			

Drugie randomizowane, otwarte badanie fazy IIIb kontrolowane aktywnym lekiem (RESPONSE 2) zostało przeprowadzone z udziałem 149 pacjentów z PV i opornością lub nietolerancją hydroksymocznika, ale bez palpacyjnie wyczuwalnej splenomegalii. Pierwszorzędowy punkt końcowy definiowany jako odsetek pacjentów, którzy uzyskali kontrolę HCT (brak kryteriów kwalifikujących do flebotomii) w tygodniu 28. został osiągnięty (62,2% w grupie otrzymującej Jakavi w por. z 18,7% w grupie BAT). Najważniejszy drugorzędowy punkt końcowy definiowany jako odsetek pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję hematologiczną w tygodniu 28. został również osiągnięty (23,0% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi w por. z 5,3% w grupie BAT).

Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi

W dwóch randomizowanych otwartych, wielośrodkowych badaniach III fazy zbadano stosowanie produktu leczniczego Jakavi u pacjentów w wieku 12 lat i starszych z ostrą GvHD (badanie REACH2) i przewlekłą GvHD (badanie REACH3) po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. allogeneic haematopoietic stem cell transplantation, alloSCT) i z niewystarczającą odpowiedzią na stosowanie kortykosteroidów i/lub innych rodzajów leczenia układowego. Dawka początkowa produktu leczniczego Jakavi wyniosła 10 mg dwa razy na dobę.

Ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi

W badaniu REACH2 309 pacjentów z oporną na kortykosteroidy, ostrą GvHD stopnia II do IV zostało losowo przydzielonych w proporcji 1:1 do leczenia produktem Jakavi lub BAT. Zastosowano stratyfikację pacjentów według nasilenia ostrej GvHD w chwili randomizacji. Oporność na kortykosteroidy stwierdzano, gdy u pacjentów dochodziło do progresji choroby po przynajmniej 3 dniach, odpowiedź na leczenie nie była osiągnięta po 7 dniach lub zmniejszanie dawki kortykosteroidów zakończyło się niepowodzeniem.

Badacz wybierał BAT indywidualnie dla każdego pacjenta spośród następujących terapii: globulina anty-tymocytarna (ang. anti-thymocyte globulin, ATG), fotofereza pozaustrojowa (ang. extracorporeal photopheresis, ECP), mezenchymalne komórki macierzyste (ang. mesenchymal stromal cells, MSC), małe dawki metotreksatu (MTX), mykofenolan mofetylu (MMF), inhibitory mTOR (ewerolimus lub sirolimus), etanercept lub infliksymab.

Oprócz produktu leczniczego Jakavi lub BAT, pacjenci mogli otrzymać standardowe allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych w ramach leczenia wspomagającego obejmującego przeciwniektymiczne produkty lecznicze i transfuzje. Ruksolitynib został dodany do nieprzerwanego stosowania kortykosteroidów i/lub inhibitorów kalcyneuryny (ang. calcineurin inhibitors, CNI), takich jak cyklosporyna lub takrolimus i/lub miejscowych lub wziewnych kortykosteroidów zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w danej instytucji.

Pacjenci, których poddano wcześniej jednemu rodzajowi leczenia układowego, innemu niż kortykosteroidy i CNI w leczeniu ostrej GvHD spełniali kryteria włączenia do badania. Dodatkowo do kortykosteroidów i CNI, kontynuacja produktu leczniczego stosowanego wcześniej w leczeniu układowym w ostrej GvHD była dozwolona tylko, jeśli stosowano go w profilaktyce ostrej GvHD (tj. rozpoczęcie przed rozpoznaniem ostrej GvHD) zgodnie z powszechnie obowiązującą praktyką medyczną.

Pacjenci w grupie BAT mogli przejść do grupy otrzymującej ruksolitynib po dniu 28., jeśli spełniali następujące kryteria:

- Nie spełnili definicji odpowiedzi na leczenie w pierwszorzędownym punkcie końcowym (odpowiedź całkowita [CR] lub odpowiedź częściowa [PR]) w dniu 28.; LUB
- Od tego czasu utracili odpowiedź na leczenie i spełnili kryteria progresji, odpowiedzi mieszanej lub braku odpowiedzi, co uzasadniało konieczność wdrożenia nowego dodatkowego immunosupresyjnego leczenia układowego ostrej GvHD, ORAZ
- Nie występowały u nich przedmiotowe/podmiotowe objawy przewlekłej GvHD.

Zmniejszenie dawki produktu leczniczego Jakavi było dozwolone po wizycie w dniu 56. u pacjentów z odpowiedzią na leczenie.

Wyjściowe dane demograficzne i charakterystyka choroby były zrównoważone pomiędzy obiema grupami terapeutycznymi. Mediana wieku wyniosła 54 lata (zakres od 12 do 73 lat). W badaniu wzięło udział 2,9% nastolatków, 59,2% mężczyzn i 68,9% pacjentów rasy białej. U większości włączonych pacjentów występowała złośliwa choroba podstawowa.

Ostra GvHD była nasiloną w stopniu II u 34% i 34%, w stopniu III u 46% i 47%, a w stopniu IV u 20% i 19% pacjentów odpowiednio w grupach przyjmujących produkt leczniczy Jakavi i BAT.

Do przyczyn niewystarczającej odpowiedzi pacjentów na leczenie kortykosteroidami w grupach otrzymujących produkt leczniczy Jakavi i BAT należały i) brak odpowiedzi po 7 dniach leczenia kortykosteroidami (odpowiednio 46,8% i 40,6%), ii) nieudane zmniejszenie dawki kortykosteroidów (odpowiednio 30,5% i 31,6%) lub iii) progresja choroby po 3 dniach leczenia (odpowiednio 22,7% i 27,7%).

Wśród wszystkich pacjentów narządami najczęściej zajmowanymi przez ostrą GvHD były: skóra (54,0%) i dolny odcinek przewodu pokarmowego (68,3%). U większej liczby pacjentów w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi wystąpiła ostra GvHD z zajęciem skóry (60,4%) i wątroby (23,4%) w porównaniu z grupą BAT (skóra: 47,7% i wątroba: 16,1%).

Najczęstsze wcześniej stosowane rodzaje leczenia układowego z powodu ostrej GvHD to kortykosteroidy+CNI (49,4% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi i 49,0% w grupie BAT).

Pierwszorzędownym punktem końcowym był całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ang. overall response rate, ORR) w dniu 28., zdefiniowany jako odsetek pacjentów w każdej grupie terapeutycznej z odpowiedzią całkowitą (CR) lub odpowiedzią częściową (PR) bez konieczności stosowania dodatkowych rodzajów leczenia układowego z powodu wcześniejszej progresji, odpowiedzi mieszanej lub braku odpowiedzi na podstawie oceny badacza w oparciu o kryteria Harrisa i in. (2016).

Najważniejszym drugorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy osiągnęli CR lub PR w dniu 28. i utrzymali CR lub PR w dniu 56.

W badaniu REACH2 cel główny został osiągnięty. ORR w 28. dniu leczenia był większy w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi (62,3%) w porównaniu z grupą BAT (39,4%). Różnica pomiędzy grupami terapeutycznymi była znamieną statystycznie (test Cochrane'a-Mantela-Haenszela ze stratyfikacją $p < 0,0001$, dwustronny, iloraz szans (OR): 2,64; 95% CI: 1,65; 4,22).

Odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą był także większy w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi (34,4%) w porównaniu z grupą BAT (19,4%).

ORR w 28. dniu wyniósł 76% dla GvHD w stopniu II, 56% dla GvHD w stopniu III i 53% dla GvHD w stopniu IV w grupie przyjmującej produkt leczniczy Jakavi, oraz 51% dla GvHD w stopniu II, 38% dla GvHD w stopniu III i 23% dla GvHD w stopniu IV w grupie BAT.

Wśród pacjentów bez odpowiedzi na leczenie w 28. dniu w grupie otrzymujące produkt leczniczy Jakavi i w grupie BAT odpowiednio u 2,6% i 8,4% pacjentów doszło do progresji choroby.

Ogólne wyniki przedstawiono w Tabeli 9.

Tabela 9 Całkowity odsetek odpowiedzi w dniu 28. w badaniu REACH2

	Jakavi N=154		BAT N=155	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
Odpowiedź łącznie	96 (62,3)	54,2; 70,0	61 (39,4)	31,6; 47,5
OR (95% CI)	2,64 (1,6; 4,22)			
Wartość p (test dwustronny)	p <0,0001			
Odpowiedź całkowita	53 (34,4)		30 (19,4)	
Odpowiedź częściowa	43 (27,9)		31 (20,0)	

W badaniu osiągnięto najważniejszy drugorzędowy punkt końcowy, co stwierdzono w oparciu o analizę danych pierwotnych (data zakończenia zbierania danych: 25 lipca 2019 r.). Trwały ORR w dniu 56. wyniósł 39,6% (95% CI: 31,8; 47,8) w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi i 21,9% (95% CI: 15,7; 29,3) w grupie BAT. Różnica pomiędzy dwiema grupami terapeutycznymi była znamienna statystycznie (OR: 2,38; 95% CI: 1,43; 3,94; p=0,0007). Odsetek pacjentów z CR wyniósł 26,6% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi w porównaniu z 16,1% w grupie BAT. Ogółem, 49 pacjentów (31,6%) początkowo przydzielonych losowo do grupy BAT przeszło do grupy otrzymującej produkt leczniczy Jakavi.

Przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi

W badaniu REACH3, 329 pacjentów z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą GvHD oporną na leczenie kortykosteroidami przydzielono losowo w proporcji 1:1 do leczenia produktem Jakavi lub BAT. Zastosowano stratyfikację pacjentów według nasilenia przewlekłej GvHD w chwili randomizacji. Oporność na leczenie kortykosteroidami stwierdzano, gdy odpowiedź na leczenie nie występowała lub dochodziło do progresji choroby po 7 dniach lub choroba utrzymywała się przez 4 tygodnie bądź dwukrotnie nie udało się zmniejszyć dawki kortykosteroidów.

Badacz wybierał BAT indywidualnie dla każdego pacjenta spośród następujących terapii: fotofereza pozaustrojowa (ang. extracorporeal photopheresis, ECP), małe dawki metotreksatu (MTX), mykofenolan mofetylu (MMF), inhibitory mTOR (ewerolimus lub sirolimus), infliksymab, rytuksymab, pentostatyna, imatynib lub ibrutynib.

Oprócz produktu leczniczego Jakavi lub BAT, pacjenci mogli otrzymać standardowe allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych w ramach leczenia wspomagającego obejmującego przeciwniektoryjne produkty lecznicze i transfuzje. Nieprzerwane stosowanie kortykosteroidów i CNI, takich jak cyklosporyna lub takrolimus, oraz miejscowych lub wziewnych kortykosteroidów było dozwolone zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w danej instytucji.

Pacjenci, którzy wcześniej zostali poddani jednemu leczeniu układowemu innemu niż kortykosteroidy i/lub CNI z powodu przewlekłej GvHD, spełniali kryteria włączenia do badania. Dodatkowo do kortykosteroidów i CNI, kontynuacja stosowanego wcześniej produktu leczniczego w leczeniu

układowym przewlekłej GvHD była dozwolona tylko, jeśli stosowano go w profilaktyce przewlekłej GvHD (tj. rozpoczęcie przed rozpoznaniem przewlekłej GvHD) zgodnie z powszechnie obowiązującą praktyką medyczną.

Pacjenci w grupie BAT mogli przejść do grupy otrzymującej ruksolitynib w 1. dniu 7. cyklu oraz później z powodu progresji choroby, odpowiedzi mieszanej lub odpowiedzi nieulegającej zmianie, z powodu toksyczności BAT lub z powodu zaostrzenia przebiegu przewlekłej GvHD.

Skuteczność w leczeniu pacjentów z przejściem od aktywnej ostrej GvHD do przewlekłej GvHD bez zmniejszania dawki kortykosteroidów i leczenia układowego jest nieznana. Skuteczność w leczeniu ostrej lub przewlekłej GvHD po wlewie limfocytów dawcy (ang. donor lymphocyte infusion, DLI) i u pacjentów, którzy nie tolerowali leczenia steroidami jest nieznana.

Zmniejszenie dawki produktu leczniczego Jakavi było dozwolone po wizycie w 1. dniu 7. cyklu.

Wyjściowe dane demograficzne i charakterystyka choroby były zrównoważone pomiędzy dwiema grupami terapeutycznymi. Mediana wieku wyniosła 49 lat (zakres od 12 do 76 lat). W badaniu wzięło udział 3,6% nastolatków, 61,1% mężczyzn i 75,4% pacjentów rasy białej. U większości włączonych pacjentów występowała złośliwa choroba podstawowa.

Nasilenie choroby w czasie rozpoznania przewlekłej GvHD odpornej na leczenie kortykosteroidami było zrównoważone pomiędzy dwiema grupami terapeutycznymi: 41% i 45% pacjentów z chorobą umiarkowaną, 59% i 55% z chorobą ciężką odpowiednio w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi i BAT.

Niewystarczającą odpowiedź pacjentów na leczenie kortykosteroidami w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi i BAT charakteryzowały i) brak odpowiedzi lub progresja choroby po przynajmniej 7 dniach leczenia kortykosteroidami w dawce 1 mg/kg mc./dobę odpowiedników prednizonu (odpowiednio 37,6% i 44,5%), ii) utrzymywanie się choroby po 4 tygodniach leczenia dawką 0,5 mg/kg mc./dobę (35,2% i 25,6%) lub iii) zależność od kortykosteroidów (odpowiednio 27,3% i 29,9%).

Wśród wszystkich pacjentów u 73% i 45% doszło do zajęcia skóry i płuc w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi w porównaniu z 69% i 41% w grupie BAT.

Najczęstsze wcześniej stosowane leczenie układowe z powodu przewlekłej GvHD obejmowało: same kortykosteroidy (43% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi i 49% w grupie BAT) oraz kortykosteroidy+CNI (41% pacjentów w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi i 42% w grupie BAT).

Pierwszorzędownym punktem końcowym był ORR w 1. dniu 7. cyklu, zdefiniowany jako odsetek pacjentów w każdej grupie z CR lub PR bez konieczności stosowania dodatkowego leczenia układowego z powodu wcześniejszej progresji, odpowiedzi mieszanej lub braku odpowiedzi na podstawie oceny badacza według kryteriów Narodowych Instytutów Zdrowia (ang. National Institutes of Health, NIH).

Najważniejszym drugorzędownym punktem końcowym był czas przeżycia bez niepowodzenia leczenia (ang. *failure free survival*, FFS), złożony punkt końcowy czasu do zdarzenia obejmujący najwcześniejsze z następujących zdarzeń: i) nawrót lub ponowne wystąpienie choroby podstawowej lub zgon z powodu choroby podstawowej, ii) śmiertelność bez nawrotów lub iii) dodanie lub wdrożenie innego leczenia układowego z powodu przewlekłej GvHD.

W badaniu REACH3 osiągnięto cel główny. W czasie analizy danych pierwotnych (data zakończenia zbierania danych: 08 maja 2020 r.), ORR w 24. tygodniu był większy w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi (49,7%) w porównaniu z grupą BAT (25,6%). Różnica pomiędzy grupami terapeutycznymi była znamienna statystycznie (stratyfikowany test Cochrane'a-Mantela-Haenszela $p < 0,0001$, dwustronny, OR: 2,99; 95% CI: 1,86; 4,80). Wyniki przedstawiono w Tabeli 10.

Spośród pacjentów bez odpowiedzi na leczenie w 1. dniu 7. cyklu w grupie otrzymującej produkt leczniczy Jakavi i w grupie BAT odpowiednio u 2,4% i 12,8% doszło do progresji choroby.

Tabela 10 Całkowity odsetek odpowiedzi w 1. dniu 7. cyklu w badaniu REACH3

	Jakavi N=165		BAT N=164	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
Odpowiedź łącznie	82 (49,7)	41,8; 57,6	42 (25,6)	19,1; 33,0
OR (95% CI)	2,99 (1,86; 4,80)			
Wartość p (test dwustronny)	p<0,0001			
Odpowiedź całkowita	11 (6,7)		5 (3,0)	
Odpowiedź częściowa	71 (43,0)		37 (22,6)	

Najważniejszy drugorzędowy punkt końcowy, FFS, wykazywał statystycznie znamienne 63% zmniejszenie ryzyka w przypadku produktu leczniczego Jakavi w porównaniu z BAT (HR: 0,370; 95% CI: 0,268, 0,510, p<0,0001). Po 6 miesiącach większość zdarzeń FFS polegała na „dodaniu lub rozpoczęciu innej terapii układowej z powodu cGvHD” (prawdopodobieństwo wystąpienia tego zdarzenia wyniosło 13,4% w por. z 48,5% odpowiednio w grupie otrzymującej produkt Jakavi i BAT). Wyniki dotyczące „nawrotu choroby podstawowej” i śmiertelności niespowodowanej nawrotem (ang. *non-relapse mortality*, NRM) wyniosły 2,46% w por. z 2,57% oraz 9,19% w por. z 4,46% odpowiednio w grupie otrzymującej produkt Jakavi i BAT. Nie obserwowano różnicy w skumulowanych częstościach występowania pomiędzy grupami terapeutycznymi, gdy analizowano wyłącznie NRM.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Jakavi we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu MF i PV. U dzieci i młodzieży (w wieku 12 lat i starszych) z GvHD, dane z randomizowanych badań III fazy REACH2 i REACH3 przemawiają za bezpieczeństwem stosowania i skutecznością produktu leczniczego Jakavi (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2). W badaniu REACH2, odpowiedzi na leczenie obserwowano w dniu 28. u 4/5 nastoletnich pacjentów z ostrą GvHD (u 3 wystąpiła CR, a u 1 stwierdzono PR) w grupie otrzymującej ruksolitynib oraz u 3/4 nastoletnich pacjentów (u 3 wystąpiła CR) z grupy BAT. W badaniu REACH3 odpowiedzi obserwowano w 1. dniu 7. cyklu u 3/4 nastoletnich pacjentów z przewlekłą GvHD (wszyscy mieli PR) w grupie otrzymującej ruksolitynib oraz u 2/8 nastoletnich pacjentów (u obu stwierdzono PR) w grupie BAT.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Ruksolitynib jest związkiem należącym do I grupy wg Systemu Klasyfikacji Biofarmaceutycznej (BCS), charakteryzującym się dużą przenikalnością, dobrą rozpuszczalnością i szybkim uwalnianiem. W badaniach klinicznych wykazano, że ruksolitynib jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym, a maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) osiągane jest po około 1 godzinie od przyjęcia dawki. Na podstawie badania rozkładu masy przeprowadzonego u ludzi stwierdzono, że wchłanianie ruksolitynibu po podaniu doustnym, w postaci ruksolitynibu lub jego metabolitów powstałych w wyniku metabolizmu pierwszego przejścia, wynosi co najmniej 95%. Średnia wartość C_{max} ruksolitynibu oraz pole pod krzywą (AUC) wzrastały proporcjonalnie po podaniu pojedynczych dawek z zakresu 5-200 mg. Nie obserwowano klinicznie istotnej zmiany w farmakokinetyce ruksolitynibu, gdy lek podawano z wysokotłuszczowym posiłkiem. Średnie stężenie C_{max} było umiarkowanie zmniejszone (24%), podczas, gdy średnie AUC pozostało niemal niezmienione (4%

wzrost), gdy lek podawano z wysokotłuszczowym posiłkiem.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 75 litrów u pacjentów z MF i PV. Przy klinicznie istotnych stężeniach ruksolitynibu wiązanie z białkami osocza *in vitro* wynosi około 97%, głównie z albuminami. Badanie autoradiograficzne całego ciała przeprowadzone na szczurach wykazało, że ruksolitynib nie przenika przez barierę krew-mózg.

Metabolizm

Ruksolitynib jest metabolizowany głównie przez CYP3A4 (>50%), przy dodatkowym udziale CYP2C9. Związek macierzysty dominuje w osoczu człowieka, stanowiąc około 60% materiału związanego z lekiem, obecnego w krążeniu. W osoczu występują dwa główne, aktywne metabolity, stanowiące 25% i 11% AUC związku macierzystego. Metabolity te posiadają od połowy do jednej piątej aktywności farmakologicznej leku macierzystego wobec kinaz JAK. Łączna suma wszystkich aktywnych metabolitów odpowiada za 18% całkowitej aktywności farmakodynamicznej ruksolitynibu. W klinicznie istotnych stężeniach ruksolitynib nie hamuje aktywności CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 lub CYP3A4 i nie jest silnym induktorem CYP1A2, CYP2B6 lub CYP3A4 na podstawie badań *in vitro*. Dane *in vitro* wskazują, że ruksolitynib może hamować aktywność P-gp i BCRP.

Eliminacja

Ruksolitynib jest wydalany głównie poprzez metabolizm. Średni okres półtrwania eliminacji ruksolitynibu wynosi około 3 godziny. Po podaniu pojedynczej doustnej dawki ruksolitynibu znakowanego [¹⁴C] zdrowym osobom dorosłym lek był eliminowany głównie przez metabolizm, przy czym 74% radioaktywności było wydalane z moczem, a 22% z kałem. Lek macierzysty w postaci niezmienionej stanowił mniej niż 1% całej wydalanej radioaktywności.

Liniowość lub nielineowość

Proporcjonalność dawki wykazano w badaniach z podaniem dawki pojedynczej lub dawek wielokrotnych.

Szczególne populacje pacjentów

Wpływ powierzchni ciała, wieku, płci lub rasy

Na podstawie badań przeprowadzonych u osób zdrowych nie obserwowano znaczących różnic w farmakokinetyce ruksolitynibu w zależności od płci i rasy pacjenta. W badaniu farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z MF nie stwierdzono widocznego związku pomiędzy klirensiem ruksolitynibu po podaniu doustnym a wiekiem lub rasą pacjenta. Przewidywany klirens po podaniu doustnym wyniósł 17,7 l/h u kobiet oraz 22,1 l/h u mężczyzn, przy 39% zmienności między pacjentami z MF. Klirens wyniósł 12,7 l/h u pacjentów z PV, przy 42% zmienności pomiędzy pacjentami i nie stwierdzono widocznego związku pomiędzy klirensiem po podaniu doustnym a płcią, wiekiem lub rasą pacjenta, na podstawie oceny farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z PV. Klirens wyniósł 10,4 l/h u pacjentów z ostrą GvHD i 7,8 l/h u pacjentów z przewlekłą GvHD, przy 49% zmienności osobniczej. Nie było wyraźnego związku pomiędzy klirensiem po podaniu doustnym a płcią, wiekiem lub rasą pacjenta, na podstawie oceny farmakokinetyki w populacji pacjentów z GvHD. U pacjentów z GvHD o małej powierzchni ciała (ang. *body Surface area*, BSA) ekspozycja zwiększyła się. U pacjentów z BSA = 1 m², 1,25 m² i 1,5 m², przewidywana średnia ekspozycja (AUC) była odpowiednio o 31%, 22% i 12% większa niż u typowej osoby dorosłej (1,79 m²).

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka produktu leczniczego Jakavi u dzieci i młodzieży w wieku <18 lat z MF i PV nie została ustalona. Profil farmakokinetyki obserwowany u nastoletnich pacjentów z ostrą lub przewlekłą GvHD był porównywalny, jak w całej populacji pacjentów (patrz punkt 5.1, „Dzieci i młodzież”).

Ruksolitynib nie został jeszcze oceniony u dzieci z ostrą lub przewlekłą GvHD w wieku poniżej 12 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Czynność nerek określano za pomocą zarówno wzoru MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), jak i stężenia kreatyniny w moczu. Po podaniu pojedynczej dawki 25 mg narażenie na ruksolitynib było podobne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia oraz u osób z prawidłową czynnością nerek. Jednak pole AUC metabolitów ruksolitynibu w osoczu miało tendencje wzrostowe wraz z nasileniem zaburzeń czynności nerek i było ono najbardziej zwiększone u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Nie wiadomo, czy zwiększona ekspozycja na metabolit ma wpływ na bezpieczeństwo stosowania. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i schyłkową chorobą nerek zaleca się modyfikację dawkowania (patrz punkt 4.2). Podawanie leku wyłącznie w dniu dializy zmniejsza narażenie na metabolit, ale również zmniejsza działanie farmakodynamiczne, zwłaszcza w dniach pomiędzy dializami.

Zaburzenia czynności wątroby

Po podaniu pojedynczej dawki 25 mg ruksolitynibu pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby różnego stopnia średnie AUC ruksolitynibu wzrastało u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby odpowiednio o 87%, 28% i 65% w porównaniu z osobami o prawidłowej funkcji wątroby. Nie stwierdzono wyraźnego związku pomiędzy AUC a stopniem zaburzeń czynności wątroby w skali Child-Pugh. Okres półtrwania eliminacji w fazie końcowej był wydłużony u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu ze zdrowymi osobami z grupy kontrolnej (4,1-5,0 godzin w porównaniu do 2,8 godzin). U pacjentów z MF i PV i zaburzeniami czynności wątroby zaleca się zmniejszenie dawki o około 50% (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z GvHD i zaburzeniami czynności wątroby niezwiązanymi z GvHD, dawkę początkową ruksolitynibu należy zmniejszyć o 50%.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ruksolitynib był przedmiotem badań dotyczących farmakologii bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych, genotoksyczności i toksyczności reprodukcyjnej oraz rakotwórczości. Do narządów docelowych związanych z farmakologicznym działaniem ruksolitynibu w badaniach z podaniem dawek wielokrotnych należy szpik, krew obwodowa oraz tkanki limfoidalne. U psów odnotowano zakażenia, na ogół związane z immunosupresją. W badaniu telemetrycznym psów odnotowano niepożądane spadki ciśnienia krwi wraz ze wzrostem częstości akcji serca, a w badaniu czynności oddechowej u szczurów obserwowano niekorzystne zmniejszenie pojemności minutowej. Granice (ustalone na podstawie C_{max} substancji niezwiązanej) stężenia, przy którym nie obserwowano działań niepożądanych w badaniu na psach i szczurach były odpowiednio 15,7-krotnie oraz 10,4-krotnie wyższe od maksymalnej dawki zalecanej u ludzi wynoszącej 25 mg dwa razy na dobę. Nie odnotowano żadnego wpływu ruksolitynibu w analizie jego działań neurofarmakologicznych.

W badaniach na młodych szczurach podawanie ruksolitynibu wpływało na wzrost i wymiary kości. Spowolnienie wzrostu kości obserwowano przy dawkach ≥ 5 mg/kg mc./dobę, gdy leczenie rozpoczynano w 7. dniu po urodzeniu (co odpowiada okresowi noworodkowemu u ludzi) oraz przy dawkach ≥ 15 mg/kg mc./dobę, gdy leczenie rozpoczynano w 14. lub 21. dniu po urodzeniu (co odpowiada okresowi niemowlęctwa u ludzi, wiekowi 1-3 lata). Złamania i wczesne zakończenie wzrostu u szczurów obserwowano przy dawkach ≥ 30 mg/kg mc./dobę, gdy leczenie rozpoczynano w 7. dniu po urodzeniu. Na podstawie AUC substancji niezwiązanej stwierdzono, że ekspozycja przy poziomie NOAEL (poziom dawki niepowodujący działań niepożądanych) u młodych szczurów leczonych już od 7. dnia po urodzeniu stanowiła 0,3-krotność ekspozycji u pacjentów dorosłych po podaniu dawki 25 mg dwa razy na dobę, natomiast spowolnienie wzrostu kości i złamania występowały przy ekspozycji stanowiącej odpowiednio 1,5-krotność oraz 13-krotność ekspozycji u pacjentów dorosłych po podaniu dawki 25 mg dwa razy na dobę. Działania te były na ogół cięższe, gdy podawanie leku rozpoczynano wcześniej w okresie pourodzeniowym. Poza wpływem na rozwój kości, działania ruksolitynibu na młode szczury były podobne do działań obserwowanych u dorosłych szczurów. Młode szury były wrażliwsze niż dorosłe szczury na toksyczne działania ruksolitynibu.

W badaniach na zwierzętach ruksolitynib powodował zmniejszenie masy płodu i zwiększał częstotliwość utraty zarodka po zagnieżdżeniu. Nie znaleziono dowodów na teratogenne działanie leku u szczurów i królików. Jednak marginesy narażenia w porównaniu z największą dawką stosowaną u ludzi były małe, przez co otrzymane wyniki mają ograniczone znaczenie dla ludzi. Nie odnotowano żadnego wpływu na płodność. W badaniu nad rozwojem pre- i postnatalnym obserwowano nieznaczne wydłużenie ciąży, mniejszą liczbę miejsc implantacji oraz zmniejszenie liczby młodych w miocie. U potomstwa odnotowano zmniejszenie średniej początkowej masy ciała oraz krótki okres zmniejszonego przyrostu średniej masy ciała. U karmiących szczurów ruksolitynib i (lub) jego metabolity przenikały do mleka w stężeniu 13-krotnie większym od stężenia leku w osoczu matki. Ruksolitynib nie miał działania mutagennego lub klastogennego. Ruksolitynib nie miał działania rakotwórczego w badaniu na modelu transgenicznym myszy Tg.rasH2.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian
Dwutlenek krzemu, koloidalny bezwodny
Skrobi glikolan sodowy (typu A)
Powidon K30
Hydroksypropyloceluloza (300-600 cps)
Laktoza jednowodna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z PVC/PCTFE/Aluminium zawierający 14 lub 56 tabletek lub opakowanie zbiorcze zawierające 168 (3 opakowania zawierające 56) tabletek.

Nie wszystkie wielkości lub rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 sierpnia 2012
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 kwietnia 2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03/2024

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>