

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.

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 ruksolitynibu w leczeniu MF wynosi 15 mg dwa razy na dobę u pacjentów z liczbą płytek krwi pomiędzy 100 000/mm³ a 200 000/mm³ oraz 20 mg dwa razy na dobę u pacjentów z liczbą płytek krwi >200 000/mm³. Zalecana dawka początkowa ruksolitynibu w leczeniu PV wynosi 10 mg doustnie dwa razy na dobę.

Istnieją ograniczone informacje dotyczące dawki początkowej zalecanej u pacjentów z liczbą płytek krwi pomiędzy 50 000/mm³ a <100 000/mm³. Maksymalna dawka początkowa zalecana u tych pacjentów wynosi 5 mg dwa razy na dobę i należy ją zwiększać z zachowaniem ostrożności.

Modyfikacje dawki

Dawki można modyfikować w oparciu o bezpieczeństwo stosowania leku i jego skuteczność. 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 do wartości poniżej 100 000/mm³, mając na celu uniknięcie przerwania leczenia z powodu małopłytkowości. 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.

Jeśli leczenie zostanie uznane za zbyt mało skuteczne, a morfologia krwi będzie odpowiednia, można

zwiększyć 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.

Maksymalna dawka ruksolitynibu wynosi 25 mg dwa razy na dobę.

Dostosowanie dawki podczas jednoczesnego przyjmowania silnych inhibitorów CYP3A4 lub flukonazolu

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 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 żylna-żylna (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z 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. 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.

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. Nie ma dostępnych danych (patrz punkt 5.1).

Przerwanie leczenia

Leczenie 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 śledziony lub złagodzenia objawów.

Zaleca się, by pacjenci wykazujący pewnego stopnia poprawę kliniczną przerwali leczenie ruksolitynibem, jeśli wystąpi u nich wydłużenie śledziony o 40% w porównaniu z długością wyjściową (co w przybliżeniu odpowiada zwiększeniu objętości śledziony o 25%) i nie obserwuje się już u nich rzeczywistej poprawy w odniesieniu do objawów związanych z chorobą.

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 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 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. Można również rozważyć modyfikację dawkowania lub przerwanie 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. Wpływ produktu leczniczego Jakavi na replikację wirusa u pacjentów z przewlekłym zakażeniem HBV jest nieznany. 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.

Nowotwór złośliwy skóry nie będący czerniakiem

U pacjentów leczonych ruksolitynibem zgłaszano występowanie nieczerniakowych nowotworów

złośliwych skóry (NMSC), w tym raka podstawnokomórkowego, raka płaskonabłonkowego i raka z komórek Merkla. U większości z tych pacjentów w wywiadzie stwierdzano długotrwałe leczenie hydroksymocznikiem i wcześniejsze występowanie NMSC lub przedrakowych zmian skórnych. Związek przyczynowy z ruksolitynibem nie został ustalony. U pacjentów podlegających zwiększonemu ryzyku wystąpienia raka skóry zaleca się okresowe badanie skóry.

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.

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 i MF, otrzymujących hemodializoterapię, dawkę początkową należy ustalać w oparciu o liczbę płytek krwi (patrz punkt 4.2). Kolejne dawki (pojedyncza dawka 20 mg lub dwie dawki wynoszące 10 mg podane w 12-godzinnym odstępie u pacjentów z MF; pojedyncza dawka 10 mg lub dwie dawki po 5 mg podawane w 12-godzinnym odstępie 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 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 (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 doznając cięższych zdarzeń, 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, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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 (ryfampicylina), 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 zajść 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 cytopenií 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 należały: wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (40,7%), wzrost 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

Do hematologicznych działań niepożądanych (dowolnego stopnia wg CTCAE) należała niedokrwistość (61,8%) i małopłytkowość (25,0%). Niedokrwistość i małopłytkowość stopnia 3. lub 4. wg CTCAE zgłaszano odpowiednio u 2,9% i 2,6%.

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 wzrost 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.

Tabelaryczny spis działań niepożądanych leku obserwowanych w badaniach klinicznych

Bezpieczeństwo stosowania 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 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).

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, a stopień 4 = zdarzenia zagrażające życiu.

Działania niepożądane leku występujące w badaniach klinicznych (Tabela 1) zostały wymienione wg klasyfikacji układów narządowych MedDRA. W obrębie każdej kategorii działania niepożądane wymieniono względem częstości występowania, poczynając od najczęstszych. Ponadto, kategorie częstości występowania działań niepożądanych ustalono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 1 Częstość występowania działań niepożądanych leku zgłaszanych w badaniach III fazy (COMFORT-I, COMFORT-II, RESPONSE, RESPONSE 2)

Działanie niepożądane leku	Kategoria częstości u pacjentów z MF	Kategoria częstości u pacjentów z PV
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Zakażenia układu moczowego ^{a,d}	Bardzo często	Bardzo często
Półpasiec ^{a,d}	Bardzo często	Bardzo często
Zapalenie płuc	Bardzo często	Często
Posocznica	Często	Niezbyt często
Gruźlica ^e	Niezbyt często	Nieznana ^f
Zaburzenia krwi i układu chłonnego^{b,d}		
Niedokrwistość ^b	-	-
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 ^b		
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 ^b		
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	Bardzo 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 ^b dowolnego stopnia wg CTCAE ^c	Bardzo często	Bardzo często
Hipertriglicydemia ^b dowolnego stopnia wg CTCAE ^c	Bardzo często	Bardzo często
Przyrost masy ciała ^a	Bardzo często	Bardzo często
Zaburzenia układu nerwowego		
Zawroty głowy ^a	Bardzo często	Bardzo często
Bóle głowy ^a	Bardzo często	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit		
Zwiększenie aktywności lipazy, dowolnego stopnia wg CTCAE ^c	Bardzo często	Bardzo często
Zaparcie ^a	Bardzo często	Bardzo często
Wzdęcia z oddawaniem gazów ^a	Często	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej ^b		
Stopnia 3. wg CTCAE ^c (>5x – 20 x GGN)	Często	Często
Dowolnego stopnia wg CTCAE ^c	Bardzo często	Bardzo często
Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej ^b		
Dowolnego stopnia wg CTCAE ^c	Bardzo często	Bardzo często

Zaburzenia naczyniowe		
Nadciśnienie ^a	Bardzo często	Bardzo często
^a	Częstość występowania ustalano na podstawie danych o zdarzeniach niepożądanych.	
	- Pacjent, u którego dane działanie niepożądane występowało wielokrotnie został tylko raz uwzględniony w obliczeniach w danej kategorii działań niepożądanych.	
	- Zgłaszane działania niepożądane dotyczą czasu leczenia oraz okresu do 28 dni po dacie zakończenia leczenia.	
^b	Częstość występowania ustalano na podstawie wyników badań laboratoryjnych.	
	- Pacjent, u którego dane działanie niepożądane występowało wielokrotnie został tylko raz uwzględniony w obliczeniach w danej kategorii działań niepożądanych.	
	- Zgłaszane działania niepożądane dotyczą czasu leczenia oraz okresu do 28 dni po dacie zakończenia leczenia.	
^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	Częstość występowania ustalono na podstawie wszystkich pacjentów otrzymujących ruksolitynib, biorących udział w badaniach klinicznych (n=4755)	
^f	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 śledziona 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).

Opis wybranych działań niepożądanych leku

Niedokrwistość

W badaniach klinicznych III fazy z MF mediana czasu do pierwszego wystąpienia niedokrwistości stopnia 2 lub wyższego wg CTCAE wyniosła 1,5 miesiąca. Jeden pacjent (0,3%) przerwał leczenie z powodu niedokrwistości.

U pacjentów otrzymujących ruksolitynib średnie zmniejszenie stężenia hemoglobiny osiągnęło nadir wynoszący około 10 g/litr poniżej wartości wyjściowych po 8 do 12 tygodniach leczenia, a następnie stopniowo powracało, by osiągnąć nowy stan stacjonarny wynoszący około 5 g/litr poniżej wartości wyjściowych. Prawidłowość tę obserwowano u pacjentów niezależnie od tego, czy otrzymali oni transfuzję krwi podczas leczenia, czy nie.

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu COMFORT-I 60,6% pacjentów z MF leczonych produktem leczniczym Jakavi i 37,7% pacjentów z MF przyjmujących placebo otrzymało transfuzję masy erythrocytarnej podczas leczenia randomizowanego. W badaniu COMFORT-II częstość podawania transfuzji masy erythrocytarnej 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%.

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%).

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.

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 krwimocz) były zgłaszane u 13,3% pacjentów leczonych ruksolitynibem oraz u 10,3% pacjentów otrzymujących leczenie referencyjne.

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

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

RESPONSE 2.

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

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.

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.

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.

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

e-mail: ndl@urpl.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: L01XE18

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 tłumienie 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.

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 α , 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 żeberowego 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.

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

Do drugorzędowych punktów końcowych należał czas utrzymywania się $\geq 35\%$ zmniejszenia objętości śledziony 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 glukokortykoidami. Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności był odsetek pacjentów, u których uzyskano $\geq 35\%$ zmniejszenie objętości śledziony 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 śledziony w 24. tygodniu względem stanu wyjściowego oraz utrzymywanie się $\geq 35\%$ zmniejszenia objętości śledziony względem stanu wyjściowego.

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

Tabela 2 Odsetek pacjentów z $\geq 35\%$ zmniejszeniem objętości śledziony 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 śledziony 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 śledziony względem stanu wyjściowego (Tabela 2), niezależnie od obecności mutacji JAK2V617F lub podtypu choroby (pierwotne MF, MF poprzedzone czerwienicą prawdziwą lub MF poprzedzone nadpłytkowością samoistną).

Tabela 3 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 na leczenie ze strony śledziony ($\geq 35\%$ zmniejszenie) podczas leczenia 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 pegylovanym (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.

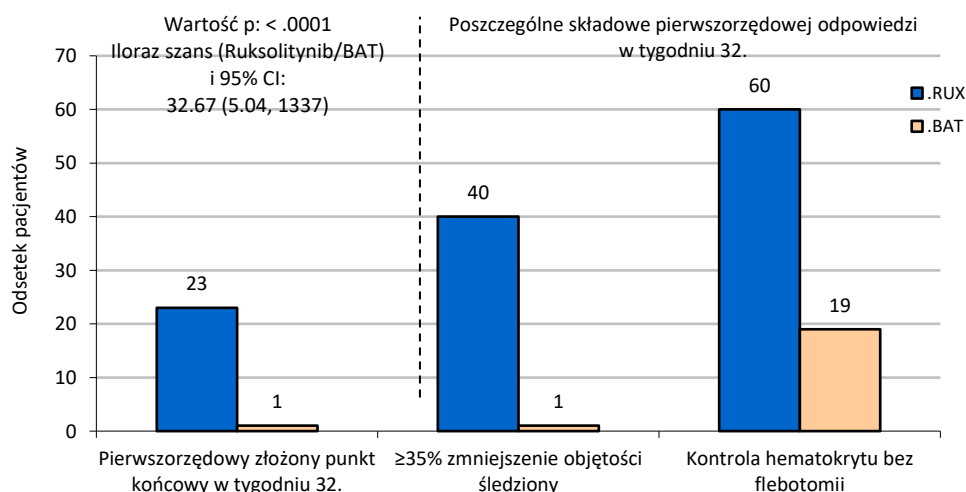
Pierwszorzędownym, złożonym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy uzyskali zarówno brak kryteriów kwalifikujących do flebotomii (kontrola HCT) oraz $\geq 35\%$ zmniejszenie objętości śledziony w tygodniu 32. względem stanu wyjściowego. Spełnianie kryteriów kwalifikacji do flebotomii określano 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 4).

Tabela 4 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).

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 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

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 niezmięnionej stanowił mniej niż 1% całej wydalanej radioaktywności.

Liniowość lub nieliniowość

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

Szczególne populacje pacjentów

Wpływ 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.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Jakavi u dzieci i młodzieży nie zostały ustalone (patrz punkt 5.1, „Dzieci i młodzież”).

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 zaburzeniami czynności wątroby zaleca się zmniejszenie dawki o około 50% (patrz punkt 4.2).

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 transgenicznych 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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLENIAŃ 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 sierpień 2012

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 kwietnia 2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07/2020

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